

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université 8 Mai 1945 Guelma



جامعة 8 ماي 1945 قالمة
UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA

Faculté Mathé Informatique et Science de la matière
Département Science de la matière
Laboratoire de Chimie Appliquée

THÈSE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTORAT EN 3^{ème} CYCLE

Domaine : Science de la matière Filière : Chimie
Spécialité : Chimie appliquée

Présentée par

MEZARI Yasmine

Intitulée

**Étude théorique du complexe d'inclusion de 2-méthyl mercapto
phénothiazine avec l'hydroxy propyl β -cyclodextrine
par la méthode DFT.**

Soutenue le : 20/11/2022

Devant le Jury composé de :

Nom et Prénom

Grade

Mme DJEMIL Rayenne

Professeur

Univ. de Guelma

Présidente

Mr MERDES Rachid

Professeur

Univ. de Guelma

Encadreur

Mme NOUAR Leila

Professeur

Univ. de Guelma

Co-Encadreur

Mr GHEID Abdalhak

Professeur

Univ. de Souk Ahras

Examinateur

Mme BERRDJEM Yamina

Professeur

Univ. de Souk Ahras

Examinatrice

Mme MERABET Nora

MCA

Univ. de Guelma

Examinatrice

Année Universitaire :2021/2022

Je dédie ce travail, fruit de plusieurs années d'efforts et d'études, accompagné d'un profond d'amour :

A la mémoire de mon frère Abderrazak

Qui a quitté ce monde à la fleur de l'âge.

A mes chers parents

Pour leur amour...pour tous leurs sacrifices...

Pour tous l'enseignement qu'il m'ont transmis...

J'espère avoir réalisé aujourd'hui l'un de leurs vœux les plus chers

A mes frères et sœurs

Ahmed, Krimou, Meriem, Fatima, Kawther Et Khadidja

Pour leurs encouragements et prodigieux conseils.

A mes neveux et nièces en particulier Ilyane, Omouayma et Marame.

A ma chère amie et sœur Meryem

Qui a été et restera l'épaule sur laquelle je peux toujours m'appuyer

A mon cher époux Amine

Dont la gentillesse, la compréhension et la largesse d'esprit, m'ont été le meilleur soutien et m'ont permis d'être ce que je suis.

A mon fils Ishaq

*Qui a toujours été le contraire de ce qu'a été mon époux :
c'est-à-dire une entrave dans les jambes, mais une entrave motivante.*

A toutes les personnes que j'aime et qui m'aiment.

A moi-même

Remerciement

Je ne remercierai jamais assez Dieu le Tout Puissant de m'avoir donné la santé, le courage et la patience pour achever ce travail dans les meilleures conditions.

Ce travail a été réalisé au sein de deux laboratoires, de la Chimie Computationnelle et nanostructures (LCCN), et de la Chimie Appliquée (LCA) de la Faculté des Mathématiques de l'Informatique et des Sciences de la Matière, de l'Université de 8 Mai 1945 Guelma.

*Je souhaite remercier en premier lieu mon Co-encadreur de thèse M^{me} la professeure **Leila NOUAR** pour m'avoir accueillie au sein de son équipe.*

Je lui suis également reconnaissante pour le temps conséquent qu'elle m'a accordé, pour la qualité de ses conseils pédagogiques et scientifiques, Pour sa franchise et sa sympathie.

J'ai beaucoup appris à ses côtés et je lui adresse ma gratitude pour tout.

*J'adresse mes chaleureux remerciements à mon encadreur de thèse, Mr le professeur **Rachid MERDES** pour son attention de tout instant sur mes travaux, pour ses conseils avisés et son écoute qui ont été prépondérants pour la bonne réussite de cette thèse.*

J'ai pris un grand plaisir à travailler avec lui.

*J'adresse mes plus vifs remerciements à M^{me} **DJEMIL Rayenne**, Professeure
à l'Université 8 mai 1945 de Guelma,
pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant de présider le jury de ma soutenance de thèse.*

*Je tiens à remercier vivement Mr **GHEID Abdelhak**, et M^{me} **Yamina BERREDJEM**,
Professeurs à L'université Med Cherif Messaadia de Souk Ahras, et
M^{me} **MERABET Noura** Maître de Conférence classe A à l'Université 8 mai 1945 de
Guelma*

*Pour l'honneur qu'ils ont contribué en acceptant de faire partie de l'honorable jury chargé
de superviser ma soutenance.*

*Je leur exprime ma reconnaissance pour le temps et l'énergie
qu'ils ont bien voulu lui consacrer.*

*Mes remerciements s'adressent également aux ingénieurs de laboratoire
Assia BOULTIF et **Nacira ARAAR**.*

Je vous remercie pour votre aide et votre aimable et chaleureux accueil.

Je souhaite remercier tout particulièrement mes amis

Meryem, Imene, Sonia, Bochra, Leyla

pour leur aide et la bonne ambiance qu'elles contribué à créer.

Je garderai en mémoire, des souvenirs inoubliables des moments passer ensemble.

| | |
|--|-----|
| Table de Matière | i |
| Liste des Tableaux | iv |
| Liste des Figures | v |
| Liste des Abréviations | vii |
| Résumés | ix |
| Introduction Générale | 2 |
| Chapitre I. Hôte-Invitée et Complexes d'Inclusion | |
| I.1. Historique des cyclodextrines | 6 |
| I.1.1. La Découverte | 7 |
| I.1.2. L'Exploration | 9 |
| I.2. Généralités et Applications des Cyclodextrines | 9 |
| I.2.1. Structure des Cyclodextrines | 9 |
| I.2.2. Nomenclature des Cyclodextrines | 11 |
| I.3. Propriétés Physico - Chimiques Cyclodextrines | 12 |
| I.4. Applications des Cyclodextrines | 13 |
| I.4.1. L'environnement | 14 |
| I.4.2. L'alimentation | 14 |
| I.4.3. Cosmétologie | 14 |
| I.4.4. Domaine Pharmaceutique | 15 |
| I.5. Les Cyclodextrines Modifiées | 15 |
| I.5.1. But des Modifications | 15 |
| I.6. La Molécule Hôte : L'Hydroxy Propyle β -Cyclodextrine | 16 |
| I.7. Les Phénothiazines | 18 |
| I.7.1. Synthèse de la Phénothiazine | 18 |
| I.8. La Molécule Invitée : 2- Méthyl Mercapto Phénothiazine | 19 |
| I.8.1. Caractéristiques Physico-Chimiques de 2-Méthyl Mercapto Phénothiazine | 19 |
| I.9. Complexe d'inclusion | 20 |

| | |
|--|----|
| I.9.1. Formation des complexes d'inclusion | 20 |
| I.9.3. Les Conséquences de la Complexation | 22 |
| Références | 23 |

Chapitre II. Méthodes de la Chimie Quantique

| | |
|--|----|
| II.1. Équation de Schrödinger | 27 |
| II.2. L'Approximation de Born-Oppenheimer | 28 |
| II.3. Méthodes Semi-Empiriques | 29 |
| II.3.1. Principe des Méthodes Semi-Empiriques | 29 |
| II.4. Méthode de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité | 30 |
| II.4.1. Théorèmes de Hohenberg et Kohn | 30 |
| II.4.2. Méthodologie de Kohn et Sham | 31 |
| II.5. Les Types de Fonctionnelles Existant | 32 |
| II.5.1. Les fonctionnelles locales (LDA) | 32 |
| II.5.2. Les fonctionnelles à correction de gradient (GGA) | 32 |
| II.5.3. Les fonctionnelles hybrides HF-DFT | 32 |
| II.6. Les Bases d'Orbitales Atomiques | 33 |
| II.7. Méthodes d'Analyses de la Densité Électronique | 35 |
| II.7.1. Les Descripteurs de Réactivité Globale et les Indices de Fukui | 35 |
| II.7.2. L'Analyse des Orbitales NBO | 37 |
| II.8. L'analyse de décomposition de l'énergie (EDA) | 38 |
| II.9. L'analyse topologique de la densité électronique (QTAIM) | 39 |
| II.9.1. Notions de bassin atomique et point critique nucléaire (NCP) | 39 |
| II.9.2. Analyse de la densité dans le bassin atomique | 40 |
| II.9.3. Autres Formes de la Théorie QTAIM | 41 |
| II.10. Analyse des interactions non covalentes (NCI) | 42 |
| II.10.1. Interactions Fortes Stabilisantes (type I) | 43 |
| II.10.2. Interactions Forte Déstabilisantes (type II) | 44 |
| II.10.3. Interactions faibles ou de Van der Waals (type III) | 44 |
| II.10.4. Visualisation des interactions non covalentes | 44 |
| II.11. Les Méthodes de Solvation | 45 |
| II.11.1. La Méthode du « Continuum Solvation » | 45 |
| II.11.2. La Méthode PCM (Polarizable Continuum Model) | 47 |

| | |
|--------------------------------------|----|
| II.11.3. La Méthode COSMO-PCM (CPCM) | 47 |
| II.12. Logiciels Utilisés | 49 |
| Références | 51 |

Chapitre III. Résultats Et Discussion

| | |
|--|----|
| III.1. Introduction | 55 |
| III.2. Méthodes de Calcul | 57 |
| III.3. Résultats et Discussions | 60 |
| III.3.1. Les énergies et les structures géométriques des complexes | 60 |
| III.3.2. Descripteurs de Réactivité Locale | 66 |
| III.3.3. Les Transitions Electroniques et Les Spectres UV-Vis | 70 |
| III.3.4. Etudes Spectrales RMN par la Méthode GIAO | 72 |
| III.3.5. Spectres Vibratoire | 75 |
| III.3.6. Analyse Orbitale des Liaisons Naturelles | 78 |
| III.3.7. Analyse de la Décomposition Energétique (EDA) | 81 |
| III.3.8. Analyse par la Théorie Quantique des Atomes dans les Molécules (QTAIM) | 84 |
| III.3.9. Analyse du Gradient Réduit de la Densité des Interactions Non- Covalentes | 90 |
| Références | 92 |
| Conclusion | 95 |
| Annexe | 97 |

CHAPITRE 1

| | | |
|-----|---|----|
| I.1 | Quelques Etapes de l'Historique des Cyclodextrines. | 8 |
| I.2 | Propriétés Physico-Chimiques des Cyclodextrines. | 12 |
| I.3 | Caractéristiques Physico-Chimiques du 2-Méthyl Mercapto Phénothiazine | 19 |

CHAPITRE 3

| | | |
|--------|---|----|
| III.1 | Les énergies et les paramètres thermodynamiques standard pour les deux complexes d'inclusion dans les deux phases gazeuse et aqueuse. | 64 |
| III.2 | Les distances intermoléculaires des liaisons obtenues, pour les deux complexes en phase gazeuse et aqueuse, optimisées par B97-D3/6-31G(d,p) et BP86-D3/6-31G(d,p). | 65 |
| III.3 | Les fonctions de Fukui condensées (f_r^+ , f_r^-) associées aux attaques nucléophiles et électrophiles, respectivement pour 2MMPT isolé. | 68 |
| III.4 | Les fonctions de Fukui condensées (f_r^+ , f_r^-) associées aux attaques nucléophiles et électrophiles de l'invité dans les complexes C1 et C2. | 69 |
| III.5 | Les énergies d'excitation, les forces d'oscillateur (f), les longueurs d'onde (λ) et les configurations d'excitations. | 70 |
| III.6 | Les déplacements chimiques RMN ^1H (δ , ppm) dans D_2O obtenus par l'approche GIAO pour 2MMPT avant et après complexation. | 74 |
| III.7 | Les fréquences théoriques et expérimentales (cm^{-1}) (ν) de 2MMPT, HP β -CD et les complexes C1 et C2. | 77 |
| III.8 | Les transitions électroniques NBO des liaisons hydrogènes intermoléculaires des deux complexes d'inclusion C1 et C2 | 80 |
| III.9 | Analyse EDA pour les deux complexes d'inclusion par la méthode BP86-D3/6-31G(d,p). | 82 |
| III.10 | Les paramètres topologiques obtenus à partir de l'analyse QTAIM pour les complexes C1 et C2. | 85 |

CHAPITRE 1

| | | |
|------|--|----|
| I.1 | Structure générale des cyclodextrines | 9 |
| I.2 | Structure développée (glucoses en forme chaise) des trois principales cyclodextrines. | 10 |
| I.3 | Représentation Tronconique Simplifiée de l' α -Cyclodextrine. | 10 |
| I.4 | Numérotation des unités glucose (gauche) et numérotation des différentes unités glucoses sur l' α -CD (droite). | 11 |
| I.5 | Nombre de publications comprenant le terme 'cyclodextrin' de 1980 à 2014. | 13 |
| I.6 | La Structure de l'Hydroxypropyl- β -Cyclodextrine (HP- β -CD) | 16 |
| I.7 | Position des groupements hydroxyles dans une unité glucose. | 17 |
| I.8 | Structure de la Phénothiazine | 18 |
| I.9 | La Synthèse de la Phénothiazine à partir du Diphénylamine et de Soufre. | 18 |
| I.10 | Structure de 2- méthyl mercapto phénothiazine. | 19 |
| I.11 | Schéma Général de la Formation d'un Complexe D'inclusion Entre une Molécule Hôte et une Molécule Invitée. | 20 |
| I.12 | Représentation des Différentes Stœchiométries des Complexes D'inclusion. | 21 |

CHAPITRE 2

| | | |
|------|--|----|
| II.1 | Echelle de couleur pour la représentation des interactions NCI | 45 |
|------|--|----|

CHAPITRE 3

| | | |
|-------|--|----|
| III.1 | Structures moléculaires et numérotation atomique pour HP β -CD et 2MMPT | 56 |
| III.2 | Structures proposées des deux complexes d'inclusion 2MMPT @ HP β -CD.. | 58 |
| III.3 | Variation de l'énergie de liaison pour les deux complexes à différentes positions, par PM3. | 60 |
| III.4 | Structures géométriques des complexes d'inclusion optimisées par B97-D3/6-31G(d,p) (a, b, a', b') et BP86-D3/6-31G(d,p) (c, d, c', d').(a, b, c, d) en phase gazeuse et en phase aqueuse (a', b', c', d'), respectivement, pour les complexes C1 et C2.. | 63 |
| III.5 | Courbes des indices de Fukui pour le 2MMPT avant et après complexation en phase gazeuse (a) et en phase aqueuse (b). | 67 |

| | | |
|--------|---|----|
| III.6 | Tracé des orbitales moléculaires des énergies d'excitation verticale (E , eV), les forces d'oscillateur (f), et les longueur d'onde (λ) pour les complexes C1 et C2 par la fonctionnelle BP86-D3/6-31G (d,p). | 71 |
| III.7 | Structure chimique de la 2-méthyl mercapto phénothiazine. | 72 |
| III.8 | Corrélation entre les déplacements chimiques calculés et expérimentaux | 73 |
| III.9 | Spectres infrarouges des complexes d'inclusion 2MMPT (en bleu), HP β -CD (en rouge) and 2MMPT@HP β -CD (en noir). | 76 |
| III.10 | Les fréquences (cm^{-1}) en fonction du la densité d'énergie cinétique $G(r)$. | 78 |
| III.11 | Profils énergétiques des structures générées à chaque étape pour les complexes C1 et C2 obtenus à partir de l'analyse EDA par BP86-D3/6-31G (d,p). | 83 |
| III.12 | Topographie moléculaire par analyse QAIM des complexes d'inclusion C1 et C2 en phase aqueuse par la fonctionnelle BP86-D3/6-31G (d,p). | 86 |
| III.13 | Les densités électroniques (en ua) en fonction des distances des liaisons hydrogène (en Å) pour les complexes C1 et C2. | 88 |
| III.14 | EHB (kcal/mol) en fonction de la densité d'énergie électronique cinétique ($G(r)$) (en ua) pour les complexes C1 et C2. | 89 |
| III.15 | Graphiques de RDG (s) en fonction de la densité électronique multipliée par le signe de la deuxième valeur propre Hessienne ($\text{sign}\lambda_2$) ρ et l'interaction de liaison H correspondante pour les deux complexes. | 91 |

Liste des abréviations

| | |
|-----------------------------------|--|
| 2MMPT : | 2-Méthyl Mercapto Phénotiazine |
| α-CD : | Alpha-Cyclodextrine |
| β-CD : | Béta-Cyclodextrine |
| γ-CD : | Gamma-Cyclodextrine |
| ΔH : | Enthalpie du système |
| ΔS : | Entropie du système |
| ΔG : | Enthalpie libre du système |
| γ-CD : | Gamma- Cyclodextrine |
| B3LYP : | Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr |
| BCP : | Bond Point critique |
| CPCM : | Cosmo-Polarisable Continuum Model |
| CCP : | Point critique de la cage |
| CDs : | Cyclodextrines |
| DFT : | Théorie de la Fonctionnelle de la Densité |
| EDA : | Analyse de Décomposition de l'Energie |
| f : | Force d'oscillation |
| FT-IR : | Infra-Rouge à Transformet de Fourier |
| GGA : | Approximation du Gradient Généralisé |
| HP-β-CD : | Hydroxy-Propyl - β -Cyclodextrine |
| HOMO : | Orbitale Moléculaire la plus Haute Occupée |
| HBs : | Liaisons (Bond) Hydrogène. |
| HF : | Hartree Fock |
| LUMO : | Orbitale Moléculaire la plus basse (Low) non-occupée (Unocupied) |
| LDA : | Approximation de la Densité locale |
| NBO : | Orbitale de Liaison Naturelle |
| NCI : | Interaction Non Covalent |
| NCP : | Point Critique Nucléaire |

PCM : Modèle continu polarisable
PM3 : Numéro de Modèle Paramétré 3
QTAIM : Analyse Topologique de la Densité Electronique
RCP : Point critique de l'anneau
TD-DFT : Théorie fonctionnelle de la densité dépendante du temps
UV-VIS : Ultraviolet visible

Abstract

The supramolecular host-guest complexation of 2-methyl mercapto phenothiazine with hydroxy propyl β -cyclodextrin is computationally investigated employing B97-D3 and BP86-D3 levels of theory with 6-31G(d,p) basis set in gas and aqueous phases. The computed binding and interaction energies values reflect the stability of the studied inclusion complexes. From the energetic point of view, the C1 complex was more stable than the C2 complex in both phases. EDA, TD-DFT, NBO, QTAIM and NCI analyses were done to give more information about the nature of intermolecular interaction between 2MMPT and HP β -CD. The results show that the inclusion complexes are stabilized by hydrogen bonding and Van der Waals interactions. Finally, our theoretical ^1H NMR chemical shift results are in good agreement with the experimental data.

Keywords : Inclusion complex, interaction energies, Fukui function, electronic transitions, non-covalent interactions.

La complexation de 2-méthyl mercapto phénothiazine avec l'hydroxy propyl β -cyclodextrine est étudiée théoriquement avec les niveaux de théorie B97-D3 et BP86-D3 avec la base 6-31G (d, p) dans les phases gazeuse et aqueuse. Les valeurs calculées des énergies de liaison et d'interaction reflètent la stabilité des complexes d'inclusion étudiés. Du point de vue énergétique le complexe C1 s'est montré plus stable que le complexe C2 dans les deux phases. Des analyses EDA, TD-DFT, NBO, QTAIM et NCI ont été effectuées pour donner plus d'informations sur la nature des interactions intermoléculaires entre la 2MMPT et l'HP β -CD. Les résultats montrent que les complexes d'inclusion sont stabilisés par des liaisons hydrogène et des interactions de Van der Waals. Enfin, nos résultats théoriques RMN ^1H sont en bon accord avec les données expérimentales.

Mots clé : Complexe d'inclusion, énergies d'interaction, fonction de Fukui, transitions électroniques, interactions non covalentes.

تمت دراسة معقدات 2-ميثيل ميركابتو فينوثيرازين مع هيدروكسي بروبييل بيتا-سيكلودكسترين نظريًا مع المستويات النظرية BP86-D3 و B97-D3 مع 6-31G(d,p) في الحالتين الغازية والمائية. تعكس القيم المحسوبة لطاقات الربط والتفاعل استقرار مجمعات التضمين المدروسة. من وجهة النظر النشطة ، كان مجمع C1 أكثر استقرارًا من مجمع C2 في كلا المرحلتين. تم إجراء تحليلات EDA و TD-DFT و NBO و QTAIM و NCI لإعطاء مزيد من المعلومات حول طبيعة التفاعلات بين الجزيئات 2-ميثيل ميركابتو فينوثيرازين مع هيدروكسي بروبييل بيتا-سيكلودكسترين المضيف والضيف. أخيرًا ، تتوافق نتائج H NMR النظرية الخاصة بنا بشكل جيد مع البيانات التجريبية.

الكلمات المفتاحية: مجمع الشمولية ، طاقات التفاعل ، وظيفة فوكوي ، التحولات الإلكترونية ، التفاعلات غير التساهمية.

Introduction

Générale

Introduction Générale

La chimie supramoléculaire est la science qui étudie les interactions non covalentes entre les atomes au sein d'une même molécule ou au sein d'un ensemble moléculaire [1]. A ses débuts, cette discipline était purement expérimentale, peu après avec l'avènement et le développement exponentiel de l'outil informatique et l'accès aux ordinateurs munis de processeurs 'corps duo' ont vu émerger une nouvelle discipline qui est 'la chimie assistée par ordinateur', appelé aussi modélisation moléculaire. Celle-ci puisant de l'arsenal mathématique de la chimie quantique, mécanique moléculaire et dynamique moléculaire a pu élucider et analyser les structures chimiques, les propriétés électroniques et les interactions moléculaires de ce type d'assemblage moléculaire.

La chimie supramoléculaire, a été formalisée par Jean-Marie Lehn qui a été récompensé par le Prix Nobel de Chimie en 1987. A permis de débiter avec le concept et les relations de type "hôte-invité" [2-5].

Communément l'hôte (molécule cage) est une molécule de grande taille (enzymes, composés cycliques, ...) capable de stabiliser un invité (du simple cation mono atomique jusqu'à la protéine ou la chaîne d'un polymère).

La β -cyclodextrine fait partie des molécules cages, l'hydroxy propyl β -cyclodextrine (HP β -CD) est l'un de ces substituants avec une solubilité dans l'eau plus élevée [6]. Grâce à leur caractère amphiphile dû à leur structure particulière : une surface externe hydrophile due à la présence de groupements hydroxyles et une cavité interne hydrophobe ou apolaire capable d'y retenir des molécules lipophiles comme dans notre cas le 2 méthyl mercapto phénothiazine.

Les phénothiazines sont des composés organiques apparentés à la classe des thiazines des composés hétérocycliques. Ils ont des propriétés antipsychotiques, antiémétiques, antibactériennes, antifongiques, insecticides et anticancéreuses [7]. Le 2-méthyl mercapto phénothiazine (2MMPT) (10-[2-(1-méthyl-2-pipéridyl) éthyl] -2-(méthylthio)-10H-phénothiazine

thioridazine) est l'un des substituants de la phénothiazine présentant une forte activité antiproliférative contre diverses lignées cellulaires du sein, de l'ovaire, des poumons [8]. Cependant, les dérivés de la phénothiazine ont une faible solubilité dans l'eau [9] limitant peut-être son domaine d'application. La complexation avec L'hydroxypropyl β -cyclodextrine (HP β -CD) est une méthode importante pour augmenter la solubilité, la biodisponibilité et les activités biologiques des médicaments à base de phénothiazine.

La littérature montre qu'il est possible de déterminer la structure géométrique des complexes d'inclusion à partir des propriétés chimiques et physiques obtenues sur la base d'une étude envisagée à l'aide des méthodes spectroscopiques usuelles [10-11]. La spectroscopie RMN, par exemple, permet de localiser les différents types d'atomes, identifier leurs environnements et en déduire la structure géométrique du complexe d'inclusion à l'étude [12]. En revanche, la connaissance des caractéristiques des différentes interactions mise en jeu en se basant uniquement sur les techniques expérimentales reste limitée, et nécessite souvent une interprétation à l'aide de modèles afin d'extraire les informations complémentaires telles que les propriétés à la géométrie d'équilibre, la stabilité énergétique et la nature des liaisons établies entre l'hôte et l'invité.

Le but de ce travail de thèse est d'étudier la nature des interactions intermoléculaires non covalentes, en particulier les liaisons hydrogènes entre le 2MMPT et le HP β -CD lors de la formation du complexe d'inclusion.

Ainsi, cette thèse commence par une introduction générale ; s'articule autour de trois chapitres est clôturée par une conclusion générale et une Annexe.

- 1) **Le chapitre I :** expose un aperçu bibliographique sur les cyclodextrines, le 2 méthyl mercapto phénothiazine (l'invité) et les complexes d'inclusion.
- 2) **Le chapitre II :** présente des généralités sur les méthodes utilisées dans les calculs numériques de cette thèse.
- 3) **Le chapitre III :** présente en détails, la méthodologie suivie, les résultats computationnels obtenus ainsi que leur discussion.

Références

- [1] J. M. Lehn, *Supramolecular chemistry Concepts and methods in Supramolecular Chemistry*, John Wiley and sons Ltd, Chichester, England (2000).
- [2] C. J. Pedersen, *J. of Ame Chem Soci*, 89, 7017-7036 (1967).
- [3] B. Dietrich, J. M. Lehn and J. P. Sauvage, *Tetrahedron Letters*, 34, 2885-2888 (1969).
- [4] B. Dietrich, J. M. Lehn and J. P. Sauvage, *Tetrahedron Letters*, 34, 2889-2892 (1969).
- [5] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson and G. M. Lein, *Ameri Chem Soci.*, 101, 6752-6754. (1979)
- [6] L. Wang, J. Yan, L. Li, K. Xu, S. Li, P. Tang, H. Li, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 117, 453 (2016).
- [7] M. Krstic, S. P. Sovilj, S. Grguric-Sipka, *I. J. Med. Chem.*, 45, 3669 (2010)
- [8] A. Lutka, B. Golda, *Acta Pol. Pharm.*, 63, 3 (2006).
- [9] Y. Fu, L. Liu, Q. X. Guo, *J. Phen. Macro. Chem.*, 43, 223 (2002).
- [10] A.M. Martre, G. Mousset, P. Pouillen, *J. Electro Chem.*, 281, 279, (1990).
- [11] Kriz Z., Koca J., Imberty A., Charlot A., Auzely-Velty R., *J.Org. Biomol. Chem.*, 1, 2590, (2003).
- [12] M. V. Rekharsky, F. P. Schwartz, Y. B. Tewari, R. N. Goldberg, M. Tanaka, Y. Yamashoji, *J. Phys. Chem.* 98, 8627, (1994).

Chapitre I
Hôte-invitée
Et
Complexes d'inclusion

Chapitre I

Hôte Invité et Leur Complexes d'Inclusions

Les cyclodextrines (CDs) naturelles ou chimiquement modifiées font partie de la famille des « molécules-cage ». Elles sont connues pour leur aptitude à accroître la solubilité de nombreuses molécules organiques par formation de composés, ou de complexes d'inclusion. Cette propriété confère aux cyclodextrines un large champ d'application dans des domaines très variés allant de la pharmacie à l'agriculture en passant par l'industrie textile, la chimie des parfums et des arômes, etc.

I.1. Historique des Cyclodextrines

Dans une revue récente, Crini (2014) a divisé l'histoire des CDs en cinq périodes : la découverte, la période de doute, la période de maturation, l'exploration et l'utilisation. Comme la période de doute et la période de maturation sont marquées néanmoins par plusieurs résultats contradictoires nous décrivons dans cette thèse l'histoire des CDs suivant deux grandes périodes : la découverte et l'exploration.

I.1.1. La Découverte

En 1891, Villiers rapporte l'obtention, à partir de la digestion d'un kilogramme d'amidon par les bactéries *Bacillus amylobacter*, de trois grammes d'une substance cristalline qu'il nomme «cellulosine» vu sa forte similarité physicochimique avec la cellulose, notamment la stabilité envers l'hydrolyse acide et l'absence de propriétés réductrices (Villiers, 1891) [1].

Vingt ans plus tard, Schardinger isole la souche bactérienne *Bacillus macerans* responsable de la production de la CD Glucosyltransférase (CGTase), enzyme qui a la propriété de transformer l'amidon en CD.

De nos jours, *Bacillus macerans* reste la source d'enzyme la plus utilisée. Schardinger décrit le mode d'obtention et de purification de l' α - et β -dextrine qu'il baptise «dextrines de Schardinger». Il les différencie par leur capacité à former des complexes de couleurs différentes avec l'iode, gris-vert et rouge-pourpre, respectivement [2-3].

Durant les années 1930, Freudenberg et son équipe élucident la structure de l' α - et la β dextrine. Ils ont montré, en se basant sur des données de pouvoir rotatoire, que les CDs ont une structure cyclique composée d'unités maltose reliées par des liaisons glycosidiques α -(1-4). À la fin des années 1930, il évoque le caractère hydrophobe de la cavité des dextrines et leur capacité à former des complexes [4]. Quelques étapes clés sont résumées dans le Tableau I.1.

Tableau I.1. Quelques Etapes de l'Historique des Cyclodextrines.

| Années | Evenements |
|-----------|--|
| 1891 | Découverte des celluloses par Villiers [1]. |
| 1903 | Première publication sur les α - et β -dextrines par Shardingier [2]. |
| 1911 | Publication du dernier article de Shardingier sur les dextrines [3]. |
| 1924-1938 | Description et préparation des CDs méthylées [5]. |
| 1935 | Découverte de la γ -CD [6]. |
| 1938-1952 | Elucidation de la structure de l' α -, β - et γ -CDs [7]. |
| 1953 | Premier brevet sur les CDs pour Freudenberg, Cramer et Plieninger en Allemagne [8]. |
| 1954 | Premier livre sur les CDs et leur capacité de complexation [9]. |
| 1965 | Découverte de CDs renfermant jusqu'à 12 unités de glucose |
| | Premières études de toxicité des CDs [10]. Classification des complexes d'inclusion selon leurs profils de diagrammes de solubilité [11]. |
| 1965-1968 | Monographies sur les CDs [12-13]. |
| 1976 | α - et β -CDs sont approuvées au Japon comme additifs alimentaires. La prostaglandine E2/ β -cyclodextrine (Prostarmon ETM) est commercialisée au Japon par Ono Pharmaceutical Co [14]. |
| 1981 | Organisation du premier symposium international sur les CDs à Budapest par Szejtli [14]. |
| 1981-1986 | Recrudescence dans la synthèse des dérivés de CDs et des brevets en Europe et aux Etats Unis [14]. |
| 1988 | Commercialisation des tablettes de Piroxicam/ β -cyclodextrin (Brexin) en Europe par Chiesi Farmaceutici (Italie) [14]. |
| 1990 | Un brevet sur la sulfobutyl-éther- β -cyclodextrine par Stella et Rajewski [15]. |
| 1997 | Commercialisation de la solution pharmaceutique à administration orale Itraconazole/HP- β -CD (Sporanox) aux Etats Unis [15]. |
| 2003 | 26000 publications sur les CDs [16]. |
| 2008 | Commercialisation du BRIDION® : γ -CD modifiée utilisée comme antidote de certains anesthésiques [17]. |
| 2008-2014 | Applications des CDs dans les domaines : pharmaceutique, cosmétique, catalyse, dépollution, chromatographie, etc [17]. |

I.1.2. L'Exploration

Les groupes de French et Cramer étudient la production des CDs. Le premier groupe postule la présence de CDs ayant un nombre plus important d'unités de glucose alors que le second a été attiré par leur capacité à former des complexes d'inclusion [9,18]. Ils ont suggéré la présence de forces hydrophobes impliquées dans la formation des complexes [19].

La révolution dans le monde des CDs reste toujours le brevet de Freudenberg, Cramer, et Plieninger [8]. Ils démontrent la capacité des CDs à protéger les substances oxydables, augmenter la solubilité, et réduire la perte des substances volatiles par la formation de complexes d'inclusion. Les travaux sur les CDs ont été ensuite révisés par French [18].

En 1956, Cramer introduit le concept de complexation comme étant un équilibre association-dissociation et aucune liaison covalente existe entre la CD et l'invité. Au fur et à mesure, les publications et les monographies sur les CDs augmentent. Pourtant, à cette époque l'utilisation des CDs présentait un risque à cause des études de toxicité erronées menées par French [14].

I.2. Généralités et Applications des Cyclodextrines

I.2.1 Structure des Cyclodextrines

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques formées d'unités glucopyranose (D-glucose) liées entre elles en α -(1,4) (Figure I.1). Parmi les cyclodextrines, s'en distinguent trois dont le nombre de sous-unités glucose sont respectivement de 6 pour l' α -cyclodextrine (α -CD), de 7 pour la β - cyclodextrine (β -CD) et de 8 pour la γ -cyclodextrine (γ -CD) (figure I.2).

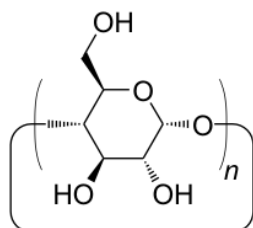


Figure I.1. Structure générale des cyclodextrines

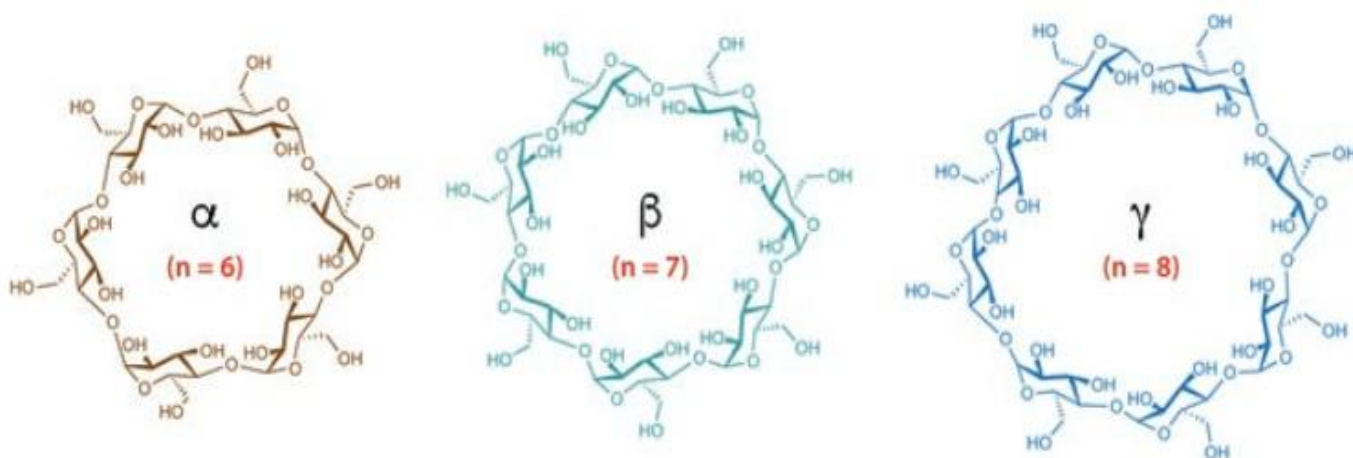


Figure I.2. Structure développée (glucoses en forme chaise) des trois principales cyclodextrines.

La face la plus resserrée est appelée face primaire en raison de la présence des hydroxyles primaires de chaque unité glucose et l'autre est appelée face secondaire en raison de la présence des hydroxyles secondaires de chaque unité glucose. Pour alléger la lecture, les cyclodextrines sont usuellement représentées sous la forme schématique d'un tronc de cône duquel ressortent les hydroxyles primaires et secondaires (Figure I.3).

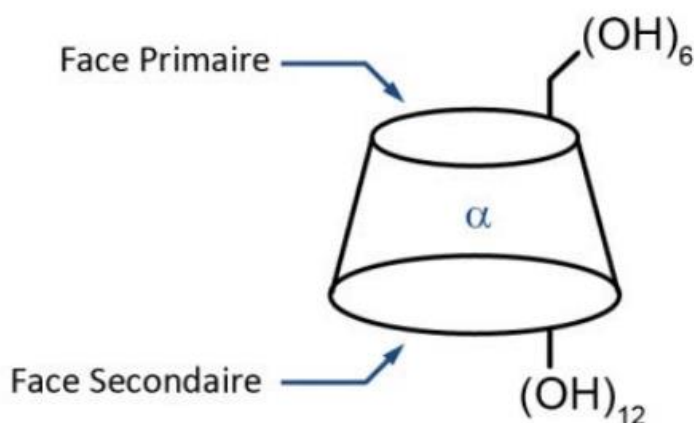


Figure I.3. Représentation Tronconique Simplifiée de l' α -Cyclodextrine.

I.2.2. Nomenclature des Cyclodextrines

Les cyclodextrines sont nommées d'après la nomenclature classique des sucres. Ainsi, les positions des atomes sur les sous-unités glucose sont numérotées de 1 à 6 en partant du carbone anomérique. Par ailleurs, les unités glucose d'une cyclodextrine sont numérotées selon l'IUPAC en chiffres romains (Figure I.4), mais il est plus courant de les trouver numérotées en lettres majuscules (de A à F de manière contiguë pour l' α -cyclodextrine) nomenclature usuelle proposée par Breslow en 1978 [20].

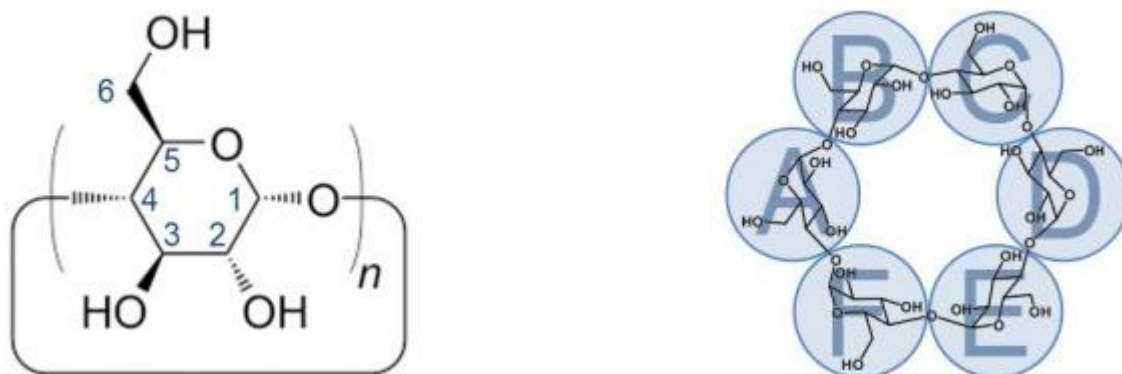


Figure I.4. Numérotation des carbones (gauche) et numérotation des différentes unités glucoses sur l' α -CD (droite).

La nomenclature IUPAC servant à ne laisser aucun doute sur la structure d'une molécule, les noms des cyclodextrines fonctionnalisées deviennent rapidement compliqués. De ce fait, il est d'usage d'utiliser un nom simplifié, plus spécifique à la chimie des cyclodextrines pour en alléger la lecture ; il en sera de même dans ce manuscrit. Ainsi la molécule 2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 3^A, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F -octadecakis-O-(phénylméthyl)-cyclomaltohexaose pourra être simplifié en perbenzyle- α -CD.

I.3. Propriétés Physico - Chimiques des Cyclodextrines

La position des groupements hydroxyles ainsi que la forme en cône rendent les cyclodextrines amphiphiles avec deux zones de polarité distinctes.

L'extérieure de la CD favorise ainsi la solubilisation dans les solvants très polaires. En revanche, l'intérieur de la cavité où se trouvent uniquement les oxygènes interglucosidiques, est moins polaire et plus hydrophobe. La formation de complexe suppose donc une bonne adéquation entre la taille de la molécule hôte et celle de la cyclodextrine.

L'intérieur de la cavité apporte un micro-environnement lipophile dans lequel peuvent se placer des molécules non polaires. Ces molécules hôtes sont en équilibre dynamique entre leur état libre et complexé.

La résultante de cette complexation est la solubilisation de molécules hydrophobes très insolubles dans la phase aqueuse. Ainsi les cyclodextrines sont capables de complexer en milieu aqueux et solubiliser les composés hydrophobes.

Dans le tableau I.2 qui suit, nous donnons les principales propriétés physicochimiques des cyclodextrines trouvées dans la littérature.

Tableau I.2. Propriétés Physico-Chimiques des Principales Cyclodextrines.

| Propriétés | α -CD | β -CD | γ -CD | Références |
|--|---|---|---|------------|
| Nombre de D- glucoses | 6 | 7 | 8 | - |
| Formule brute (anhydre) | C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀ | C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅ | C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀ | - |
| Masse atomique (anhydre) | 972,85 | 1134,99 | 1297,14 | - |
| Longueur de la cavité Å | 7,9±0,1 | 7,9±0,1 | 7,9±0,1 | [18] |
| Diamètre de la cavité Å | 4,7-5,3 | 6+-6,6 | 7,5-8,4 | [18] |
| Diamètre extérieur Å | 14,6±0,4 | 15,4+-0,4 | 17,5±0,4 | [18] |
| Volume de la cavité (Å) ³ | 174 | 262 | 427 | [18] |
| pKa ,25 ⁰ C | 12,33 | 12,20 | 12,08 | [18] |
| Solubilité (eau,25 ⁰ C) mol.l ⁻¹ | 0,1211 | 0,0163 | 0,168 | [29] |
| Solubilité (eau,25 ⁰ C) g/l | 145 | 18,5 | 232 | [29] |

Notons la faible solubilité dans l'eau de la β -cyclodextrine en comparaison des deux autres. Ceci s'explique par la rigidité de la structure due à la présence d'une ceinture complète de sept liaisons hydrogènes au niveau de la couronne secondaire. Ces liaisons hydrogènes mettent en jeu un groupe hydroxyle d'une unité glucose (OH-2) avec un autre groupe hydroxyle (OH-3) de l'unité adjacente [21]. Dans le cas de l' α -cyclodextrine cette ceinture de liaison hydrogène est incomplète car une unité glucose se trouve en position distordue par rapport aux autres unités glucoses. Moins rigide que la β -cyclodextrine, l' α -cyclodextrine possède ainsi une plus grande solubilité dans l'eau. De la même façon, la très grande solubilité de la γ -cyclodextrine est due à sa très grande flexibilité.

I.4. Applications des Cyclodextrines

Grâce aux méthodes de production permettant d'avoir des cyclodextrines à bas prix et par leurs propriétés chimiques et physico-chimiques intéressantes, les cyclodextrines font l'objet d'un intérêt croissant que ce soit dans la β pour une recherche académique ou dans leur utilisation dans l'industrie. Ainsi, le nombre de publications concernant les cyclodextrines a augmenté de manière exponentielle depuis les années 1980 (Figure I.5).

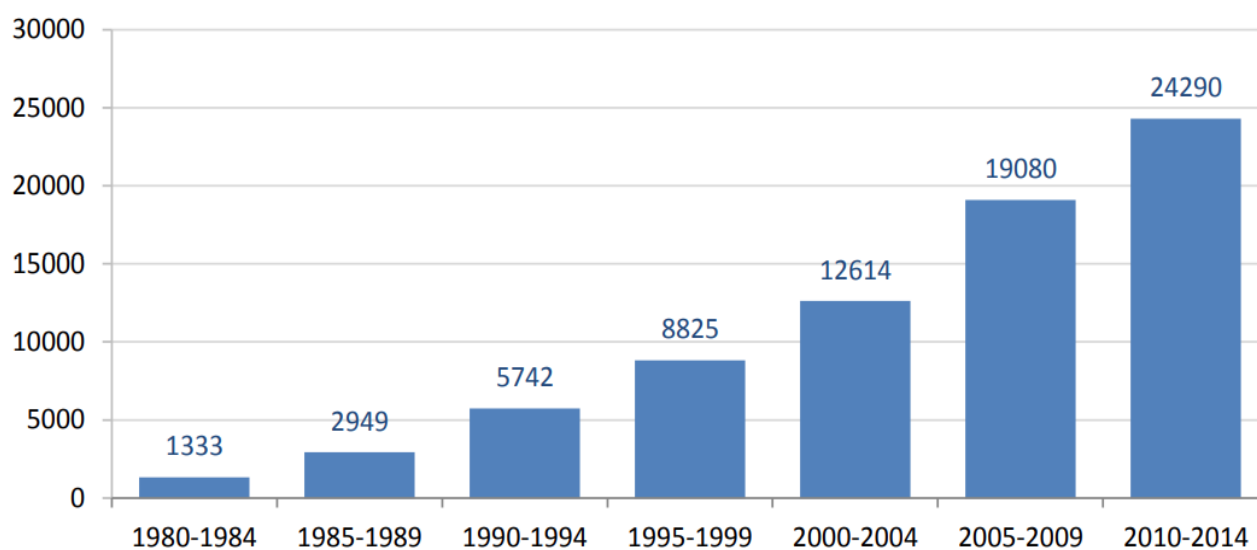


Figure I.5. Nombre de publications comprenant le terme 'Cyclodextrin' de 1980 à 2014.

I.4.1. L'Environnement

Les cyclodextrines peuvent jouer un rôle important dans les sciences environnementales en termes de solubilisation des contaminants organiques et métalliques, de l'enrichissement et du déplacement des polluants organiques et des métaux lourds du sol, de l'eau et de l'atmosphère et la formulation des pesticides [22,23].

I.4.2. L'Alimentation

Les cyclodextrines peuvent notamment être utilisées pour l'encapsulation des arômes. Ces composés volatils peuvent être encapsulés dans le but de limiter leur dégradation ou les pertes durant les étapes de fabrication et de stockage (protection contre l'oxydation, la lumière, la chaleur) [21]. L'utilisation de complexes d'inclusion cyclodextrines-arômes peut aussi permettre d'utiliser les arômes en moindre quantité. [24] On peut également les utiliser pour enlever ou masquer des composés conférant une odeur ou un goût désagréable [25,26].

I.4.3. Cosmétologie

Les CDs ont été largement utilisés récemment dans l'encapsulation moléculaire des agents cosmétiques actifs. Elles apparaissent aujourd'hui dans de nombreuses formulations de produits cosmétiques, y compris les crèmes, lotions, shampooings, dentifrices, et parfums[27].

Les principaux objectifs et avantages de l'utilisation de CDs dans la formulation des produits cosmétiques peuvent être résumés comme suit [28] :

- augmentation ou diminution de l'absorption cutanée de plusieurs composés.
- augmentation ou diminution des irritations de la peau.
- réduction ou élimination des odeurs corporelles indésirables.
- matériaux à libération prolongée pour parfums cosmétiques.
- création ou augmentation de la stabilisation des émulsions et des suspensions.
- inhibition de la formation de mousse avec des agents tensioactifs.

La CD non complexée peut elle-même être utilisée en tant qu'agent actif dans les formulations cosmétiques. L'absorption de composés gras [29] : les CDs sont également utilisés dans des produits plus propres, destinés à absorber les composés gras ainsi que

le sébum, permettant ainsi de traiter l'acné. [30] Ainsi, le « finissage » du textile est un secteur où les cyclodextrines attirent l'attention. Elles peuvent être directement greffées sur les textiles dans le but toujours d'éliminer ou masquer des odeurs gênantes, comme la fumée de cigarette. Elles permettent aussi de renforcer la prise de colorants par le tissu afin de réduire la quantité de colorant perdue au lavage.

I.4.4. Pharmaceutique

Les cyclodextrines sont des molécules intéressantes pour la formulation de médicaments. [31] Les principales applications de ces excipients résident dans leur capacité à solubiliser des substances actives peu solubles [32] en milieu aqueux et à améliorer potentiellement la biodisponibilité de molécules hydrophobes [33]. Elles permettent parfois d'augmenter la stabilité, et de diminuer la perception du mauvais goût, voire les effets indésirables de certains principes actifs. [34].

I.5. Les Cyclodextrines Modifiées

I.5.1. But des modifications

Plus de 1500 dérivés de CDs ont été décrits dans la littérature mais la plupart d'entre eux ne connaîtront aucune utilisation à grande échelle à cause des difficultés liées à leur synthèse et du coût élevé qui en résulte [21]. On peut dénombrer une centaine de dérivés commercialement disponibles, principalement utilisés en chimie analytique ou comme intermédiaire de synthèse.

En termes de quantité produite ou d'utilisation, les CDs les plus importantes sont les dérivés ayant une grande solubilité dans l'eau, en particulier [35] :

- Les β -CDs méthylées.
- Les β et γ -CDs hydroxypropylées.
- Les β -CDs sulfobutylées.
- Les CDs branchées (glucosylées, maltosylées).
- Les CDs sulfatées.

Parmi les objectifs visés lors de ces modifications, on peut citer :

- L'amélioration de la solubilité de la CD (en particulier celle de la β -CD).
- L'amélioration de la capacité de complexation.
- La fixation d'un groupe spécifique (pour la modélisation enzymatique).
- La formation de polymères de CDs, etc.

Dans le paragraphe suivant, nous allons nous intéresser plus particulièrement à l'hydroxypropyle β -cyclodextrine.

I.6. La Molécule Hôte : L'Hydroxypropyl β -Cyclodextrine

Dans notre travail nous avons utilisé l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP- β -CD) comme hôte (Figure I.6), un dérivé hydroxyalkylé synthétique, avec une meilleure solubilité dans l'eau en raison de la présence de groupements alcools hydrophiles [36]. HP- β -CD est la moins toxique des CD, et elle est bien tolérée chez l'homme, sans effets indésirables sur les organes seulement un léger problème de diarrhée en cas de forte dose (> 16 g/jour) [37]. Habituellement utilisé pour l'administration orale, le HP- β -CD a également été approuvé par l'Agence Européenne des Médicaments pour une utilisation parentérale (EMA 2017).

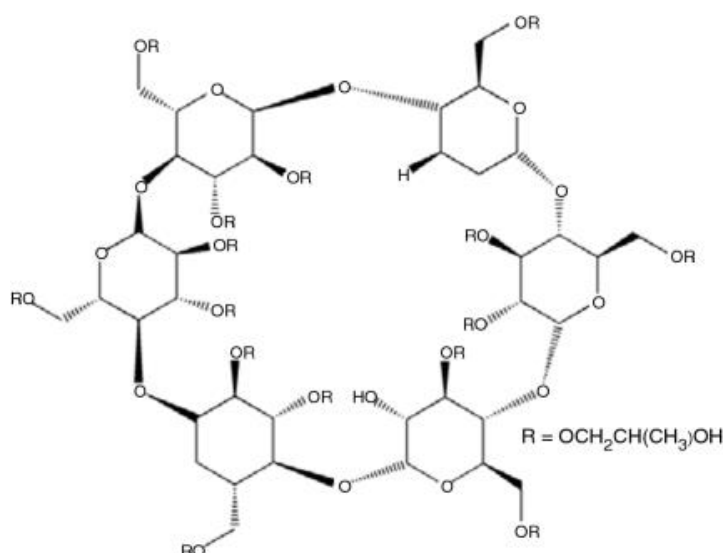


Figure I.6. La Structure de l'Hydroxypropyl- β -Cyclodextrine (HP- β -CD)

La modification des β -CD est liée à la présence de nombreux groupes hydroxyle et à la cavité. En effet, les groupes hydroxyle présents aux positions 2, 3 et 6 de chaque unité glucose (Figure I.7) entrent en compétition vis-à-vis du réactif et rendent les modifications sélectives difficiles [38]. De plus, la cavité peut interférer en complexant le réactif et diriger son activité à une place inattendue

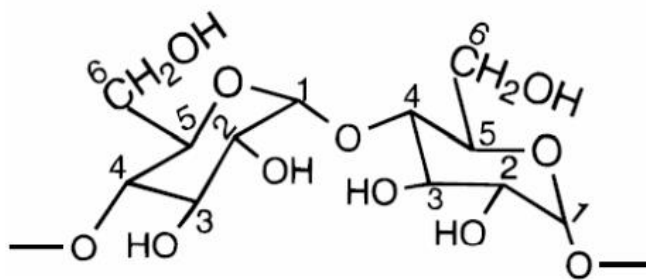


Figure I.7. Position des groupements hydroxyles dans une unité glucose.

Pour orienter de façon spécifique ces réactions de modification, on peut jouer sur le caractère nucléophile de ces hydroxyles :

- ceux en position 6 sont les plus basiques,
- ceux en position 2 sont les plus acides
- ceux en position 3 sont les moins accessibles [39].

Ainsi, dans des conditions classiques d'utilisation, c'est la fonction hydroxyle portée sur le carbone 6 qui réagit préférentiellement sur les électrophiles. On peut moduler cette réactivité en se plaçant dans des conditions basiques. Les hydroxyles en position 2 se déprotonent les premiers pour former des oxyanions encore plus nucléophiles que les hydroxyles en position 6 [40].

I.7. Les Phénothiazines

Les phénothiazines (10H-dibenzo-1,4-thiazine) sont des composés tricycliques fusionnés linéairement, contenant les atomes d'azote et de soufre (figure I.8), sont connus depuis le 19^{ème} siècle. Cette classe de composés organiques hétérocycliques est devenue très importante en raison de leurs propriétés chimiques intéressantes et de leurs activités biologiques précieuses. Les synthèses, les transformations, les structures, les propriétés physico-chimiques, les études de cristallographie et l'activité biologique des phénothiazines ont été passées en revue de manière exhaustive dans une monographie éditée par Gupta il y a trois décennies [41]. Des rapports récents traitent des activités anticancéreuses, antiplasmodiques, antivirales, anti-inflammatoires et antibactériennes.

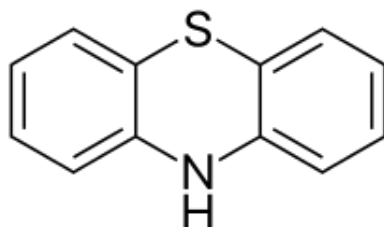


Figure.I.8. Structure de la Phénothiazine

I.7.1 Synthèse de la Phénothiazine

La phénothiazine a d'abord été appelée thiodiphénylamine par Bernthsen [42], probablement en raison de sa synthèse à partir de diphénylamine et de soufre (figure I.9). Cette pratique existe toujours, mais le nom préféré et plus moderne est la phénothiazine.

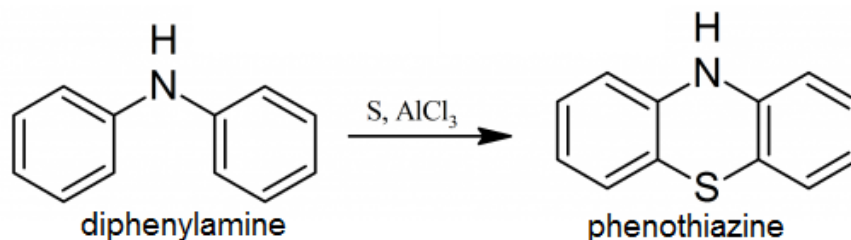


Figure I.9. La Synthèse de la Phénothiazine à partir du Diphénylamine et de Soufre.

I.8. La Molécule Invitée : 2- Methyl Mercapto Phénothiazine

Plus, de six milles dérivés de phénothiazine ont été obtenus. 2MMPT est l'un des substituants de la phénothiazine présentant une forte activité antiproliférative contre diverses lignées cellulaires du sein, de l'ovaire, des poumons et du mélanome [43].

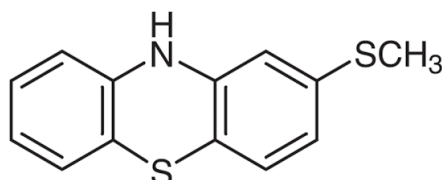


Figure.I.10. Structure de 2- méthyl mercapto phénothiazine.

I.8.1. Caractéristiques Physico-Chimiques de 2-Méthyl Mercapto Phenothiazine

Les caractéristiques physico-chimiques du de 2-Méthyl Mercapto Phénothiazine sont résumées dans le tableau I.3.

Tableau I.3. Caractéristiques Physico-Chimiques du 2-Méthyl Mercapto Phénothiazine

| | |
|------------------------------|---|
| Formule | C ₁₃ H ₁₁ NS ₂ |
| Masse molaire | 245.363 |
| Densité | 1.34g/cm ³ |
| Point de fusion | 140-144°C |
| Point d'ébullition | 421°C at 760 mmHg |
| Le point d'éclair | 208.4°C |
| La pression de vapeur | 2.69E-07mmHg at 25°C |
| Indice de réfraction | 1.741 |

I.9. Complexe d'Inclusion

I.9.1. Formation des complexes d'inclusion

La formation des complexes d'inclusion (Figure I.10) peut se produire aussi bien en solution qu'à l'état solide. Un complexe d'inclusion est la résultante des interactions mettant

en jeu la CD, l'invité et le solvant visant à acquérir l'état thermodynamique le plus stable [45].

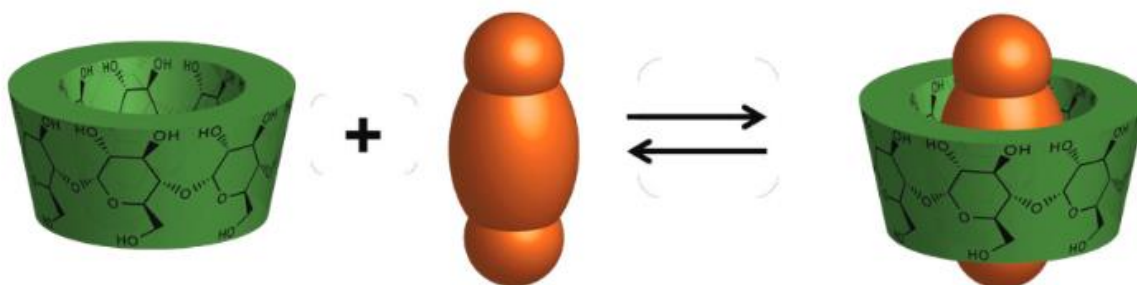


Figure I.11. Schéma Général de la Formation d'un Complexe d'inclusion Entre une Molécule Hôte et une Molécule Invitée.

En solution, la cavité de CD est occupée par des molécules d'eau. Cela crée un état énergétique défavorable du fait des interactions polaire-apolaire. Les molécules d'eau sont donc facilement remplacées par des molécules moins polaires. De plus, l'invité hydrophobe dissout au préalable dans l'eau a une préférence la cavité des CDs.

La formation d'un complexe d'inclusion CD/invité peut être décrit en 5 étapes [46] :

1. Les molécules d'eau sont libérées de la cavité de la CD suite au rapprochement de l'invité de la CD. En conséquence, le degré de liberté des molécules d'eau expulsées augmente du fait de la diminution des interactions et du nombre de liaisons hydrogène avec la cavité.
2. L'invité hydrophobe se débarrasse de la couche d'hydratation qui l'enveloppe.
3. L'invité pénètre et occupe la cavité de CD formant ainsi un complexe d'inclusion stabilisé par des interactions de Van der Waals, interactions hydrophobes et/ou par des liaisons hydrogènes.
4. Les molécules d'eau libres se réarrangent et forment des liaisons hydrogènes entre elles.
5. La structure de l'eau est restaurée autour de l'invité non complexé.

L'exemple le plus simple et le plus fréquent est l'obtention d'un complexe hôte/invité de stœchiométrie 1:1. Des complexes de structure et stœchiométrie plus compliqués (2:1, 1:2, 2:2) peuvent également être obtenus [48] (Figure I.11).

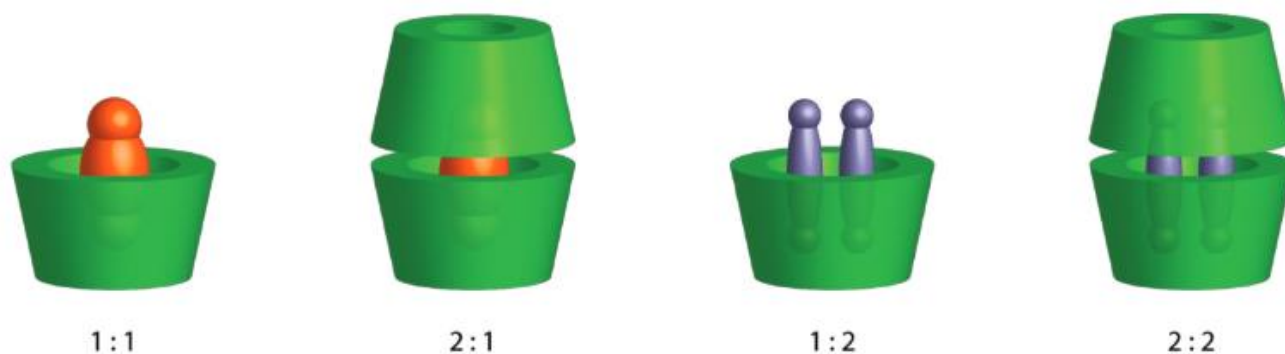


Figure I.12. Représentation des Différentes Stœchiométries des Complexes D'inclusion.

En 1978, Komiyama et Bender furent les premiers à observer et interpréter que l'inclusion d'un invité dans une molécule hôte s'accompagnait d'un gain d'enthalpie et d'une perte d'entropie. Plus l'invité pénètre dans la cavité de la CD, plus la stabilité du complexe est importante ainsi que la variation d'enthalpie. Ce phénomène est d'autant plus vrai que l'invité est apolaire. Le gain d'enthalpie a été expliqué comme suit : [44,47].

1. La formation de liaisons faibles de type Van der Waals entre l'hôte et l'invité.
2. La formation de liaisons hydrogènes entre l'invité encapsulé et la CD.
3. La libération des molécules d'eau ayant une énergie élevée lors de la complexation.
4. La libération de l'énergie de tension du macrocycle de la CD lors de la formation du complexe.

En 1982, Szejtli explique le gain d'enthalpie par l'arrivée spontanée de l'invité dans la cavité de la CD, expulsant ainsi les molécules d'eau hors de la cavité. En outre, il considère que les liaisons de Van der Waals et hydrogène jouent un rôle majeur dans la complexation, ces liaisons restent faibles pour conférer à elles seules une stabilité suffisante au complexe. Il a donc rapporté la présence d'interactions stériques entre la CD et l'invité [48].

I.9.2. Les Conséquences de la Complexation

Plusieurs modifications peuvent être apportées sur les propriétés physicochimiques des molécules invitées après leur inclusion dans la cavité des CDs. Parmi ces modifications, on peut citer [48-51]:

1. L'amélioration de la dissolution et de la solubilité du soluté, et l'augmentation de sa biodisponibilité comme le cas des médicaments,
2. La modification de ses propriétés spectrales (déplacements chimiques en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en UV, intensité de la fluorescence, etc.),
3. La modification de sa réactivité (en règle générale diminuée).
4. La protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse et augmenter sa stabilité,
5. Diminution de la diffusion, de la sublimation et la volatilité.

Références

- [1] A. Villiers, *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 112, 536–538 (1891).
- [2] F. Schardinger, *Z. Untersuch. Nahr. u. Genussm.*, 6, 865–880 (1903).
- [3] F. Schardinger, *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenk. Abt., II* 29, 188–197 (1911).
- [4] K. Freudenberg, E. Schaaf, G. Dumpert, T. Ploetz, *Naturwiss.*, 27, 850–853 (1939).
- [5] K. Freudenberg, M. Meyer-Delius, *Ber. Chem.*, 71, 1596–1600 (1938).
- [6] K. Freudenberg, R. Jacobi, *Liebigs Ann. Chem.*, 518, 102–108 (1935).
- [7] K. Freudenberg, E. Schaaf, G. Dumpert, T. Ploetz, *Neue ansichten uber die starke. Naturwiss.*, 27, 850–853 (1939).
- [8] K. Freudenberg, F. Cramer, H. Plieninger, Germany, Patent 895,769, (1953)
- [9] F. Cramer, Springer-Verlag, Berlin., (1954)
- [10] D. French, A.O. Pulley, J.A. Effenberger, M.A. Rougvie, M. Abdullah, *Arch. Biochem. Biophys.*, 111, 153–160 (1965).
- [11] T. Higuchi, K.A. Connors, *Adv. Anal. Chem. Instrum.* 4, 117–212 (1965).
- [12] J. A. Thoma, L. Stewart, R. L. Whistler, E. F. Paschall, Academic Press, New York., 209 (1965).
- [13] G.V. Caesar, Chapman and Hall, London., 290 (1986).
- [14] M.E. Brewster, T. Loftsson, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 59(7), 645–666 (2007).
- [15] T. Loftsson, D. Duchene, *Int. J. Pharm.*, 329(1-2), 1–11 (2007).
- [16] J. Szejtli, *Pure Appl. Chem.*, 76(10), 1825–1845 (2004).
- [17] G. Crini, *Chem. Rev.*, 114(21), 10940–10975 (2014).
- [18] D. French., *Adv. Carbohydr. Chem.*, 12, 189–260 (1957).
- [19] K. Freudenberg, F. Cramer, 464 (1948).
- [20] R. Breslow, J.B. Doherty, G. Guillot, C. Lipsey, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 3227-3229 (1978).
- [21] J. Szejtli, *Pure Appl. Chem.*, 76, 1825-1845 (2004).
- [22] C. Vu, J. Fan, *Shui chuli Jishu.*, 24, 67 (1998).
- [23] M. Kamiya, K. Kameyama, *Chemosphere.*, 42, 251-255 (2001).
- [24] G. Astray, C. Gonzalez-Barreiro, J. C. Mejuto, R. Simal-Gandara, *J. Food Hydrocoll.*, 23, 1631-1640 (2009).
- [25] H.S. Kwak, J. E. Lee, Y. H. Chang, *Int. J. Food Sci. Technol.*, 46, 1323-1328 (2011).
- [26] L. Szente, J. Jozsef, *Trends Food Sci Technol.*, 15, 137-142 (2004).
- [27] U. Citeresi, M. Sciacchitano, *Cosmet. Toiletries.*, 110, 53-61 (1995).

- [28] D. Duchêne, D. Wouessidjewe, Editions de Santé, Paris., 449(1991).
- [29] P. Montasier, D. Duchêne, M.C. Poelman, Int. J.Pharm.,153,199-209 (1997).
- [30] T. Saeki, T. Morifuji, Japanese.patent., 151,317(1996).
- [31] T. Loftsson, M. E. Brewster, M. Masson, J. Pharm. sci., 93, 1091-1099(2004).
- [32] T. Yamakawa, S. Nishimura, J.Control.Rel., 86, 101-103(2003).
- [33] T. Loftsson, H. Fridriksdottir, T. K. Gudmundsdottir, Int.J.Pharm., 127,293-296(1996).
- [34] T. Loftsson , D. Duchêne, Int. J. Pharm., 329,1-11(2007).
- [35] L. Szenté, J. Szejtli, Adv. Drug. Deliv. Rev.,36, 17-28(1999).
- [36] S.S.Jambhekar , P.Breen, Drug .Discov .Today.,21,356–362(2016).
- [37] S.Gould ,R.C. Scott, Food Chem .Toxicol.,43,1451–9(2005).
- [38] A. Khan, P. Forgo, K. Stine, V. D'Souza, Chem. Rev., 98,1977-1996(1998).
- [39] J.Szejtli , cyclodextrin and their inclusion complexes , Akademiai Klado:,Budapest, Hungary (1982)
- [40] M.L.Bender ,M. Komiyama , Springer Verlag , New York.,6 (1978)
- [41] R.R. Gupta, M. Kumar, Chem and Bio Aspects. Elsevier, 1-161 (1988)
- [42] BERNTHSEN, A.: Ber. 16, 2896 (1883).
- [43] M. Krstic, S. P. Sovilj, S. Grguric-Sipka, I. Radosavljevic Evans, S. Borozan, J. F. Santibanez, J. Kocic, Eur. J. Med. Chem., 45, 3669 (2010).
- [44] Liu, L., Guo, Q.X. 2002. J. Inclusion Phenom. 42 (1-2), 1–14
- [45] Marques, H.M.C. 2010. Flav. Frag. J. 25(5), 313–326
- [46] Landy, D., Tetart, F., Truant, E., Blach, P., Fourmentin, S., Surpateanu, G. 2007. J. Incl. Phenom. Macro. 57(1-4), 409–413.
- [47] Komiyama, M., Bender, M.L. 1978. J. Am. Chem. Soc. 100(14), 4576–457.
- [48] Szejtli, J., Bolla Pusztai, E ., Kajtar, M. 1982. (vitamin K3). Pharmazie. 37(10), 725–728
- [49] El fakir, M. Dreux, J. Chromatogr. A.,727 , 71-82 (1996).
- [50] K. Thomsson, N. Karlsson, G. Hansson, J. Chromatogr. A.,854, 131-139 (1999).
- [51] A. Antonopoulos, B. Herbreteau, and all, J. Chromatogr. A., 1023, 231-238(2004).

Chapitre II

Méthodes de la Chimie Quantique

Avec le début du vingtième siècle, les lois de la mécanique classique mise en œuvre par Isaac Newton ne permettent plus de décrire le comportement de petites particules [1], telles que les électrons et les noyaux. La mécanique quantique est apparue, elle permet de calculer et de comprendre les propriétés physiques, chimiques de systèmes atomiques et moléculaires.

Il existe trois grandes familles de modèles théoriques :

1. Les méthodes quantiques qui décrivent le système étudié par résolution de l'équation de Schrödinger (approchée, pour les systèmes supérieurs à un noyau et un électron). Parmi ces méthodes, il faut distinguer celles de type Hartree-Fock (décrites par une fonction d'onde) et celles basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Cette dernière contient la corrélation dynamique des électrons. Ces modèles nécessitent un temps de calcul important ce qui limite leur domaine d'application.

2. Les méthodes semi-empiriques où un traitement quantique est effectué, mais un Hamiltonien approché est utilisé, qui est paramétré de façon à reproduire des données expérimentales ou des résultats théoriques. Ces méthodes fournissent une approche de caractère plus qualitatif.

3. Les méthodes de mécanique moléculaire, qui décrivent les atomes comme des particules classiques (sans expliciter les électrons), elles utilisent des champs de force paramétrisés sur des valeurs expérimentales pour décrire les interactions. Elles permettent de modéliser de grands systèmes tels que les protéines mais il n'est pas applicable que dans les conditions pour lesquelles la paramétrisation a été effectuée. Ces méthodes ne peuvent rendre compte des phénomènes impliquant des ruptures de liaisons.

II. Méthodes de la Chimie Quantique

II.1. Équation de Schrödinger

La chimie quantique repose essentiellement sur les méthodes basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger, qui décrit le mouvement des électrons et des noyaux d'un système moléculaire. Cette équation dans le cas stationnaire indépendante du temps s'écrit :

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (\text{II.1})$$

Où

- \hat{H} est l'opérateur hamiltonien du système.
- ψ est la fonction d'onde du système.
- E est l'énergie totale du système.

Cette équation ne peut être rigoureusement résolue que pour les systèmes mono-électroniques. La description des systèmes plus complexes nécessite la mise en œuvre d'un certain nombre d'approximations [2].

L'hamiltonien exact d'un système comportant N noyaux et n_e électrons, où les noyaux sont désignés par A et B et les électrons par k et l , s'écrit :

$$\hat{H} = \frac{-1}{2} \sum_{k=1}^{n_e} \frac{h^2}{m_e} \cdot \nabla_k^2 - \sum_{k=1}^{n_e} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A}{r_{KA}} - \sum_{l>k}^{n_e} \frac{e^2}{4\pi \cdot \epsilon_0 \cdot r_{kl}} - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{h^2}{M_A} \cdot \nabla_{R_A}^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi \epsilon_0} \cdot \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (\text{II.2})$$

Où :

- m : est la masse de l'électron.
- r_{ij} : est la distance entre l'électron i , et l'électron j .
- M_k : est la masse du noyau.
- R_{kl} : est la distance entre les centres des noyaux k et l .
- Z_k, Z_l : les nombres atomiques des noyaux k et l .

Les deux premiers termes décrivent l'énergie cinétique des électrons et des noyaux. Les trois autres termes représentent l'interaction électrostatique attractive entre les noyaux et les électrons et le potentiel répulsif dû aux interactions électron-électron et noyau-noyau.

Il est extrêmement difficile de résoudre avec exactitude ce problème. Effectivement, lorsque l'on considère un certain nombre d'électrons N , ces fonctions d'ondes dépendent de leurs N coordonnées tridimensionnelles. Par suite, la fonction globale va dépendre de $3N$ variables. Afin de trouver des états propres approchés acceptables, nous avons absolument besoin de faire des approximations. La première approximation qui peut être introduite est l'approximation de Born-Oppenheimer [3].

II.2. L'Approximation de Born-Oppenheimer

La première approximation utilisée dans la chimie quantique est celle de Born-Oppenheimer. En raison de leurs masses (la masse du proton est égale à 1836 fois celle de l'électron), les noyaux se déplacent beaucoup plus lentement que les électrons, ce permet de supposer la vitesse des électrons très grande devant celle des noyaux ; dans ces conditions, on peut négliger l'énergie cinétique des noyaux et la considérer comme nulle et on peut aussi prendre l'énergie potentielle simplement comme une constante. Ainsi, l'hamiltonien prend une forme plus simple et devient complètement électronique :

$$\hat{H} = \hat{H}_{el} + \hat{H}_{NN} \quad (\text{II.3})$$

Avec :

$$\hat{H}_{el} = \hat{T} + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} \quad (\text{II.4})$$

Malgré les simplifications apportées par l'approximation de Born-Oppenheimer, la résolution de l'équation de Schrödinger reste encore extrêmement pénible en raison de la nouvelle fonction d'onde totale qui dépend des coordonnées de tous les électrons du système, en interaction mutuelle. C'est pourquoi, recourir à d'autres approximations comme celles de Hartree [4] et de Hartree-Fock [4] est une nécessité absolue. Ces méthodes, basées sur l'hypothèse des électrons libres, offrent la possibilité d'une bonne description des cas atomiques et moléculaires et sont

plus utilisées en chimie quantique, mais elles sont inappropriées à l'étude des solides parce qu'elles sont altérées par la négligence des effets de corrélations électroniques. A cause de toutes ces difficultés, la méthode de la fonctionnelle de la densité est une alternative à ces méthodes du fait qu'elle simplifie énormément les calculs.

II.3. Méthodes Semi-Empiriques

Les méthodes semi-empiriques utilisent les fonctions de base de type Slater (STO) et seuls les électrons de valence sont traités de manière explicite dans les calculs (les électrons de valence interviennent dans les liaisons chimiques et définissent donc les propriétés du système). Aussi, une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacée par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'Hamiltonien est toujours paramétré par comparaison avec des composés référence).

Plusieurs méthodes semi-empiriques ont été développées dont les plus connues sont AM1 [6], PM3 [7] et PM6 [8].

Nous avons utilisé la méthode semi empirique PM3 proposée par Stewart en 1989 pour la localisation du minimum énergétique du complexe. La précision des prédictions thermochimiques est meilleure avec PM3, [9]. On obtient des structures optimisées de CDs à l'aide de la méthode PM3 comparable à la structure cristallographique. Lui et Guo [10], ont démontré que la méthode PM3 reproduit mieux les structures cristallines, et prédit plus efficacement les interactions de liaison hydrogène que la méthode AM1 PM6.

II.3.1. Principe des Méthodes Semi-Empiriques

Ces méthodes ont toutes un objectif commun qui sont de réduire dans une proportion importante le nombre des intégrales à calculer, et en particulier celui des intégrales bioélectroniques. Elles sont toutes fondées sur les approximations suivantes [11] :

1. La base d'orbitales utilisée est constituée par les orbitales de Slater de la couche de valence. Les intégrales de recouvrement sont négligées dans la résolution des équations SCF.

2. Toutes les intégrales bioélectroniques, à trois ou quatre centres, sont supposées nulles. En outre, certaines intégrales bioélectroniques, à un ou deux centres, sont également négligés ; leur nombre et leur nature dépendent de la méthode utilisée.

3. Les termes non diagonaux de la matrice de l'hamiltonien de cœur sont estimés au moyen de relations empiriques qui reposent toutes sur l'hypothèse que ces intégrales sont proportionnelles à l'intégrale de recouvrement des orbitales atomiques concernées.

4. La plupart des intégrales mono ou bioélectroniques à un centre sont souvent estimées à partir de données tirées des spectres électroniques des atomes ou des ions des éléments considérés.

II.4. Méthode de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité

Les méthodes utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) sont les plus répandues actuellement. Les raisons de ce succès sont une bonne précision, un effort calculatoire modéré, la possibilité de traiter de nombreux atomes. La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé en 1927 par Thomas [12] et Fermi [13], selon lequel toute propriété électronique d'un système peut être calculée à partir de sa densité électronique.

II.4.1. Théorèmes de Hohenberg et Kohn

Deux théorèmes sont à la base de l'utilisation de la DFT en chimie, ils ont été introduits en 1964 par Hohenberg et Kohn [14].

- **Premier théorème :** *"toute propriété physique d'un système à N électrons soumis à l'effet d'un potentiel extérieur (V_{ext}) statique peut s'écrire, dans son état fondamental, comme une fonctionnelle de la densité électronique $\rho(r)$ ".*

Ce théorème [15] consiste à justifier théoriquement la relation entre le potentiel et la densité électronique. A une densité électronique donnée correspond un potentiel extérieur unique $V_{\text{ext}}(r)$. Pour un système à N électrons (positions R_α , charges nucléaires Z_α), l'Hamiltonien pourra être construit à partir de la densité électronique (r), permettant ainsi de connaître la fonction d'onde Ψ_{fond} et l'énergie fondamentale E_{fond} propre du système.

Alors, l'énergie totale du système $E[\rho(r)]$ sera donc une fonctionnelle de la densité électronique

$$E = F[\rho(r)] \quad (\text{II.5})$$

- **Deuxième théorème :** « La densité électronique exacte de l'état fondamental d'un système dans un potentiel externe donné peut être obtenue par la minimisation de la fonctionnelle d'énergie ».

Dans ce second théorème, Hohenberg et Kohn ont établi le principe variationnel pour l'énergie, en montrant que la densité électronique du système à l'état fondamental ρ_0 est celle qui minimise l'énergie calculée grâce à cette même fonctionnelle,

C'est-à-dire que $(\delta F / \delta \rho)\rho = \rho_0 = 0$. Ainsi nous avons $E_0 \leq E(\rho(r))$ quel que soit ρ .

II.4.2. Méthodologie de Kohn et Sham

Les théorèmes de Hohenberg et Kohn ne donnent pas une procédure pour calculer l'énergie E_0 à partir de ρ_0 , ni comment déterminer ρ_0 , sans déterminer, au préalable, la fonction d'onde. C'est Kohn et Sham, en 1965, qui ont élaboré une méthode pratique pour trouver E_0 à partir de ρ_0 [16]. Ils ont considéré un système fictif de référence, noté s , constitué par les n électrons non interagissant. Le système de référence est choisi de telle façon à avoir :

$$\rho_s(r) = \rho_0(r) \quad (\text{II.6})$$

Etant donné que les électrons n'interagissent pas entre eux dans le système de référence, l'hamiltonien de système de référence s'écrit :

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^n \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(\mathbf{r}_i) \right] = \sum_{i=1}^n h_i^{ks} \quad (\text{II.7})$$

Avec :

$$h_i^{ks} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(\mathbf{r}_i) \quad (\text{II.8})$$

Par conséquent, les équations de Kohn et Sham, pour l'électron i , peuvent s'écrire comme suit :

$$h_i^{ks} \theta_i^{ks} = \varepsilon_i^{ks} \theta_i^{ks} \quad (\text{II.9})$$

θ_i^{ks} Orbitale de Kohn et Sham de l'électron i .

II.5. Les Types de Fonctionnelles Existent

II.5.1. Les fonctionnelles locales (LDA)

Elles dépendent uniquement de la densité électronique en chaque point du système, et négligent toute influence de l'inhomogénéité du système.

Cette approximation est correcte lorsque la densité varie suffisamment lentement. Ces fonctionnelles (S [17], X α [17], VWN [18]) ne sont plus utilisées à présent de façon régulière.

II.5.2. Les fonctionnelles à correction de gradient (GGA)

Elles introduisent dans leur expression le gradient de la densité, permettent de tenir compte de l'inhomogénéité de la distribution électronique. Les fonctionnelles les plus employées sont : Becke (B88) [19] et de Perdew et Wang (PW91) [20]. Pour la corrélation, on dispose, entre autres, des fonctionnelles de Perdew (P86) [21], de Lee, Yang et Parr (LYP) [22]. Les fonctionnelles utilisées dans nos calculs sont fonctionnelles GGA corrigées de la dispersion D3 [23] : Becke (B97) [24], et de Becke et Perdew (Bp86) [21,25], Toutes ces fonctionnelles permettent une amélioration de l'estimation des énergies de liaison dans les molécules, ainsi que des barrières d'énergie par rapport à l'approximation locale LDA.

II.5.3. Les fonctionnelles hybrides HF-DFT

Apparues récemment, elles incluent pour l'énergie d'échange un mélange Hartree-Fock et DFT tandis que l'énergie de corrélation reste purement DFT. Ces fonctionnelles apparaissent comme étant les plus fiables du moment.

II.6. Les Bases d'Orbitales Atomiques

Les méthodes Ab-initio et DFT nécessitent l'utilisation d'un ensemble de fonction de base (basis set) à partir duquel on définit l'ensemble des orbitales moléculaires du système chimique étudié (méthode LCAO). Les orbitales atomiques ont généralement la forme d'orbitales de type Slater (STO) qui s'écrivent dans leur forme générale [26] :

$$\chi_{nlm}^S(\mathbf{r}, \theta, \phi) = N r^{n-1} e^{-\zeta r} Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (\text{II.10})$$

r, θ, ϕ : coordonnées sphériques qui repèrent la position de l'électron par rapport au noyau.

n, l, m : respectivement les nombres quantiques principal, azimutal et magnétique.

α : constante déterminée à l'aide des règles empiriques.

$Y_{l,m}(\theta, \phi)$: harmonique sphérique de la partie angulaire des solutions de l'équation de Schrödinger pour les atomes hydrogénoïdes.

Le produit des orbitales de Slater est difficile à calculer à cause de la présence du terme $e^{-\alpha r}$. Une solution proposée par Boys consiste à développer ce terme sur une base de fonctions gaussiennes, ces fonctions sont des puissances de X, Y, Z .

$$\phi_{i,j,k}^G(X, Y, Z) = N X^i Y^j Z^k e^{-\zeta r^2} \quad (\text{II.11})$$

Où i, j, k sont des nombres entiers simulant les nombres quantiques n, l, m . N est le facteur de normalisation et ζ est l'exposant de la gaussienne.

En effet, le produit de deux orbitales de type gaussien (GTO) centrées sur deux atomes différents A et B , est équivalent à une gaussienne unique, centrée sur un point du segment $[AB]$. Le calcul des intégrales multicentriques se ramène donc à une intégrale monocentrique facilement calculable. La précision des résultats dépend évidemment du nombre de gaussiennes utilisées dans le développement d'une orbitale atomique. Le plus petit ensemble de fonctions

de base est appelée STO-3G (base minimale) ; il utilise seulement une STO avec les orbitales s pour les atomes d'hydrogènes et des orbitales s et p pour les autres atomes, la STO est alors développée en trois GTO

$$\phi = d_1 e^{-\zeta r^2} + d_2 e^{-\zeta r^2} + d_3 e^{-\zeta r^2} \quad (\text{II.12})$$

Où d_1 , d_2 et d_3 sont des coefficients.

Dans le but d'améliorer la qualité des résultats Pople et ses collaborateurs ont développé l'ensemble de base « split-valence » [27] 3-21G, 4-31G et 6-31G où le premier chiffre désigne le nombre de gaussiennes utilisées pour représenter les orbitales de cœur (les électrons des couches internes). Les orbitales de valences sont représentées par deux fonctions qui sont composées du nombre de gaussienne indiquée dans la seconde partie de la dénomination de la base ; par exemple dans l'ensemble 6-31G, l'orbitale des couches internes est développée dans une série de six GTO, tandis que les orbitales de valence sont développées dans une série de trois GTO pour la première orbitale et une GTO pour la deuxième orbitale.

Une autre amélioration consiste en l'addition de fonctions de polarisations, la dénomination la plus ancienne est l'ajout d'un astérisque sur la base en question (exemple 6-31G*), et dans une désignation plus récente, le caractère de la fonction ajouté est explicitement donné : 6-31(d). La base 6-31G* ou 6-31G(d) signifie ainsi qu'un jeu de fonctions p a été ajouté à tous les atomes non-hydrogène dans la molécule, alors que 6-31G** ou 6-31G (p, d) signifie qu'un jeu de fonctions p a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions d ont été ajoutées aux autres atomes. Pour les anions et les composés riches en électrons, il est recommandé d'ajouter les fonctions de diffusion (indiquées par +) à l'ensemble des fonctions de base. Ainsi l'ensemble le plus fréquemment utilisé est le 6-31G+ qui rajoute les fonctions de diffusion s et p aux atomes non-hydrogènes et le 6-31G++, qui rajoute les fonctions p aux atomes hydrogènes [28].

II.7. Méthodes d'Analyses de la Densité Électronique

II.7.1. Les Descripteurs de Réactivité Globale et les Indices de Fukui

Les paramètres de la réactivité globale sont utilisés pour reconnaître le lien entre la structure, la stabilité et la réactivité chimique globale de toutes les molécules. Ces paramètres sont utilisés dans la progression des relations quantitatives structure – propriété, structure – activité et structure – toxicité. Et il est bien connu qu'il existe une relation entre aromaticité et dureté [29]. Dans les recherches actuelles, nous avons utilisé la DFT qui fournit des éclaircissements sur les perceptions universelles significatives de la stabilité et de la réactivité de la structure moléculaire [30]. Actuellement, les descripteurs de réactivité chimique globaux tels que la dureté (η), le potentiel chimique (μ), la douceur (S), l'électronégativité (χ) et l'indice d'électrophilicité (ω) du composé du titre ont été calculés à l'aide des valeurs E_{HOMO} et E_{LUMO} sous forme potentiel d'ionisation (E_i) et affinité électronique (A_e) respectivement. Ces paramètres du composé indiqué ont été calculés comme suit : En utilisant le théorème de Koopmans [31] pour les molécules à enveloppe fermée, la dureté chimique de toute molécule peut être calculée par la relation suivante :

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial n^2} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial \mu}{\partial n} \right)_{v(r)} = \frac{1}{2} (E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (\text{II.13})$$

Le potentiel chimique est calculé par :

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial n} \right)_{v(r)} = \frac{1}{2} (E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (\text{II.14})$$

La softness est calculée par :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{II.15})$$

L'électronégativité est calculée par :

$$\chi = -\mu \quad (\text{II.16})$$

L'électrophilicité calculé par :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{II.17})$$

Des paramètres de réactivité locaux sont nécessaires pour différencier différents sites réactifs d'une molécule. Parr et Yang ont montré que chez les espèces chimiques, les sites avec les valeurs les plus élevées de la fonction de Fukui ($f(r)$) sont ceux avec une réactivité plus élevée. La fonction de Fukui est définie comme [32] :

$$f(r) = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_v \quad (\text{II.18})$$

Où $f(r)$ est la densité électronique, N le nombre d'électrons et v le potentiel externe exercé par le noyau. La fonction de Fukui est un descripteur de réactivité locale qui indique les régions préférées où une espèce chimique va changer de densité lorsque le nombre d'électrons est modifié. Par conséquent, il indique la propension de la densité électronique à se déformer à une position donnée lors de l'acceptation ou du don d'électrons [33-34]. Pour étudier la réactivité au niveau atomique, il convient d'utiliser un moyen plus pratique de calculer les fonctions $f(r)$ à résolution atomique, les fonctions de Fukui à atome condensé. Pour un atome k dans une molécule :

Pour l'attaque nucléophile :

$$f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)] \quad (\text{II.19})$$

Pour l'attaque électrophile :

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)] \quad (\text{II.20})$$

Pour l'attaque radicalaire :

$$f_k^0 = [q_k(N+1) - q_k(N-1)] / 2 \quad (\text{II.21})$$

Où f_k^+ , f_k^- et f_k^0 sont respectivement des attaques nucléophiles, électrophiles ou radicales et q_k est la population électronique de l'atome k de la molécule considérée évaluée à partir de l'analyse de population de Mulliken. La plus grande valeur de la fonction Fukui implique la plus grande réactivité du site correspondant [35].

II.7.2. L'Analyse des Orbitales NBO

L'analyse NBO est à l'origine, une technique d'étude de l'hybridation et des effets de covalence des fonctions d'ondes poly atomiques. Elle fournit la distribution de la densité électronique sur les atomes et les liaisons. Conformément au modèle de la liaison simple chaque orbitale NBO σ_{AB} (liante) peut être écrite comme une combinaison de deux orbitales de valence hybrides des atomes A et B.

$$\sigma_{AB} = c_A h_A + c_B h_B \quad (\text{II.22})$$

c_A et c_B sont des coefficients de polarisation ($\neq 1$). Chaque NBO est associée à une orbitale NBO antiliante

$$\sigma_{AB}^* = c_A h_A + c_B h_B \quad (\text{II.23})$$

Les orbitales NBO σ_{AB} de type « Lewis » (donneur) sont ainsi complétée par les orbitales NBO σ_{AB}^* (accepteurs) de type « non-Lewis » qui sont vides dans le modèle de la structure de Lewis. Des faibles occupations de ces orbitales NBO antiliantes créent des écarts par rapport au modèle de la structure de Lewis, d'où les effets de délocalisation. La stabilisation énergétique due à une telle interaction donneur accepteur $\sigma \rightarrow \sigma^*$ peut être estimée par la théorie de perturbation à second ordre selon l'équation suivante [36] :

$$E^2 = qi \frac{F(i,j)}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (\text{II.24})$$

Où : q_i est l'occupation du donneur, ϵ_i et ϵ_j sont des éléments diagonaux (énergies orbitales) et $F(i,j)$ sont des éléments hors diagonale de la matrice NBO de Fock.

Un tel calcul, nous permet de comprendre le transfert de charge entre les orbitales NBO occupés de type Lewis (donneurs) et les NBO non occupés de type de non Lewis (accepteurs) dans la molécule. En d'autres termes cette énergie nous permet d'estimer les interactions hyperconjugatives, les interactions intramoléculaires et intermoléculaires.

II.8. L'analyse de Décomposition de L'énergie (EDA)

L'analyse de décomposition en énergie (EDA) est une méthode quantitative puissante permettant de décrire les différents types d'interactions intervenant dans le système [37]. Elle a été formulée par Kitaura et Morokuma puis par Ziegler et Rauk [38-41]. La méthode consiste à décortiquer les interactions qui constituent une liaison chimique entre des fragments d'une molécule. En EDA, l'énergie de liaison totale ($\Delta E_{\text{liaison}}$) est décomposée en quatre termes, énergie électrostatique ($\Delta E_{\text{electrostatic}}$), énergie cinétique ($\Delta E_{\text{cinétique}}$), énergie de Coulomb ($\Delta E_{\text{coulomb}}$) et énergie de dispersion ($\Delta E_{\text{dispersion}}$)

$$\Delta E_{\text{liaison}} = \Delta E_{\text{elct}} + \Delta E_{\text{cinétique}} + \Delta E_{\text{coulomb}} + \Delta E_{\text{dispersion}} \quad (\text{II.25})$$

- ΔE_{elct} : correspond à l'énergie d'interaction entre les différentes distributions de charge non perturbées des fragments.
- $\Delta E_{\text{cinétique}}$: c'est le terme d'énergie cinétique.
- $\Delta E_{\text{coulomb}}$: contient les contributions énergétiques stérique et orbitaire.
- $\Delta E_{\text{dispersion}}$: est le terme de dispersion provenant de la correction de Grimme.

II.9. L'Analyse Topologique de la Densité Electronique (QTAIM)

R. Bader a proposé l'approche novatrice AIM ("Atoms In Molecules") [36,43] qui considère la densité électronique $\rho(\mathbf{r})$ comme fonction locale du système moléculaire. Les attracteurs de $\nabla\rho(\mathbf{r})$ sont situés aux noyaux atomiques, La détermination de la forme où la topologie de la densité de charge volumique est assurée par un calcul d'un ensemble de points critiques dans lesquelles le gradient ($\nabla\rho=0$) s'annule, autrement ($\rho=\text{Constante}$).

II.9.1. Notions de Bassin Atomique et Point Critique Nucléaire (NCP)

La détermination des trajectoires du gradient de la densité électronique ($\nabla\rho$), est effectuée par un calcul d'un ensemble de point de l'espace dans lesquels le gradient s'annule (la densité est maximale (noyau)). Ce calcul effectué pour différents points de l'espace permet de tracer les trajectoires du gradient vers tous les points critiques. Les noyaux sont alors appelés les attracteurs du gradient et l'ensemble des trajectoires qui convergent vers un noyau forme le bassin atomique associé.

Autours des positions nucléaires on peut distinguer plusieurs valeurs extrémales (max, min), à partir desquelles le gradient est nul [44].

$$\nabla\rho(\mathbf{r}) = \frac{\partial\rho}{\partial x}\vec{i} + \frac{\partial\rho}{\partial y}\vec{j} + \frac{\partial\rho}{\partial z}\vec{k} \rightarrow \begin{cases} = \mathbf{0} \\ \neq \mathbf{0} \end{cases} \quad (\text{II.26})$$

- $\nabla\rho(\mathbf{r}) = 0$, caractérise le noyau qui est un maximum global de la densité appelé point critique nucléaire (NCP).
- $\nabla\rho(\mathbf{r}) \neq 0$, caractérise tous les autres points de l'espace.

Néanmoins cette classification reste insuffisante car un extrémum d'une fonction réelle ne représente pas forcément sa valeur maximale ou minimale, il peut être un extrémum local définie comme un point d'inflexion (point selle).

II.9.2. Analyse de la Densité dans le Bassin Atomique

La nature de tous les autres points de l'espace autour du noyau pour lesquels $\nabla\rho(r) \neq 0$ peut être déterminée à partir de la matrice Hessienne du gradient du deuxième ordre de la densité $\nabla^2\rho(r)$, tel que :

$$A(r_c) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2\rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2\rho}{\partial xy} & \frac{\partial^2\rho}{\partial xz} \\ \frac{\partial^2\rho}{\partial yx} & \frac{\partial^2\rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2\rho}{\partial yz} \\ \frac{\partial^2\rho}{\partial zx} & \frac{\partial^2\rho}{\partial zy} & \frac{\partial^2\rho}{\partial z^2} \end{pmatrix}_{r=r_c} \quad (\text{II.27})$$

La forme diagonale de cette matrice est généralement caractérisée par ses valeurs propres λ_1 , λ_2 , λ_3 , ces valeurs sont des indices de courbures de la densité, tel que :

$$A(r_c) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2\rho}{\partial x'^2} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \frac{\partial^2\rho}{\partial y'^2} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \frac{\partial^2\rho}{\partial z'^2} \end{pmatrix}_{r=r_c} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \lambda_2 & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad (\text{II.28})$$

La nature des points critiques est déterminée selon deux paramètres : le rang (r) de la matrice qui est le nombre de valeurs propres non nuls et le signe (s) qui est la somme algébrique de signes de valeurs propres $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ avec comme convention $\lambda_1 < \lambda_2 < \lambda_3$.

Pour les structures moléculaires stables, tous les points critiques sont de rang 3. Dans ce cas, on trouve quatre différentes possibilités :

1. (3, -3) : correspond à un point critique nucléaire (NCP) (maximum global de ρ).
2. (3, +3) : correspond à un point selle, (CCP : Cage Critical Point) (minimum global de ρ).
3. (3, -1) : correspond à un point critique de liaison (BCP : Bond Critical Point) (maximum local de (r^{\rightarrow})).

4. (3, +1) : correspond à un point critique de cycle (Ring) (RCP : Ring Critical Point), minimum local de ρ .

Le nombre de points critiques autour d'un bassin atomique vérifie la relation suivante :

$$NCP - BCP + RCP - CCP = 1 \quad (\text{II.29})$$

C'est la relation de Poincaré-Hopf appliquée pour les systèmes isolés et finis (molécule).

Plus encore le Laplacien permet d'identifier la nature de l'interaction interatomique, puisqu'il permet d'avoir une concentration ou une déplétion de densité de charge même à l'extérieur du volume local, et surtout autour des liaisons.

Un Laplacien négatif associé à une grande densité de charge ; caractérise une liaison covalente par contre un Laplacien positif avec une faible densité de charge, caractérise une liaison ionique ou de Van der Waals.

II.9.3. Autres Formes de la Théorie QTAIM

La théorie AIM a contribué au développement d'autres relations importantes entre le Laplacien de la densité électronique aux points critiques et les paramètres topologiques énergétiques. L'une des relations principales est la forme locale du théorème du Viriel [45].

$$\frac{1}{4} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}_c) = 2G(\mathbf{r}_c) + V(\mathbf{r}_c) \quad (\text{II.30})$$

Avec :

$G(\mathbf{r}_c)$: est la densité d'énergie cinétique qui est une grandeur positive.

$V(\mathbf{r}_c)$: est la densité d'énergie potentielle qui est une grandeur négative.

L'équilibre entre $G(r_c)$ et $V(r_c)$ fournit des informations sur la déplétion ou la concentration de la densité électronique, et donc sur le type de liaison, selon le théorème du Viriel appliqué à un point critique de liaison :

- Les interactions avec un Laplacien négatif $\nabla^2\rho(r_c) < 0$ sont dominées par une réduction locale de l'énergie potentielle.
- Les interactions avec un Laplacien ($\nabla^2\rho(r_c) > 0$), sont dominées par un excès local de l'énergie cinétique [46].
- Lorsque $\frac{V(r_c)}{G(r_c)} < 1$ l'interaction est purement non covalente.

Une autre relation importante est celle développé par Roza et al [47] qui évalue la rigidité d'une interaction au point critique de liaison BCP (3, -1) en combinant le Laplacien de la densité électronique $\nabla^2\rho(r)$ avec l'énergie électronique totale $H(r)$.

Les interactions type HBs pourraient être classées selon les critères suivants :

- Les liaisons HBs fortes sont caractérisées par $\nabla^2\rho(r) < 0$ et $H(r) < 0$.
- Les liaisons HBs de force moyenne sont caractérisées par $\nabla^2\rho(r) > 0$ et $H(r) < 0$.
- Les liaisons HBs faibles sont définies par $\nabla^2\rho(r) > 0$ et $H(r) > 0$.

Un autre paramètre intéressant qui fournit une mesure quantitative de l'anisotropie de la densité électronique au point critique de liaison est L'ellipticité de liaison, ε utilisé comme un outil de mesure de la délocalisation tel que :

$$\varepsilon = \left(\frac{\lambda_1}{\lambda_2} \right) - 1 \quad (\text{II.31})$$

- Si $\lambda_1 > \lambda_2$, la liaison présente une symétrie elliptique, cas des liaisons doubles (C=C).
- Si $\lambda_1 = \lambda_2$, la liaison présente une symétrie cylindrique, c'est le cas des liaisons simples (C-C) dans l'éthane et triples (C≡C) dans l'acétylène.

II.10. Analyse des Interactions Non Covalentes (NCI)

La méthode d'analyse NCI (non covalent analysis) est parmi les conséquences de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant d'une part la densité électronique du système, ρ qui est la quantité clé à partir de laquelle toutes les propriétés chimiques peuvent en principe être obtenue et d'autre part le gradient de la densité réduit (DRG); $s(\rho)$ utilisé pour analyser la nature de ces interactions [48], tel que:

$$s(\rho) = \frac{|\nabla\rho|}{2(3\pi^2)^{\frac{1}{3}}\rho^{\frac{4}{3}}} \quad (\text{II.32})$$

Deux situations se présentent :

- $s(\rho) \rightarrow \infty$ pour lequel ρ est prédominante par rapport à $\nabla\rho$ ($\rho \rightarrow 0$), cette situation correspond à des régions de faible densité.
- $s(\rho) \rightarrow 0$ dont $\nabla\rho \rightarrow 0$ est prédominant par rapport à ρ , c'est à dire que même pour des valeurs élevées de ρ , le gradient réduit reste relativement très faible. Les points de l'espace concernés correspondant à cette situation, sont généralement les points critiques de liaisons (BCP) [49].

Les liaisons non covalentes correspondent à l'espace de faible densité et afin de déterminer leurs types, la méthode NCI utilise le Laplacien de la densité $\nabla^2\rho$ qui est décomposé en la somme de trois valeurs propres de la matrice Hessienne de la densité électronique selon les trois axes principaux de la variation maximale, tel que :

$$\nabla^2\rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (\text{II.33})$$

λ_2 caractérise la variation de la densité dans un plan perpendiculaire à l'axe internucléaire et elle peut être positive ou négative, c'est cette grandeur qui est utilisé dans la méthode NCI. Les types d'interaction peuvent être mieux compris par les valeurs de ρ ainsi que le signe de λ_2 , on distingue trois types d'interactions NCI [50].

II.10.1. Interactions Fortes Stabilisantes (type I)

La nature de ce type de force peut être identifiée par le signe négatif de $(\lambda_2 < 0)$ et des valeurs de densité légèrement supérieures (c'est-à-dire $0,005 < \rho < 0,05$ au). Cette interaction à effet attractif est généralement engendrée entre les groupements donneurs et accepteurs à l'intérieur du système, elle est bi-centrique, et hautement localisée. Ce type de contribution est appelée aussi liaison hydrogène [51].

II.10.2. Interactions Forte Déstabilisantes (type II)

L'identification de cette force est définie par $(\lambda_2 > 0)$. Il s'agit d'une contribution répulsive entre les paires d'atomes ainsi que les contraintes externes, autrement dit, la répulsion stérique est due à une somme de contributions d'atomes proches et multicentriques [50-51].

II.10.3. Interactions faibles ou de Van der Waals (type III)

Une interaction de Van der Waals est une contribution délocalisée située dans une zone d'espace de faible densité de charge ρ . De même, le gradient réduit RDG pour ce type de force peut avoir toutes les valeurs possibles dans l'espace réel, et ceci suivant la plage de variation de $\nabla\rho$. Contrairement au principe d'identification d'interactions de type I et II, qui sont purement lié à ρ signe (λ_2) , celles de Van der Waals ne sont identifiées que par la faible valeur de ρ . De plus, elles sont considérées comme facteur important qui contribue d'une façon significative à l'énergie totale du système [50-51].

II.10.4. Visualisation des Interactions non Covalentes

L'analyse NCI est essentiellement graphique, elle permet la visualisation des interactions au moyen d'une échelle de couleur uniforme quel que soit le code utilisé. Ainsi, les interactions spécifiques aux liaisons hydrogènes sont en bleu, les liaisons de répulsion stérique sont en rouge et les liaisons de Van der Waals sont en vert comme il est montré sur (la figure II.1).

- Interactions stabilisantes (type I) en bleu
- Interactions déstabilisantes (type II) en rouge
- Interactions faibles (type III) en vert.

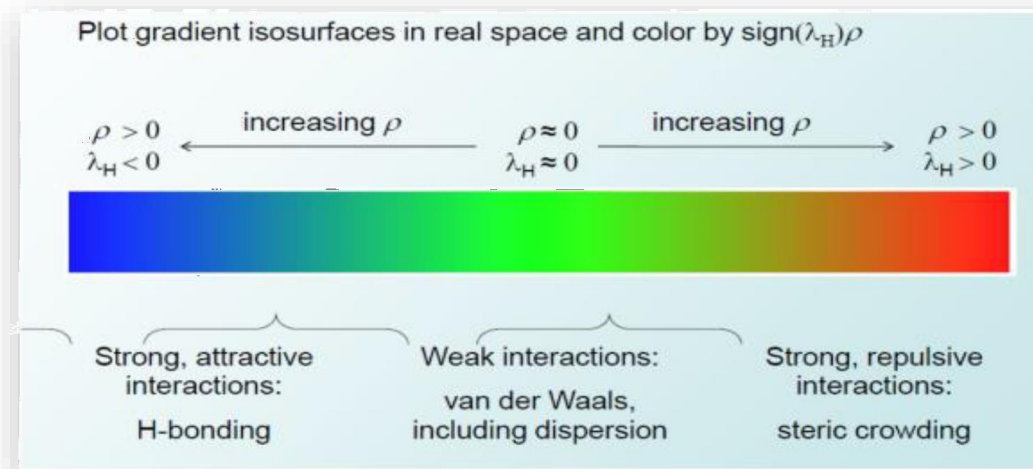


Figure II.1 : Echelle de couleur pour la représentation des interactions NCI [49].

II.11. Les Méthodes de Solvatation

II.11.1. La Méthode du « Continuum Solvation »

La possibilité d'intégrer les effets dus au solvant pour le calcul des différentes propriétés des systèmes chimiques reste un challenge dans la chimie quantique, car cela implique l'intervention de la mécanique statistique et donc, l'ajout de difficultés d'ordre supérieur. La majorité des réactions chimiques et biologiques ont cependant lieu en solution, et le désir du chimiste théoricien est donc celui de pouvoir posséder et utiliser des modèles permettant de tenir compte des effets dus au solvant.

Tomasi et Persico [52] ont proposé de diviser les différentes approches possibles du traitement des effets de solvant en quatre catégories :

- Equation d'état Viriel, fonctions de corrélation.
- Simulation de type Monte Carlo ou de dynamique moléculaire.
- Traitements de type continuum.
- Traitements moléculaires.

L'idée de modéliser les interactions électrostatiques dues au solvant en plaçant le soluté dans une cavité de taille définie date des travaux de Kirkwood [53] et Onsager sur les effets de solvation sur les molécules polaires [54].

A partir de l'équation de Laplace (ou de Poisson), et sous certaines conditions limites, plusieurs modèles ont été par la suite proposés [55]. Dans cette approche, le soluté, traité de manière quantique, est placé dans une cavité entourée de molécules de solvant considérées comme un continuum. Ce modèle de continuum simple est le modèle de la cavité d'Onsager, souvent dénommé « modèle SCRF », pour « Self-Consistent Reaction Field ».

Les modèles de type « continuum » impliquent toutes sortes de formes de cavité contenant le soluté, et le solvant se trouvant en-dehors est traité comme un milieu continu, caractérisé par quelques-unes seulement de ses propriétés comme sa constante diélectrique, par exemple.

Le champ électrique produit par les particules chargées comprenant le soluté interagit alors avec ce milieu, produisant une polarisation, ce qui se reflète sur les fonctions d'onde du soluté.

La cavité représente la portion de l'espace où la densité de solvant est nulle et où le soluté prend place. Il est bien connu que la réponse d'un milieu diélectrique continu à toute distribution de charge consiste en une distribution de charge de surface à l'interface entre les deux. Le problème, non trivial, consiste dès lors à calculer cette charge de surface ; la partie la plus étant de résoudre l'équation de Poisson avec une telle condition de manière analytique simple.

$$4\pi\sigma(\mathbf{r}) = (\epsilon - 1) \cdot (\mathbf{r}) E^-(\mathbf{r}) \quad (\text{II.34})$$

- $\mathbf{n}(\mathbf{r})$ est le vecteur normal de la surface en un point.
- \mathbf{r} et $E^-(\mathbf{r})$ est le champ électrique total à l'intérieur de la surface en ce point.

Les charges d'écran σ devant se calculer de manière itérative (elles viennent s'ajouter aux cycles SCF de la molécule isolée), les méthodes incluant les effets de solvation requièrent donc des temps de calculs plus longs.

II.11.2. La Méthode PCM (Polarizable Continuum Model)

Une méthode plus sophistiquée encore, dénommée « Polarizable Continuum Model » (PCM) a été développée par Tomasi et ses collaborateurs [52,56]. Celle-ci permet de travailler avec des cavités de forme plus réaliste, avec une surface découpée en une sorte de mosaïque constituée de petits polygones sphériques.

L'interaction électrostatique entre le soluté et le solvant est dans ce cas décrit par un ensemble de charges ponctuelles polarisables, placées au centre de chaque petit morceau. Ce modèle est donc beaucoup plus versatile en termes de description réaliste de la cavité et plus précis en ce qui concerne l'énergie due à l'interaction électrique entre le soluté et le milieu environnant.

La méthode PCM place ainsi le soluté dans une cavité formée par l'union de sphères centrées sur chaque atome. Le potentiel électrostatique du soluté est décrit par la production d'une charge apparente sur la surface de la cavité, ce qui implique un plus grand réalisme pour l'interaction électrostatique. Le traitement par ordinateur divise la surface en de petits morceaux sur lesquels la charge (et sa contribution au gradient) est évaluée. [52,56-58].

II.11.3. La Méthode COSMO-PCM (CPCM)

Le modèle COSMO-PCM (CPCM) représente quant à lui une approche différente basée sur l'implémentation du « Conductorlike Screening Model (COSMO) of solvation » [59]. Dans le modèle COSMO, le milieu environnant est décrit par un conducteur et non plus par un milieu diélectrique ($\epsilon = \infty$), permettant de fixer les conditions limites initiales. Les termes d'énergie calculés en premier lieu pour le conducteur, sont ensuite divisés par un facteur de scaling décrit par la fonction :

$$f(\epsilon) = \frac{\epsilon-1}{\epsilon+X} \quad (\text{II.35})$$

Où x est un facteur de correction empirique (fixé par comparaison avec les valeurs obtenues pour des cas analytiques simples impliquant un milieu diélectrique) et ϵ est le constant diélectrique (ici de l'eau), ce qui permet de revenir au milieu diélectrique originel.

Cette technique simplifie les calculs d'interactions électrostatiques et les corrections sont effectuées à posteriori pour le comportement diélectrique. Les implémentations actuelles de ce modèle incluent le calcul de multipôle allant jusqu'aux hexa decapôles pour représenter la densité de charge de la molécule de soluté.

Cette distribution induit à son tour une distribution de charge à la surface de la cavité et cela est pris en compte dans les cycles de calculs SCF, ce qui permet un traitement auto-cohérent pour les fonctions d'ondes moléculaires et les charges de la surface. Il est généralement reconnu que les erreurs de cavité sont plus faibles dans la méthode COSMO-PCM (CPCM) que dans la méthode PCM seule, ceci étant dû à l'utilisation, dans COSMO, de conditions limites exprimées en termes de potentiel électrostatique plutôt qu'en termes de champ électrique.

Ces modèles ont cependant de nombreuses limitations ; l'une des plus importantes étant qu'ils ne permettent pas de tenir compte de l'aspect dynamique des effets entre le soluté et le solvant (liaisons hydrogène, par exemple). Malgré cela, ces méthodes de solvation peuvent être utilisées (approche du continuum ; méthodes SCRF et PCM) afin d'améliorer les énergies et les géométries des espèces chimiques intervenant dans mécanismes réactionnels.

II.12. Logiciels Utilisés

- **Gaussian09**

Gaussian09 (version 2009) [60] est l'avant dernier programme de structures électroniques de la série Gaussian. Cette dernière est un logiciel de chimie numérique, créé en 1970 par John Pople et collaborateurs [61], Il peut être utilisé par les chimistes, les ingénieurs chimistes, les biochimistes, les physiciens et autres pour étudier les molécules et les réactions dans le cadre d'une large gamme de conditions, y compris les espèces et les composés qui sont difficiles ou impossibles à observer expérimentalement comme la courte durée de vie des structures intermédiaires et de transition. A partir des lois fondamentales de la mécanique quantique, Gaussian prédit les énergies, les structures moléculaires, et les fréquences de vibration des systèmes moléculaires, ainsi que de nombreuses propriétés moléculaires issus de ces types de base de calcul.

- **GaussView**

GaussView [62] est une interface graphique complète pour rendre l'utilisation de Gaussian plus intuitive et visualiser les résultats. Avec GaussView on peut construire les systèmes moléculaires qui nous concernent rapidement et efficacement, en utilisant la fonction de construction des molécules. On peut également l'utiliser pour mettre en place et lancer nos calculs Gaussian, et pour visualiser nos divers résultats.

GaussView comprend un excellent constructeur de molécules, permettant une construction rapide, même pour des grosses molécules :

- Construction de molécules par atomes, cycle, groupe et acide aminé.
- Importation de molécules d'autres sources, en les ouvrants tout simplement.
- Ajout automatique des hydrogènes aux structures provenant de fichiers PDB, avec une excellente fiabilité.
- Rotation en 3 dimensions même pour de très grosses molécules.

- **AIMAll**

AIMAll [63] est un progiciel permettant d'effectuer des analyses quantitatives et visuelles des systèmes moléculaires par la méthode QTAIM (théorie quantique des atomes dans les molécules), à partir de données de fonction d'onde moléculaire. Deux des composants d'AIMAll (AIMExt et AIMInt) sont des dérivés très fortement modifiés et étendus de deux programmes (Extreme et ProaimV) du progiciel AIMPAC développé et mis à jour par des membres du groupe de recherche de Richard F.W. Bader. L'intérêt soutenu pour QTAIM et sa mise en œuvre pratique ont finalement abouti au développement de AIMAll, qui représente un effort de temps perdu depuis plusieurs années.

- **Hyperchem 7.0**

Hyperchem 7.0 est un logiciel de modélisation moléculaire développé par Autodesk, INC, et distribué par Hypercube, INC (Ontario, Canada) [64]. Hyperchem peut faire des calculs de la mécanique moléculaire et de la dynamique moléculaire, il offre aussi la possibilité de faire des calculs semi-empiriques et même quantique simple.

- **Logiciel ChemDraw Ultra 8.0**

ChemDraw Ultra version 8.0.3 est un logiciel développé en 2003 par Cambridge Soft. Ce logiciel permet à l'utilisateur de créer des modèles 3D, de visualiser, d'analyser et déterminer les propriétés des molécules. C'est un logiciel exhaustif qui offre à l'utilisateur un outil exceptionnel de modélisation et une interface intuitive et facile à utiliser [65].

Références

- [1] W. Heisenberg, *Z. Phys.*, 43,172, (1927).
- [2] E. Schrödinger, *Ann. Phys.*, 79, 361(1926).
- [3] M. Born, R. Oppenheimer, *Ann. Physik*, 84, 457(1927).
- [4] D. R. Hartree, *Proc. Camb. Phil. Soc.*, 24, 89 (1928).
- [5] V. Fock, *Z. Phys.*, 61, 126 (1930).
- [6] M. J. Dewar, S. Zoebisch, E.G. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Chem. Soc.*, 107, 3902 (1985).
- [7] J. J. P. Stewart, *J. Comput.Chem.*, 10, 209 (1989).
- [8] J. J. P. Stewart, *J. Mol. Model.*,13, 117 (2007).
- [9] V. G. Avakyan, V. B. Nazarov, et al., *A. Russ. Chem. Bull*, 48, 1833 (1999).
- [10] X. S. li, L. Liu, T. W. Mu, et Q-X. Guo., *Manatsh. Chem.*, 131, 849 (2000).
- [11] J.L. Rivail, *EDP Sciences.*, 318-319 (1999).
- [12] L. H. Thomas, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 23, 713-716 (1927).
- [13] E. Fermi, *Z. Physik.*, 48, 73-79 (1928).
- [14] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.*, 136, 864-871 (1964).
- [15] E. Fermi. *Z. Physik.*,48, 73-79 (1928).
- [16] W. Kohn, L. Sham, *Phys. Rev. A.*, 140, 1133 (1965).
- [17] J.C. Slater, *Quantum Theory of Molecular and Solids, The Self-Consistent Field for Molecular and Solids. McGraw-Hill.*, 4 (1974).
- [18] S.H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair. *Canadian J. Phys.*, 58,1200 (1980).
- [19] A.D. Becke, *Phys. Rev. A.*, 38, 3098 (1988).
- [20] J.P. Perdew, P. Ziesche and H.Eschrig, *AkademieVerlag*, (1991).
- [21] J.P. Perdew, *Phys.Rev. B.*, 33, 8822 (1986)
- [22] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B.*, 37, 785 (1988).
- [23] S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.*, 32,1456-1465 (2011).
- [24] A. D Becke, *J. Chem. Phys.*, 107, 8554-8560 (1997).
- [25] A. D. Becke, *Phys. Rev. A.*, 38, 3098-310 (1988).
- [26] C. Slater, *Phys. Rev.*, 36, 57-64 (1930).
- [27] J. Pople, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 38, 1894-1902 (1999).

- [28] A-M. Sapse, Oxford University Press., 233 (1998)
- [29] A. Vektariene, G. Vektaris, J. Svoboda, *Arkivoc.*, 7, 311–329 (2009).
- [30] R.G. Pearson, *J. Chem. Educ.*, 64, 561(1987).
- [31] T. Koopmans, *Physica 1.*, 104–113 (1933).
- [32] W. Yang, W.J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 5708 (1986).
- [33] L. Alderighi, P. Gans, A. Ienco, D. Peters, A. Sabatini, A. Vacca, *Coord. Chem. Rev.*, 184 311–318 (1999)
- [34] G. Gliemann, New York, Chichester, Brisbane, Toronto., 15,1263-1263,(1978).
- [35] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Talanta.*, 43,1739–1753,(1996).
- [36] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*, Oxford Univ. Press., (1990).
- [37] I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 11154 (2000).
- [38] K. Morokuma, *J. Chem. Phys.*, 55, 1236-1244 (1971).
- [39] T. Ziegler, A. Rauk, *Theor. Chem. Acta.*,46, 1-10 (1977).
- [40] M.von Hopffgarten, Frenking, G. *Comput. Mol., Sci.*,2, 43-62 (2012).
- [41] K.K. Chacko, W.Saenger, *J. Am. Chem. Soc.*,103,1708 (1981).
- [42] L. A. Popelier. *Atoms in Molecules, An Introduction*. Prentice Hall., (2000).
- [43] R. F. W. Bader, M. A. Austen. *J. Chem. Phys.*, 107, 4271 (1997).
- [44] R. W. F. Bader, *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*; Clarendon: Oxford, U.K., 1–438 (1990).
- [45] Merad BoudiaIsmet , "Analyse topologique de la densité électronique pour le calcul des propriétés locales : une étude ab- initio"., (2016).
- [46] I.Rozas, , I.Alkorta, , J.Elguero, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 11154 (2000).
- [47] R. F.W. Bader, *Acc. Chem. Res.*,18, 9 (1985).
- [48] R. Erin Johnson et al, *J. Am. Chem. Soc.*, 132,6498–6506(2010).
- [49] S. Belarouci, "Etude des propriétés locales des semi-conducteurs soumis à des forces externes"., (2019).
- [50] V. Riffet, "Interactions non-covalentes et propriétés physico-chimiques de petits systèmes biologiques": Approches théoriques., (2014).
- [51] M. Novák, "Computational Modeling of Supramolecular Interactions in Biological and Material Chemistry"., (2018).
- [52] J .Tomasi, M.Persico. *J.Mol , Inter in Sol.*, 94, 2027, (1994).

- [53] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *J. Chem. Rev.*, 103, 1793–1874, (2003).
- [54] R.S. Mulliken, *J. Chem. Phys.*, 2, 782-793, (1934).
- [55] C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.* 108, 664-675, (1998).
- [56] S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, 55, 117. (1981)
- [57] A. Klamt, G. Schuurmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 799. (1993)
- [58] M. Cossi, *J. Comp. Chem.*, 19, 833, (1998).
- [59] Cossi.M, *J. Comp. Chem.*, 19, 833, (1998).
- [60] Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2009).
- [61] W. J. Hehre, W. A. Lathan, R. Ditchfield, M. D. Newton, J. A. Pople, *Quantum Chemistry Program Exchange*, Program No. 236, (1970).
- [62] R. Dennington, T. Keith, J. Millam, *Gaussview Version5*, Semichem. Inc., Shawnee Missions KS, (2009).
- [63] AIMAll software (Version 13.11.04, <http://aim.tkgristmill.com>).
- [64] Hyperchem, Inc, (2000).
- [65] ChemDraw Ultra ver. 8.0.3, September 24, by CambridgeSoft.Com, Cambridge, MA, USA. (2003).

Chapitre III

Résultats

Et

Discussion

III.1. Introduction

Ces dernières années, les approches de la chimie quantique sont devenues un outil précieux pour comprendre la nature des interactions dans les systèmes supramoléculaires. Ces interactions jouent un rôle important dans les propriétés moléculaires.

Une compréhension approfondie des interactions intermoléculaires non covalentes est l'une des principales tâches en chimie théorique. Plusieurs paramètres contribuent à quantifier la nature des interactions intermoléculaires des systèmes supramoléculaire [1]. Ces paramètres peuvent être divisés en quatre catégories : analyse de la décomposition de l'énergie (EDA), qui fournit une analyse quantitative des interactions intermoléculaires en divisant l'énergie d'interaction totale en plusieurs quantités d'énergie, l'analyse des atomes dans les molécules (AIM) [2] pour inspecter la nature des interactions dans les complexes supramoléculaires ; L'analyse des interactions non covalentes (NCI) qui est largement utilisée pour visualiser des différentes interactions dans le système supramoléculaire hôte-invité [3] et l'analyse NBO, dans laquelle l'énergie d'interaction intermoléculaire est estimée par le transfert de charges entre les orbitales donneuses et les orbitales acceptrices [4].

Les phénothiazines sont des composés organiques apparentés à la classe des thiazines des composés hétérocycliques. Ils ont des propriétés antipsychotiques, antiémétiques, vermifuges, antibactériennes, antifongiques, insecticides et anticancéreuses [5]. La complexation impliquant le 2-méthyl mercapto et L'hydroxypropyl β -cyclodextrine (HP β -CD) (**Figure III.1**) a été étudiée expérimentalement pour améliorer la solubilité et la biodisponibilité du principe actif [6].

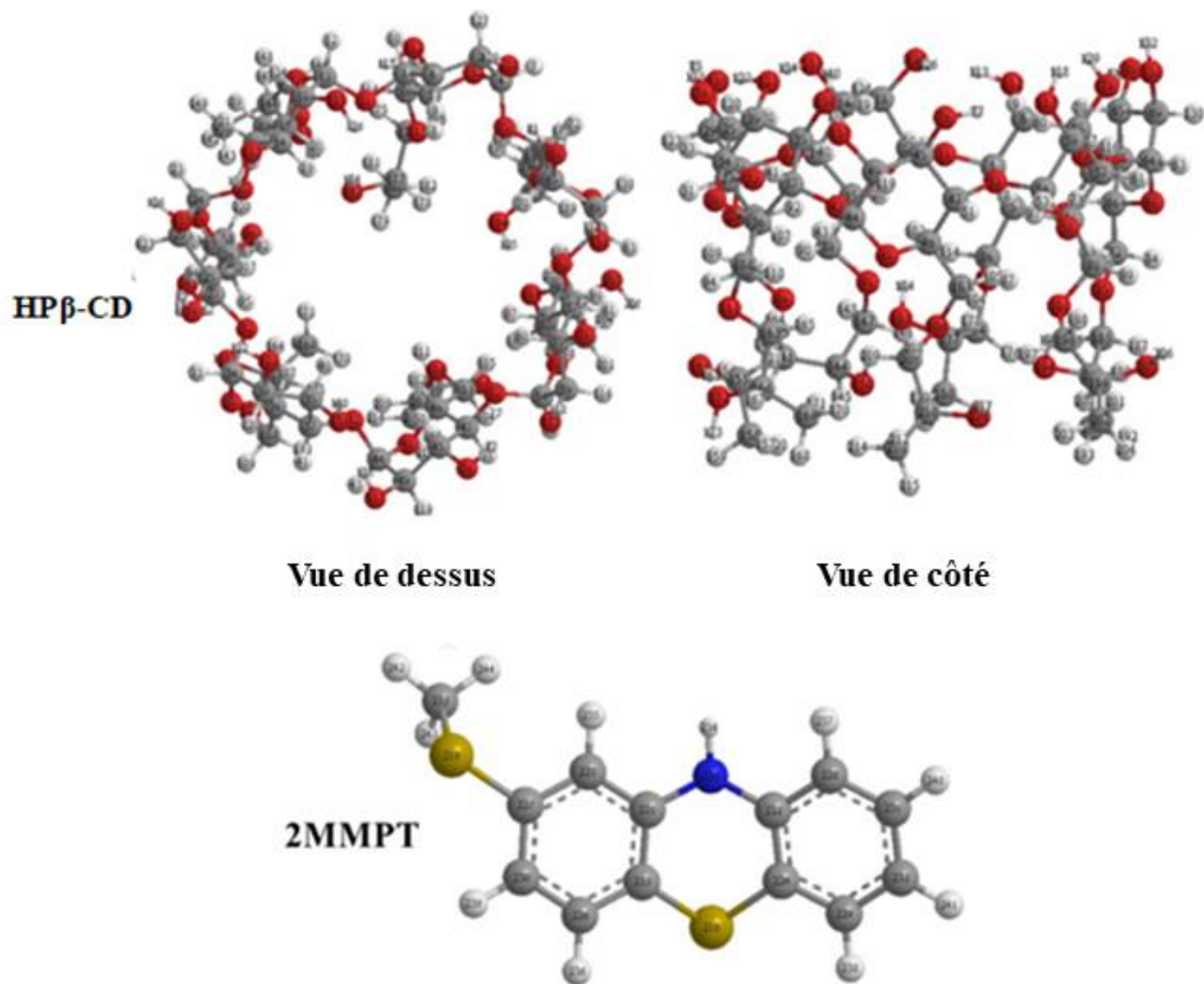


Figure III.1. Structures moléculaires et numérotation atomique pour HP β -CD et 2MMPT.f

Cependant, dans ce travail, aucune information sur la nature des interactions non covalentes intermoléculaires entre l'hôte et l'invité du complexe n'a été fournie. Le but de ce travail de thèse est d'étudier la nature des interactions intermoléculaires non covalentes, en particulier les liaisons hydrogène entre le 2MMPT et le HP β -CD lors de la formation du complexe d'inclusion.

Le présent travail de cette thèse est organisé comme suit :

Premièrement, dans les détails de calcul, nous décrivons la formation du complexe entre HP β -CD et 2MMPT, en utilisant la méthode semi-empirique PM3 pour localiser les structures à énergie minimale.

Deuxièmement, les complexes les plus stables, trouvés par les calculs PM3, ont été ré-optimisés par la méthode DFT-D3.

Troisièmement, les résultats de l'analyse des interactions non covalentes intermoléculaires sont discutés.

III.2. Méthodes de Calcul

Les optimisations géométriques ont été réalisées par les méthodes PM3 et DFT en utilisant la dispersion D3 de Grimme [7-9]. Pour le processus de complexation, nous avons suivi la méthode décrite dans des études citées en références [10, 11]. Les atomes d'oxygène des liaisons glycosidiques de HP β -CD ont été placés sur le plan XY. Leur centre a été défini comme le centre du système de coordonnées. Les hydroxyles secondaires de la HP β -CD étaient positionnés pointant vers l'axe Z dans le sens positif. La molécule 2MMPT était initialement orientée le long de l'axe Z.

Nous avons considéré dans ce processus deux modèles d'inclusion avec HP β -CD. Le modèle dans lequel le cycle phényle de 2MMPT pointe vers les hydroxyles secondaires de HP β -CD a été appelé le « **Complexe C1** », L'autre modèle dans lequel le 2MMPT pénètre dans la cavité du HP β -CD par son côté large par le groupe SCH₃ s'appelait le « **Complexe C2** » (Voir la figure III.2). La position relative entre l'hôte et l'invité a été déterminée par la coordonnée Z de l'atome d'azote marqué (N220) de l'invité (**Figure III.2**). Ensuite, l'invité a été déplacé vers la cavité de l'HP β -CD le long de l'axe Z de -6 à +6 avec un pas de 1 Å. Les structures générées à chaque étape ont été optimisées par la méthode PM3 sans imposer de restrictions symétriques. D'autre part, les structures générées à chaque étape ont été analysées par analyse EDA. Après

cela, les minima globaux obtenus ont été ré-optimisés aux niveaux de théorie B97-D3 et BP86-D3 avec la base 6-31G (d, p) dans les phases gazeuse et aqueuse. Les effets des solvants dans l'eau ($\epsilon=78,5$) ont été évalués par un modèle de continuum polarisable conducteur (CPCM).

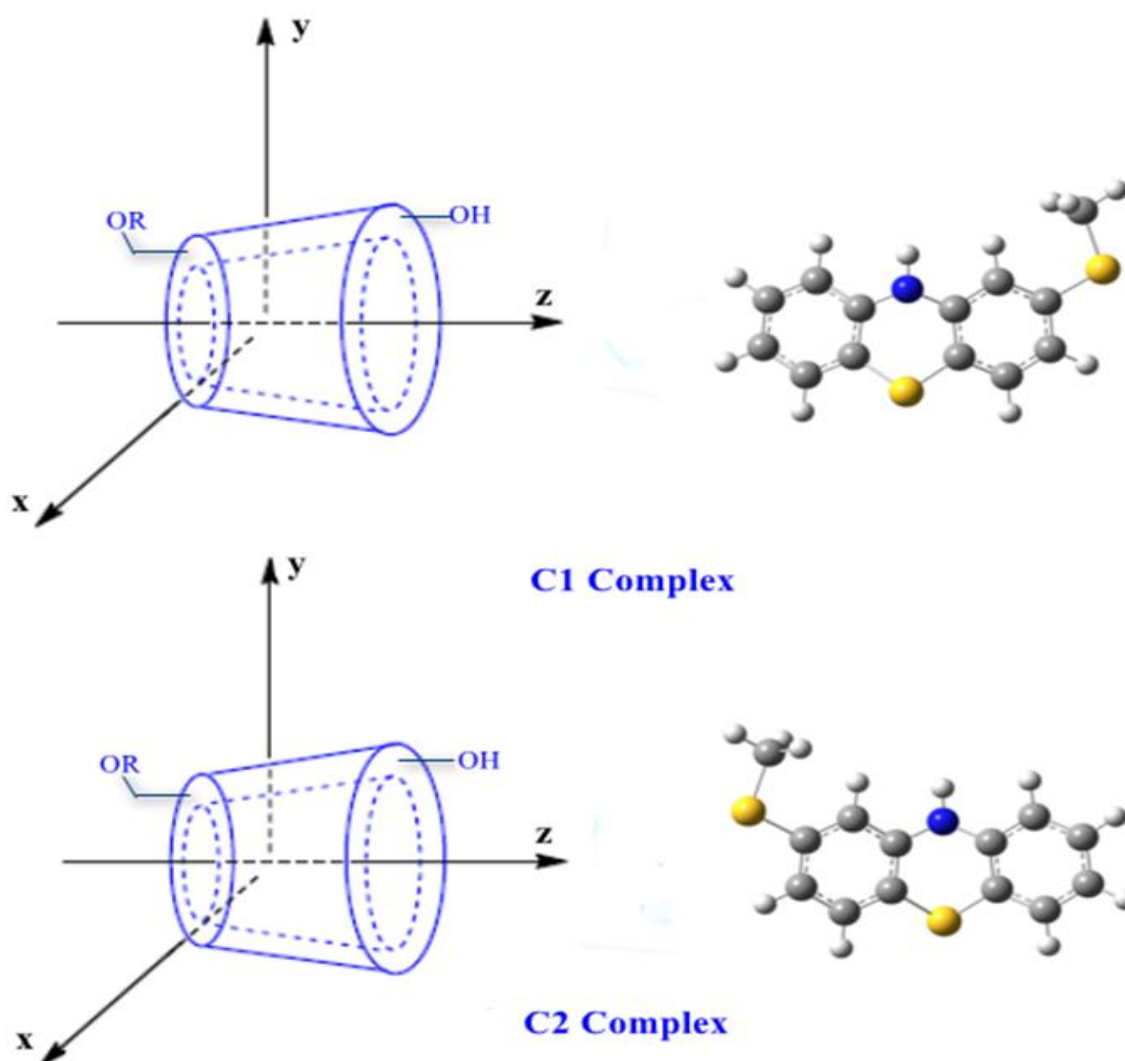


Figure III.2 Structures proposées des deux complexes d'inclusion 2MMPT @ HP β -CD.

Les fréquences vibrationnelles harmoniques ont été calculées pour les géométries d'énergie minimale afin de vérifier qu'il n'y a pas de fréquences imaginaires. Des calculs statistiques thermodynamiques ont été effectués à une pression de 1 atm et une température de 298,15 K en phases gazeuse et aqueuse. La RMN ^1H a été étudiée théoriquement en utilisant la méthode de l'orbitale atomique indépendante jauge (GIAO) [12] pour déterminer les déplacements chimiques de 2MMPT avant et après complexation. Les transitions électroniques par la théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT) et les fréquences dans les spectres vibrationnels calculés ont été expliqués.

Enfin, pour identifier la nature des interactions intermoléculaires non covalentes entre l'hôte et l'invité, nous avons étudié l'orbitale de liaison naturelle (NBO), les atomes dans les molécules (AIM) et les interactions non covalentes dans les complexes en utilisant les analyses de gradient de densité réduit (NCI-RDG).

Les optimisations géométriques et les calculs NBO ont été réalisés à l'aide du logiciel Gaussian 09 [13]. Les analyses QTAIM et NCI-RDG ont été envisagées à l'aide du programme Multiwfn [19] et visualisées par le programme VMD [15]. L'analyse EDA a été réalisée à l'aide du logiciel ADF [16].

La méthode PM3 a été utilisée dans cette thèse pour localiser les minima globaux via l'axe Z pour les complexes C1 et C2 en contrôlant l'énergie de liaison pendant le processus d'inclusion de 2MMPT dans la cavité HP β -CD. Pour évaluer la stabilité des complexes obtenus, nous avons calculé les énergies de liaison $\Delta E_{\text{binding}}$, d'interaction $\Delta E_{\text{interaction}}$ et les énergies de déformation en utilisant les équations suivantes :

$$\Delta E_{\text{Complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{HP}\beta\text{-CD}} + E_{2\text{MMPT}}) \quad (\text{III.1})$$

Où

E_{complexe} est l'énergie totale du complexe,

$E_{\text{HP}\beta\text{-CD}}$ et $E_{2\text{MMPT}}$ sont les énergies de HP β -CD de 2MMPT optimisée avant complexation.

$$\Delta E_{\text{Interaction}} = E_{\text{complexe}} - (E^{\text{sp}}_{\text{HP}\beta\text{-CD}} + E^{\text{sp}}_{2\text{MMPT}}) \quad (\text{III.2})$$

Où

$E^{\text{SP}}_{\text{HP}\beta}$ -et $E^{\text{SP}}_{2\text{M MPT}}$ sont respectivement les énergies ponctuelles (single point) des molécules HP β -CD et 2M MPT dans les complexes optimisés, respectivement

$$\Delta E_{\text{déformation}} = (E^{\text{SP}}_{\text{composant}} - E^{\text{free}}_{\text{composant}}) \quad (\text{III.3})$$

Où $E^{\text{SP}}_{\text{composant}}$ est l'énergie ponctuelle du composant (HP β -CD ou 2MMPT) dans le complexe optimisé et $E_{\text{composant}}$ est l'énergie lorsqu'il est optimisé avant complexation.

III.3. Résultats et Discussions

III.3.1. Les Energies et les Structures Géométriques des Complexes

La variation de l'énergie de liaison pour les deux complexes est illustrée sur la **Figure III.3**. Comme on peut le voir, toutes les valeurs des énergies de liaison sont négatives, cela indique que le processus d'inclusion du 2MMPT dans le HP β -CD est thermodynamiquement favorable. Les énergies de liaison les plus basses ont été localisées à $Z = -3 \text{ \AA}$ et $Z = -4 \text{ \AA}$ respectivement pour les complexes C1 et C2.

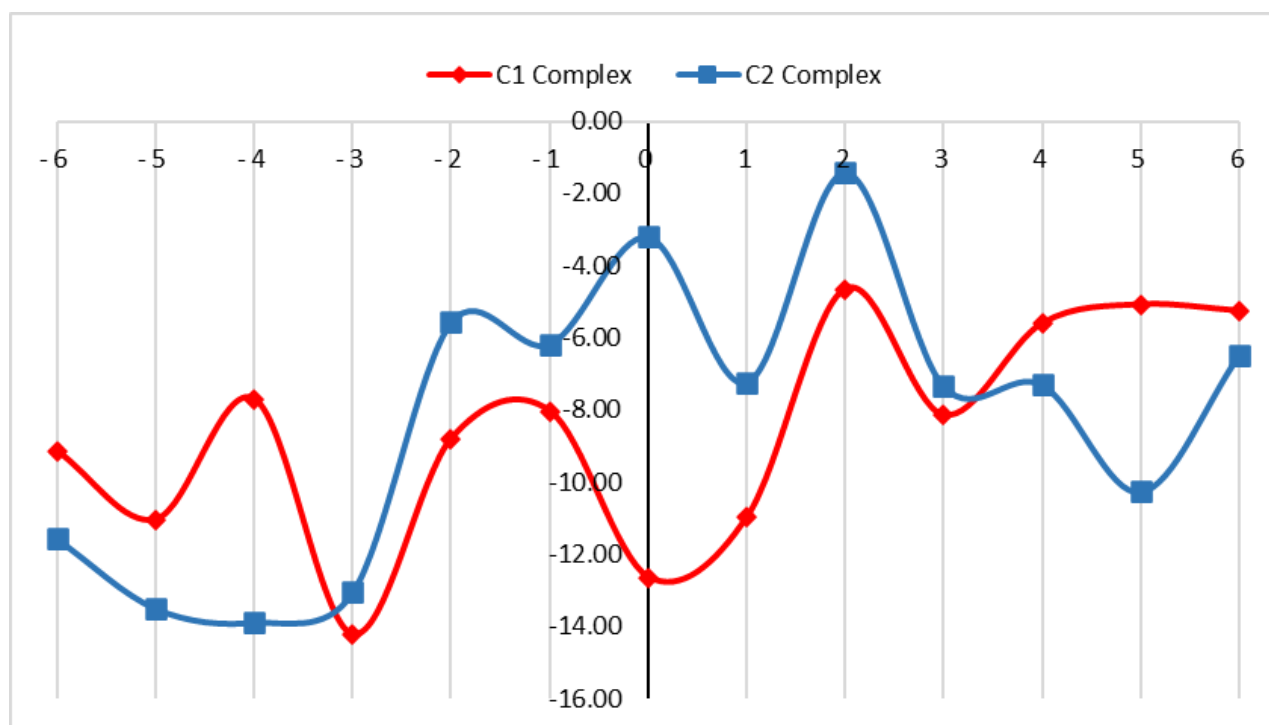
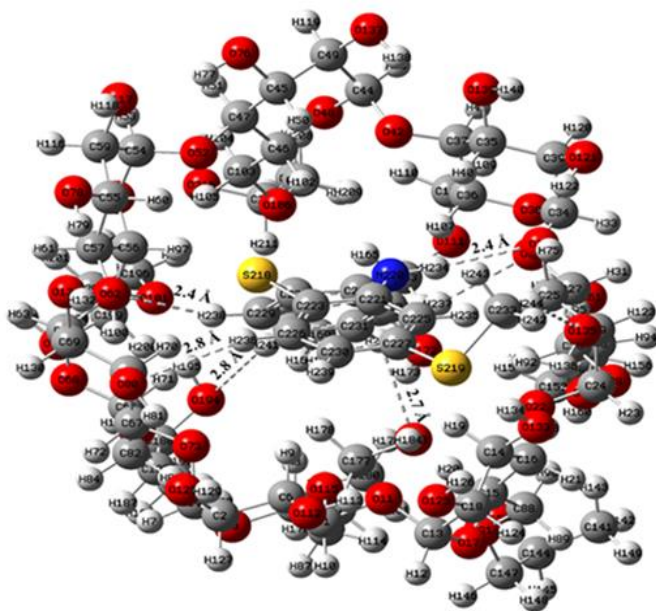


Figure III.3. Variation de l'énergie de liaison pour les deux complexes à différentes positions, par PM3.

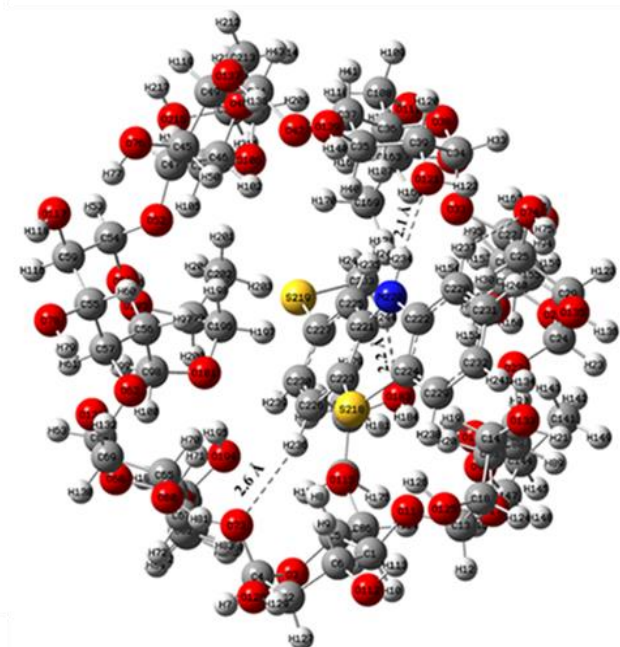
Les énergies de liaison, d'interaction et de déformation calculées pour les structures les plus stables en phase gazeuse et en phase aqueuse sont mentionnées dans le **Tableau III.1**. Nous avons remarqué que l'énergie de liaison en phase gazeuse est en faveur du complexe C1 de 1,78 et 4,28 kcal/mol, respectivement, par les méthodes B97-D3/6-31G (d,p) et BP86-D3/6-31G(d,p). En phase aqueuse, les résultats des calculs listés dans le tableau III.1 confirment ceux obtenus en phase gazeuse et la différence d'énergie entre les deux complexes en aqueuse pour les calculs B97-D3/6-31G (d, p) et BP86-D3/6-31G(d,p) est égale respectivement à 4,11 et 8,62 kcal/mol, en faveur du C1 complexe. Ces énergies sont plus élevées en phase gazeuse qu'en phase aqueuse, car les molécules d'eau peuvent affaiblir les interactions intermoléculaires entre les molécules hôtes et invitées.

De plus, l'énergie d'interaction est un paramètre important mesurant également la stabilité des complexes d'inclusion ; sa valeur est négative pour les deux complexes à la fois en phase gazeuse et en phase aqueuse avec les calculs BP86-D3/6-31G (d, p). Les énergies de liaison et d'interaction dans les phases gazeuse et aqueuse avec les deux fonctionnelles suivent l'ordre B97-D3/6-31G (d,p) > BP86-D3/6-31G(d,p). BP86-D3/6-31G (d,p) a donné les valeurs les plus négatives des énergies de liaison et d'interaction pour l'étude de nos systèmes.

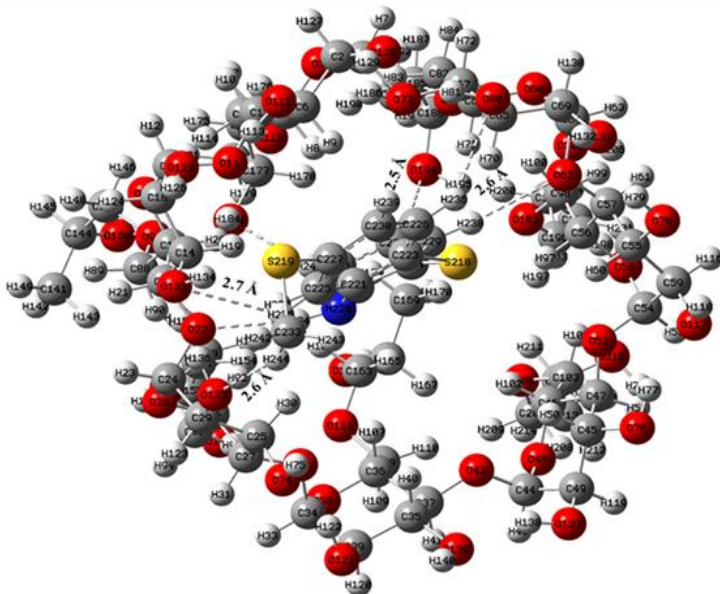
La distorsion de la géométrie des molécules 2MMPT et HP β -CD dans les phases gazeuse et aqueuse se reflète dans l'énergie de déformation calculée ($\Delta E_{\text{déformation}}$). Les valeurs $\Delta E_{\text{déformation}}$ pour le HP β -CD sont supérieures à celle de 2MMPT dans les deux complexes. La grande déformation de la structure HP β -CD a un rôle important dans l'augmentation de l'interaction intermoléculaire des complexes. A partir de ces résultats, nous pouvons conclure que la distorsion de la géométrie de la molécule hôte semble être l'un des facteurs moteurs conduisant à la formation des complexes d'inclusion stables. Dans la **Figure III.4**, nous avons illustré les structures géométriques des complexes C1 et C2 les plus stables obtenus à partir des calculs B97-D3/6-31G (d,p) et BP86-D3/6-31G(d,p) dans les deux phases. Nous avons remarqué que la molécule 2MMPT est totalement incluse dans la cavité HP β -CD. Les liaisons hydrogène établies entre les molécules hôte et invité dans le complexe C1 sont plus fortes que celles dans le complexe C2 (**voir Figure III.4 et Tableau III.2**). En ce sens, les liaisons hydrogène peuvent être considérées comme les forces motrices responsables de la différence d'énergies de liaison entre les deux complexes. La structure du complexe C1 concorde bien avec les résultats expérimentaux, qui ont montrés que la partie aromatique du 2MMPT était incluse dans la cavité de HP β -CD par son côté large en formant le complexe d'inclusion [6].



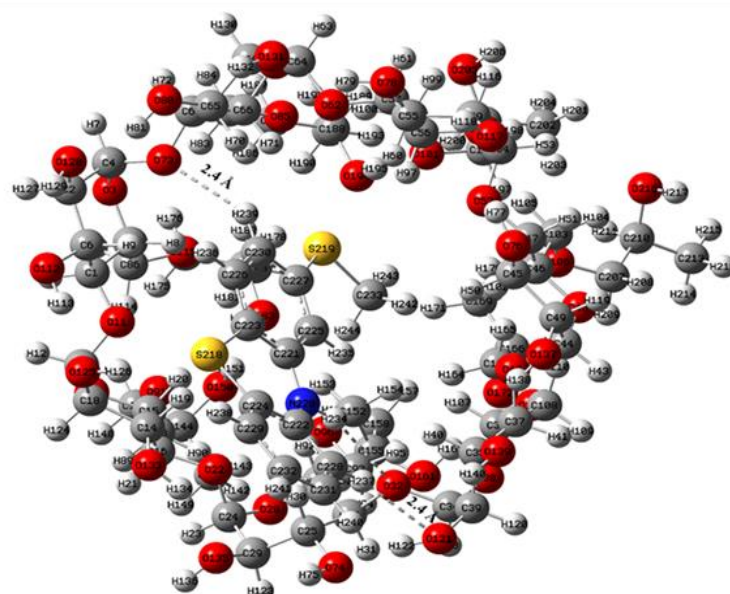
(a)



(b)

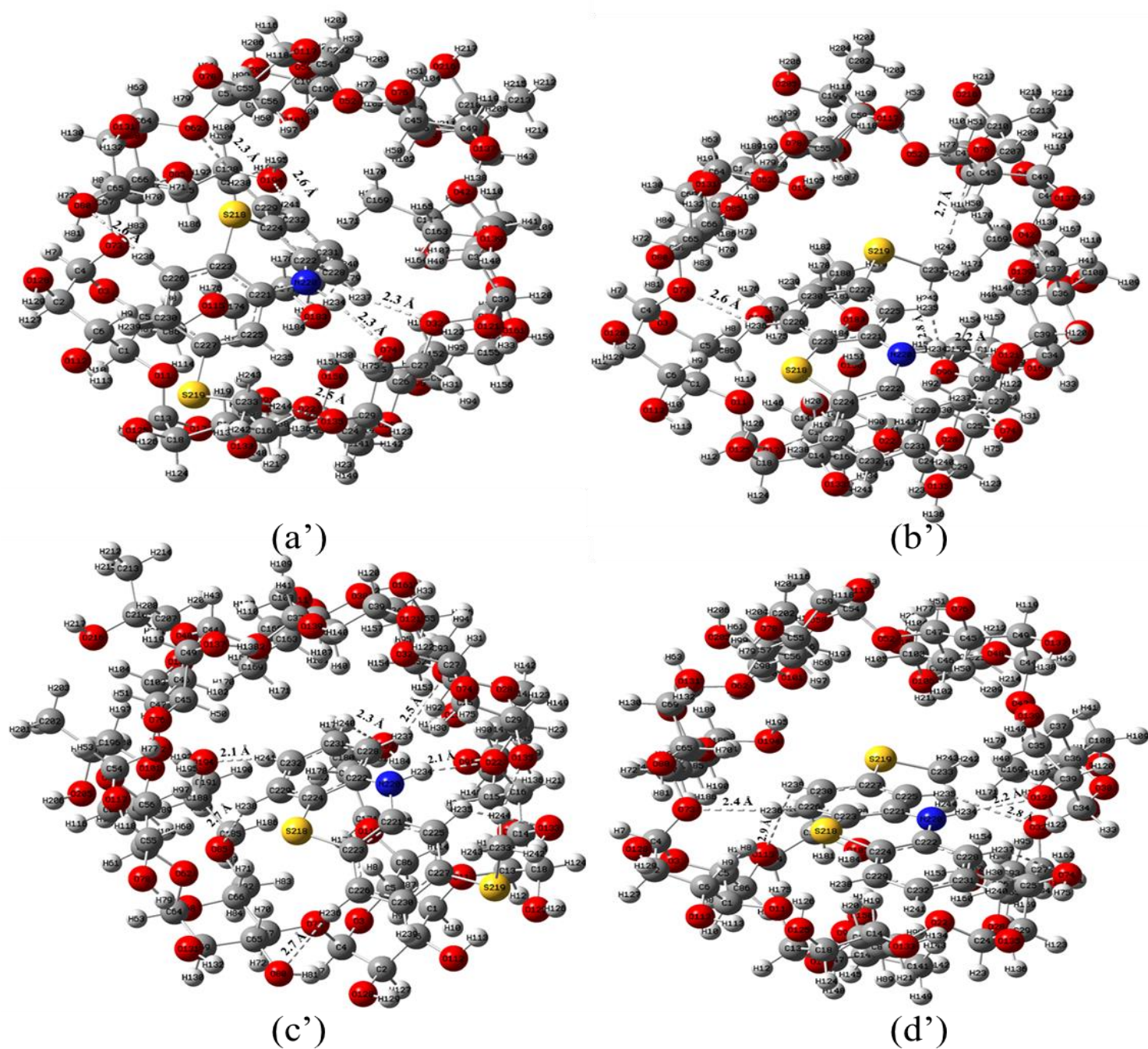


(c)



(d)

Phase gazeuse



Phase liquide

Figure III.4. Structures géométriques des complexes d'inclusion optimisées par B97-D3/6-31G(d,p) (a, b, a', b') et BP86-D3/6-31G(d,p) (c, d, c', d').(a, b, c, d) en phase gazeuse et en phase aqueuse (a', b', c', d'), respectivement, pour les complexes C1 et C2.

A partir des calculs de fréquence vibrationnelle et de la thermodynamique statistique, les paramètres thermodynamiques standard, à savoir, l'enthalpie (ΔH°) et l'énergie libre (ΔG°) des complexes d'inclusion dans les phases gazeuse et aqueuse ont été calculés et les résultats sont résumés dans le Tableau III.1. Les valeurs négatives de ΔH° et ΔG° indiquent que la formation des complexes d'inclusion est un processus exothermique et spontané. Ce résultat est en bon accord avec les données expérimentales [6]. Cependant, les valeurs ΔH° et ΔG° pour le complexe C1 obtenu avec les fonctionnelles B97-D3/6-31G (d,p) et BP86 D3/6-31G(d,p) en phase gazeuse et en phase aqueuse sont plus négatives que pour le complexe C2, indiquant que la formation de ce complexe est un processus exothermique faible.

Tableau III.1. Les énergies et les paramètres thermodynamiques standard pour les deux complexes d'inclusion dans les deux phases gazeuse et aqueuse.

| Méthodes | B97-D3/6-31G(d, p) | | BP86-D3/6-31G(d, p) | |
|--|--------------------|--------|---------------------|--------|
| | C1 | C2 | C1 | C2 |
| Phase gazeuse | | | | |
| $\Delta E_{\text{complexation}}$ | -42,87 | -41,09 | -47,46 | -43,18 |
| $\Delta E_{\text{Interaction}}$ | -56,22 | -53,06 | -63,32 | -63,47 |
| $\Delta E_{\text{déformation (HP}\beta\text{CD)}}$ | 10,26 | 9,87 | 11,72 | 16,98 |
| $\Delta E_{\text{déformation (2MMPT)}}$ | 3,11 | 2,10 | 4,14 | 3,31 |
| $\Delta H^\circ(\text{kcal.mol}^{-1})$ | -39,78 | -32,14 | -45,22 | -40,79 |
| $\Delta G^\circ(\text{kcal.mol}^{-1})$ | -29,69 | -16,02 | -28,14 | -22,94 |
| Phase aqueuse | | | | |
| $\Delta E_{\text{complexation}}$ | -38,27 | -34,16 | -50,87 | -42,25 |
| $\Delta E_{\text{Interaction}}$ | -47,74 | -41,46 | -58,94 | -54,70 |
| $\Delta E_{\text{déformation (HP}\beta\text{CD)}}$ | 6,37 | 6,51 | 4,41 | 9,72 |
| $\Delta E_{\text{déformation (2MMPT)}}$ | 3,10 | 0,79 | 3,66 | 2,74 |
| $\Delta H^\circ(\text{kcal.mol}^{-1})$ | -35,85 | -33,63 | -47,99 | -39,50 |
| $\Delta G^\circ(\text{kcal.mol}^{-1})$ | -19,19 | -17,08 | -29,49 | -22,06 |

Tableau III.2. Les distances intermoléculaires des liaisons obtenues, pour les deux complexes en phase gazeuse et aqueuse, optimisées par B97-D3/6-31G(d,p) et BP86-D3/6-31G(d,p).

| B97-D3/6-31G(d,p) en phase gazeuse pour (C1,C2) | | | |
|---|-------|-----------------|-------|
| C1 | d(A°) | C2 | d(A°) |
| O(32)-H(237) | 2,4 | O(32)-H(235) | 2,7 |
| O(62)-H(238) | 2,4 | O(73)-H(236) | 2,6 |
| O(74)-H(234) | 2,4 | O(74)-H(237) | 2,7 |
| O(80)-H(236) | 2,8 | O(121)-H(234) | 2,1 |
| O(135)- H(244) | 2,6 | O(183)-H(244) | 2,2 |
| O(183)-H(240) | 2,6 | / | / |
| O(194)-H(241) | 2,8 | / | / |
| BP86-D3/6-31G(d,p) en phase gazeuse pour (C1,C2) | | | |
| C1 | d(A°) | C2 | d(A°) |
| O(32)-H(237) | 2,3 | O(73)-H(236) | 2,6 |
| O(62)-H(238) | 2,3 | O(74)-H(237) | 2,7 |
| O(74)-H(234) | 2,3 | O(96)-H(243) | 2,8 |
| O(80)-H(236) | 2,6 | O(106)-H(242) | 2,7 |
| O(135)-H(244) | 2,5 | O(121)-H(234) | 2,2 |
| O(183)-H(240) | 2,5 | / | / |
| O(194)-H(241) | 2,6 | / | / |
| B97-D3/6-31G(d,p) en phase aqueuse pour (C1,C2) | | | |
| C1 | d(A°) | C2 | d(A°) |
| O(62)-H(238) | 2,6 | O(32)-H(234) | 2,6 |
| O(22)-H(234) | 2,4 | O(73)-H(239) | 2,4 |
| O(80)-H(236) | 2,8 | O(121)-H(237) | 2,4 |
| O(133)-H(235) | 2,7 | / | / |
| O(135)-H(244) | 2,6 | / | / |
| O(183)-H(240) | 2,3 | / | / |
| O(194)-H(241) | 2,5 | / | / |
| BP86-D3/6-31G(d,p) en phase aqueuse pour (C1,C2) | | | |
| C1 | d(A°) | C2 | d(A°) |
| O(22)-H(234) | 2,1 | O(32)-H(235) | 2,8 |
| O(80)-H(236) | 2,7 | O(73)-H(236) | 2,4 |
| O(85)-H(238) | 2,7 | O(74)-H(237) | 2,5 |
| O(96)-H(237) | 2,5 | O(115)-H(239) | 2,9 |
| O(133)-H(235) | 2,7 | O(121) - H(234) | 2,2 |
| O(135)-H(244) | 2,4 | O(183)-H(244) | 2,8 |
| O(183)-H(240) | 2,3 | / | / |
| O(194)-H(241) | 2,1 | / | / |

III.3.2. Descripteurs de Réactivité Locale

La réactivité locale a été analysée à l'aide des indices de Fukui, des fonctions de Fukui condensées [17-19] pour les sites réactifs d'attaque électrophile et nucléophile qui peuvent s'exprimer par :

Pour l'attaque nucléophile :

$$f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)] \quad (\text{III.4})$$

Pour l'attaque électrophile :

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)] \quad (\text{III.5})$$

Pour l'attaque radicalaire :

$$f_k^0 = [q_k(N+1) - q_k(N-1)] / 2 \quad (\text{III.6})$$

Où les signes +, -, 0 se réfèrent respectivement à l'attaque nucléophile, électrophile et radicalaire. L'indice de Fukui pour l'attaque électrophile (f_k^-) représente le site nucléophile de l'espèce et l'indice de Fukui d'attaque nucléophile (f_k^+) représente le site électrophile de l'espèce [25]. Les fonctions de Fukui condensées (f_k^+ , f_k^-) associées aux attaques nucléophiles et électrophiles, utilisant l'analyse de population naturelle (NPA) de 2MMPT (Schéma III.1) avant et après complexation en phase aqueuse, sont rapportées dans le **Tableau III.3**. Pour comparer les sites possibles d'attaques nucléophiles et électrophiles sur n'importe quel atome, nous avons calculé (Δf_k) qui correspond à la différence ($f_k^+ - f_k^-$). Si $f_k < 0$, alors le site est favorable à une attaque électrophile, alors que si $\Delta f_k > 0$, alors le site est favorable à une attaque nucléophile. Comme on peut le constater, pour la molécule 2MMPT isolée, S1, S2 et N3 sont les sites les plus nucléophiles, tandis que C13 et C14 sont les sites électrophiles. Après complexation, les valeurs du double descripteur sont également modifiées par rapport au 2MMPT libre. S1, S2 et N3 sont les sites les plus nucléophiles avec une légère diminution des valeurs de $f^-(k)$. C7 et C10 deviennent des sites électrophiles favorables. Les fonctions de Fukui condensées en phase gazeuse sont illustrées dans le **Tableau III.4**. Comme le montre le **Tableau III.4**, les attaques nucléophiles et électrophiles en phase gazeuse sont les mêmes que celles obtenues en phase aqueuse avec des différences de valeurs des indices de Fukui. Les tracés des indices de Fukui pour le 2MMPT isolé et dans les deux complexes en phase gazeuse et en phase aqueuse sont présentés sur la **Figure III.5**.

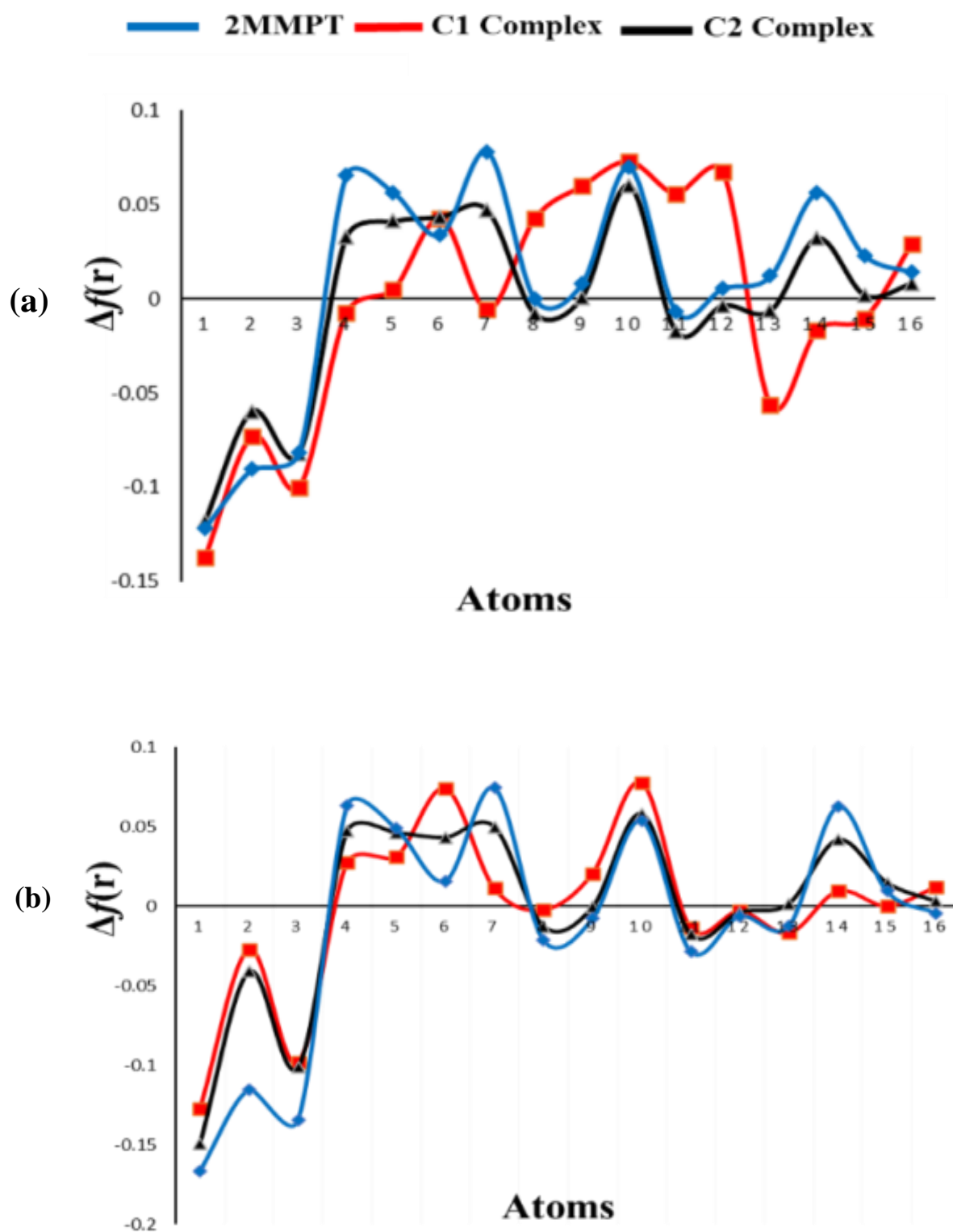


Figure III.5. Courbes des indices de Fukui pour le 2MMPT avant et après complexation en phase gazeuse (a) et en phase aqueuse (b).

Tableau III.3. Les fonctions de Fukui condensées (f_r^+ , f_r^-) associées aux attaques nucléophiles et électrophiles, respectivement pour 2MMPT isolé.

| Atomes | $\rho_N(r)$ | $\rho_{N-1}(r)$ | $\rho_{N+1}(r)$ | $f^-(r)$ | $f^+(r)$ | $f^\circ(r)$ | $\Delta f(r)$ |
|--------|-------------|-----------------|-----------------|----------|----------|--------------|---------------|
| S1 | 0.319 | 0.207 | 0.546 | 0.227 | 0.112 | 0.170 | -0.115 |
| S2 | 0.282 | 0.226 | 0.416 | 0.134 | 0.056 | 0.095 | -0.078 |
| N3 | -0.590 | -0.595 | -0.493 | 0.097 | 0.005 | 0.051 | -0.092 |
| C4 | 0.159 | 0.086 | 0.179 | 0.020 | 0.073 | 0.047 | 0.053 |
| C5 | 0.144 | 0.083 | 0.162 | 0.018 | 0.061 | 0.039 | 0.042 |
| C6 | -0.245 | -0.310 | -0.199 | 0.046 | 0.065 | 0.055 | 0.018 |
| C7 | -0.231 | -0.307 | -0.216 | 0.015 | 0.076 | 0.046 | 0.061 |
| C8 | -0.301 | -0.314 | -0.279 | 0.022 | 0.013 | 0.017 | -0.009 |
| C9 | -0.242 | -0.255 | -0.230 | 0.012 | 0.013 | 0.012 | 0.001 |
| C10 | -0.197 | -0.259 | -0.181 | 0.016 | 0.062 | 0.039 | 0.046 |
| C11 | -0.276 | -0.291 | -0.248 | 0.029 | 0.014 | 0.022 | -0.014 |
| C12 | -0.252 | -0.269 | -0.237 | 0.015 | 0.017 | 0.016 | 0.002 |
| C13 | -0.281 | -0.359 | -0.201 | 0.080 | 0.078 | 0.079 | -0.003 |
| C14 | -0.246 | -0.331 | -0.213 | 0.033 | 0.085 | 0.059 | 0.053 |
| C15 | -0.269 | -0.334 | -0.217 | 0.052 | 0.065 | 0.059 | 0.014 |
| C16 | -0.873 | -0.869 | -0.881 | -0.008 | -0.004 | 0.006 | 0.004 |

Tableau III.4. Les fonctions de Fukui condensées (f_r^+ , f_r^-) associées aux attaques nucléophiles et électrophiles de l'invité dans les complexes C1 et C2.

| Atoms | $\rho_N(r)$ | $\rho_{N-I}(r)$ | $\rho_{N+I}(r)$ | $f^-(r)$ | $f^+(r)$ | $f^\bullet(r)$ | $\Delta f(r)$ |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|
| S1 | 0.332 / 0.331 | 0.227 / 0.248 | 0.563 / 0.564 | 0.232 / 0.233 | 0.105 / 0.083 | 0.168 / 0.158 | -0.127 / -0.149 |
| S2 | 0.211 / 0.269 | 0.135 / 0.203 | 0.313 / 0.375 | 0.103 / 0.107 | 0.075 / 0.066 | 0.089 / 0.086 | -0.027 / -0.041 |
| N3 | -0.586 / -0.584 | -0.592 / -0.586 | -0.481 / -0.481 | 0.105 / 0.103 | 0.007 / 0.002 | 0.056 / 0.053 | -0.098 / -0.101 |
| C4 | 0.161 / 0.156 | 0.117 / 0.090 | 0.177 / 0.175 | 0.016 / 0.019 | 0.044 / 0.066 | 0.030 / 0.043 | 0.027 / 0.047 |
| C5 | 0.141 / 0.142 | 0.087 / 0.077 | 0.164 / 0.162 | 0.023 / 0.020 | 0.054 / 0.066 | 0.038 / 0.043 | 0.031 / 0.046 |
| C6 | -0.238 / -0.238 | -0.346 / -0.319 | -0.204 / -0.201 | 0.034 / 0.038 | 0.108 / 0.081 | 0.071 / 0.059 | 0.074 / 0.043 |
| C7 | -0.234 / -0.229 | -0.266 / -0.296 | -0.212 / -0.211 | 0.021 / 0.018 | 0.033 / 0.068 | 0.027 / 0.043 | 0.011 / 0.050 |
| C8 | -0.280 / -0.295 | -0.309 / -0.308 | -0.248 / -0.268 | 0.032 / 0.027 | 0.029 / 0.014 | 0.031 / 0.020 | -0.002 / -0.013 |
| C9 | -0.244 / -0.248 | -0.280 / -0.263 | -0.228 / -0.232 | 0.016 / 0.016 | 0.036 / 0.015 | 0.026 / 0.016 | 0.021 / -0.001 |
| C10 | -0.199 / -0.206 | -0.296 / -0.284 | -0.179 / -0.186 | 0.020 / 0.020 | 0.098 / 0.078 | 0.059 / 0.049 | 0.078 / 0.058 |
| C11 | -0.274 / -0.275 | -0.290 / -0.289 | -0.244 / -0.244 | 0.030 / 0.031 | 0.016 / 0.014 | 0.023 / 0.023 | -0.014 / -0.018 |
| C12 | -0.250 / -0.256 | -0.262 / -0.270 | -0.236 / -0.238 | 0.015 / 0.018 | 0.012 / 0.014 | 0.013 / 0.016 | -0.003 / -0.004 |
| C13 | -0.272 / -0.280 | -0.328 / -0.355 | -0.198 / -0.206 | 0.074 / 0.073 | 0.057 / 0.075 | 0.065 / 0.074 | -0.017 / 0.002 |
| C14 | -0.246 / -0.249 | -0.290 / -0.326 | -0.210 / -0.214 | 0.035 / 0.036 | 0.045 / 0.077 | 0.040 / 0.056 | 0.010 / 0.042 |
| C15 | -0.267 / -0.269 | -0.325 / -0.337 | -0.209 / -0.215 | 0.058 / 0.054 | 0.058 / 0.069 | 0.058 / 0.061 | 0.000 / 0.015 |
| C16 | -0.848 / -0.869 | -0.857 / -0.867 | -0.851 / -0.873 | -0.003 / -0.005 | 0.009 / -0.002 | 0.003 / 0.003 | 0.012 / 0.003 |

III.3.3. Les Transitions Electroniques et Les Spectres UV-Vis

Les transitions électroniques des deux complexes ont été calculées en utilisant la théorie fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT) au niveau BP86-D3/6-31G (d,p) en utilisant des géométries d'état fondamental en phase aqueuse. Les énergies d'excitation calculées, la force de l'oscillateur (f) et la longueur d'onde (λ) et les configurations des excitations sont données dans le tableau III.5. Pour le complexe C1, les calculs TD-DFT prédisent deux transitions dans la région UV-Vis. Une transition forte est observée à 2,9414 eV (421,51 nm) avec une force d'oscillateur $f = 0,0078$. Ce pic est dû à la transition électronique de HOMO₋₁ → LUMO. Pour le complexe C2, trois transitions sont observées, une forte à 410,59 nm avec des transitions verticales et une force d'oscillateur égale à 3,0196 et 0,0046 eV, respectivement. Cette bande est obtenue entre HOMO → LUMO. Une inspection minutieuse des tracés moléculaires des complexes encapsulés (**Figure III.6**) montre que dans le complexe C1, l'HOMO₋₁ est localisé sur la molécule HPβ-CD et LUMO est localisé sur 2MMPT révélant un transfert de charge élevé dans le complexe. Dans le complexe C2, les orbitales HOMO et LUMO sont localisées sur la molécule 2MMPT, ce qui montre que cette excitation provient d'un état excité local.

Tableau III.5. Les énergies d'excitation, les forces d'oscillateur (f), les longueurs d'onde (λ) et les configurations d'excitations.

| | $\lambda(\text{nm})$ | $E(\text{eV})$ | f | Configuration |
|--------------------|----------------------|----------------|--------|-------------------------------------|
| C1 complexe | 492,51 | 2,9414 | 0,0078 | H-1 → L (97,24%) |
| | 368,95 | 3,3605 | 0,0599 | H-3 → L (4,10%) H → L+1 (97,24%) |
| | | | | |
| C2 complexe | 410,59 | 3,0196 | 0,0046 | H → L (96,97%) |
| | 387,30 | 3,2013 | 0,0721 | H-1 → L (7,47%) H → L+1 (89,72%) |
| | 362,81 | 3,4174 | 0,0549 | H → L+1 (90,53%) |
| | | | | |

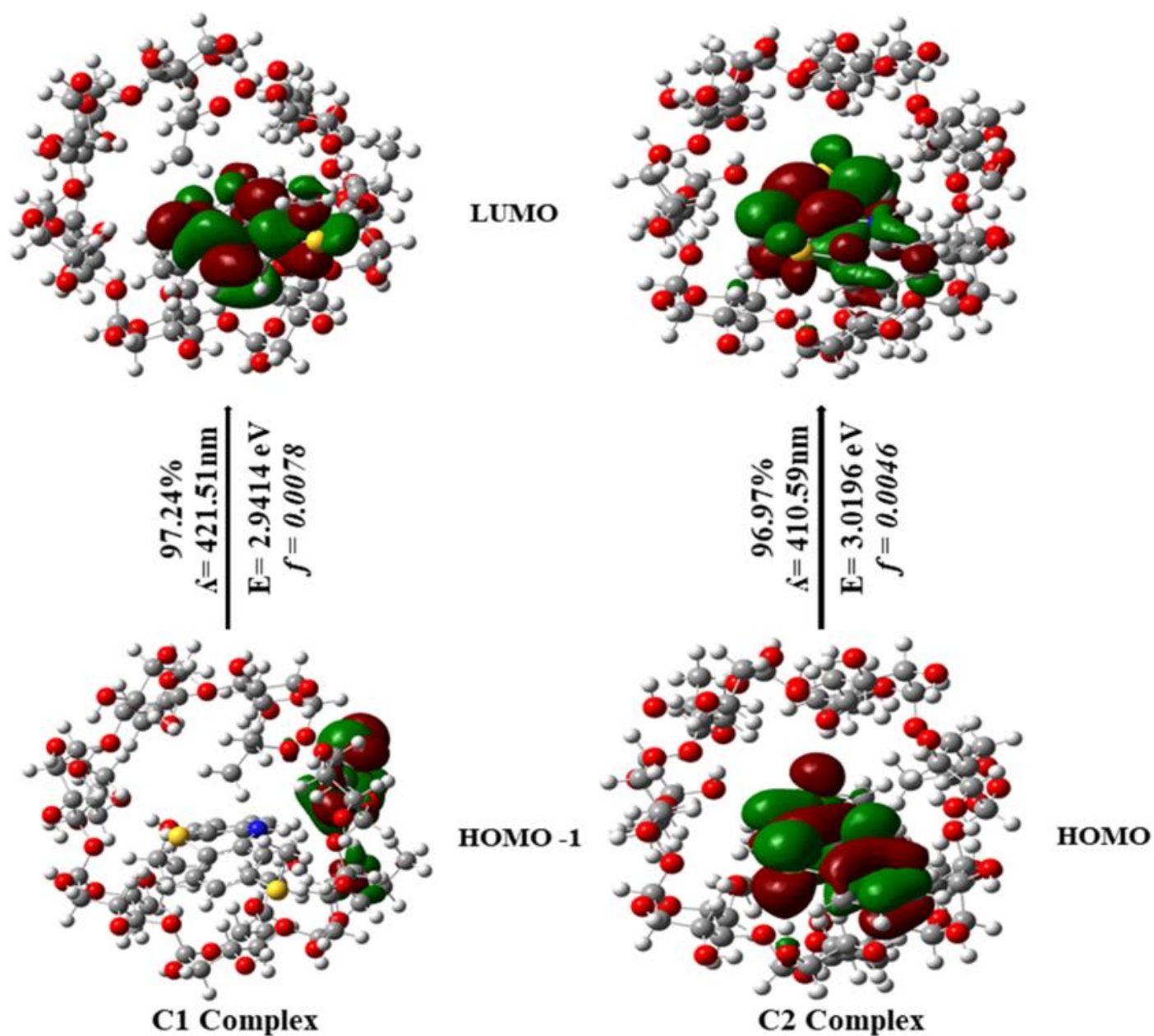


Figure III.6. Tracé des orbitales moléculaires des énergies d'excitation verticale (E, eV), les forces d'oscillateur (f), et les longueur d'onde (λ) pour les complexes C1 et C2 par la fonctionnelle BP86-D3/6-31G (d,p).

III.3.4. Etudes Spectrales RMN par la Méthode GIAO

Sur la base des géométries optimisées avec la fonctionnelle BP86-D3/6-31G (d,p), la méthode des orbitales atomique (GIAO) incluant la jauge a été appliquée pour les calculs de RMN de proton ^1H en utilisant la théorie fonctionnelle de la densité B3LYP avec la base 6-31G (d,p) en utilisant le blindage TMS correspondant calculé au même niveau théorique comme la référence. Les déplacements chimiques des protons calculés du 2MMPT isolé et complexé (**figure III.7**) sont enregistrés dans le **Tableau III.6**. Nous avons remarqué un changement significatif dans les valeurs de déplacement chimique du 2MMPT dans les deux complexes. Ce changement de déplacement chimique significatif a confirmé l'encapsulation de 2MMPT dans la cavité hydrophobe de HP β -CD et la formation d'un complexe d'inclusion entre 2MMPT et HP β -CD.

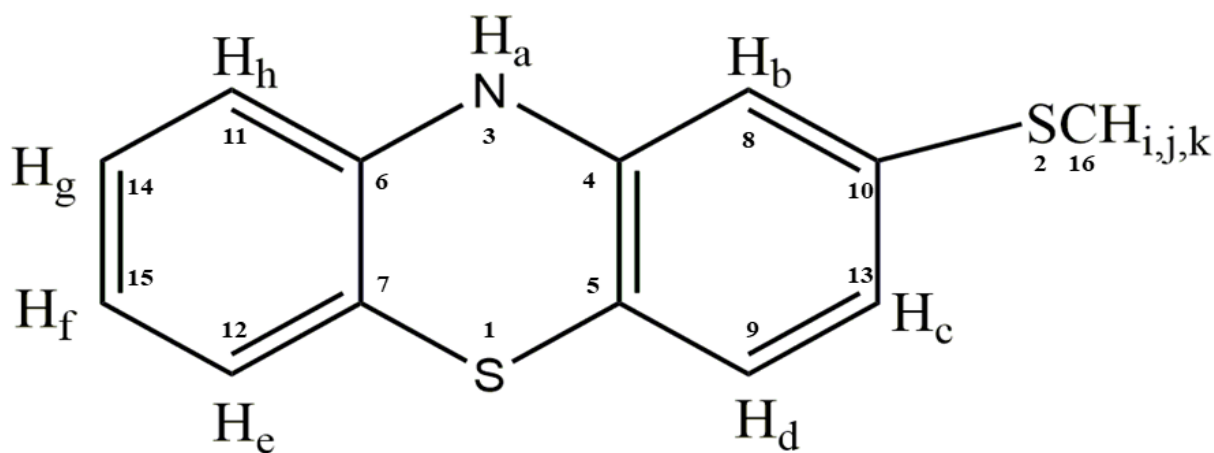


Figure III.7. Structure chimique de la 2-méthyl mercapto phénothiazine.

Les lettres correspondent à des positions de protons mentionnées dans l'analyse NMR ^1H et les chiffres correspondent à d'autres positions d'atomes mentionnées dans l'analyse IR.

D'autre part, les déplacements chimiques obtenus pour les structures optimisées à partir de l'analyse de la théorie GIAO pour les complexes C1 et C2 tracés en fonction des déplacements chimiques expérimentaux [6] affichés sur la **figure III.8** s'avère linéaire. L'équation de la régression linéaire est exprimée par les expressions de régression :

Pour le complexe C1 :

$$\delta_{\text{Calculer}} = 1.0704 \delta_{\text{expérimentale}} - 0.5988,$$

Avec coefficient de corrélation $R^2 = 0,96$

Pour le complexe C2 :

$$\delta_{\text{Calculer}} = 0.8106 \delta_{\text{expérimentale}} + 0.7669$$

Avec le coefficient de corrélation $R^2 = 0.90$

La meilleure corrélation linéaire entre le déplacement chimique calculer et expérimental, est observée dans le complexe C1 ; cependant, nos résultats théoriques de déplacement chimique RMN ^1H pour le complexe C1 sont en bon accord avec les données expérimentales [6].

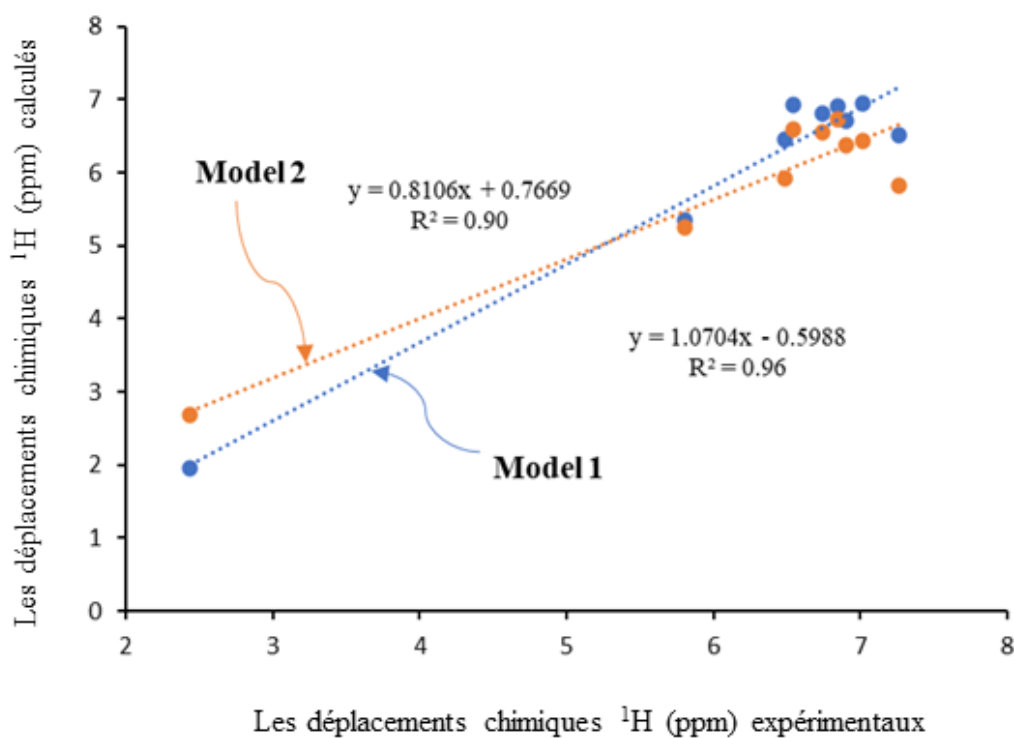


Figure III.8. Corrélation entre les déplacements chimiques calculés et expérimentaux.

Tableau III.6. Les déplacements chimiques RMN ^1H (δ , ppm) dans D_2O obtenus par l'approche GIAO pour 2MMPT avant et après complexation.

| Proton | 2MMPT $\delta_{\text{calculé}}$ | 2MMPT experimental | $\delta_{\text{C1 calculé}}$ | $\delta_{\text{C2calculé}}$ | 2MMPT@ HP β - CD expérimentale | $\Delta\delta_{\text{C1 calculé}}$ | $\Delta\delta_{\text{C2 calculé}}$ | $\Delta\delta_{\text{expérimentale}}$ |
|----------------|---------------------------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------------|--|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| H _a | 5,420 | 5,798 | 5,353 | 5,248 | 5,802 | 0,067 | 0,173 | 0,004 |
| H _b | 6,031 | 7,254 | 6,507 | 5,822 | 7,262 | 0,477 | 0,208 | 0,008 |
| H _c | 6,675 | 7,001 | 6,949 | 6,425 | 7,011 | 0,274 | 0,25 | 0,01 |
| H _d | 6,712 | 6,894 | 6,709 | 6,371 | 6,904 | 0,003 | 0,340 | 0,01 |
| H _e | 6,893 | 6,732 | 6,811 | 6,550 | 6,743 | 0,082 | 0,343 | 0,011 |
| H _f | 6,911 | 6,542 | 6,923 | 6,584 | 6,542 | 0,012 | 0,326 | 0 |
| H _g | 7,014 | 6,840 | 6,912 | 6,725 | 6,847 | 0,102 | 0,289 | 0,007 |
| H _h | 6,464 | 6,462 | 6,463 | 5,912 | 6,481 | 0,001 | 0,552 | 0,019 |
| H _i | 2,402 | 2,423 | 1,957 | 2,681 | 2,436 | 0,451 | 0,279 | 0,013 |
| H _j | 2,137 | / | 2,452 | 1,968 | / | 0,315 | 0,169 | / |
| H _k | 2,137 | / | 2,573 | 2,335 | / | 0,436 | 0,198 | / |

III.3.5. Spectres Vibratoires

Les fréquences vibratoires sont utiles pour sonder les interactions interatomiques entre l'hôte et l'invité dans les deux complexes. Les spectres infrarouges des complexes d'inclusion HP β -CD, 2MMPT, C1 et C2 sont présentés sur la **Figure III.9**. Les spectres calculés des complexes (représentés en noir) sont comparés aux spectres HP β -CD (rouge) et 2MMPT (bleu). Les fréquences théoriques et expérimentales sont présentées dans le **Tableau III.7**. Comme indiqué dans le **Tableau III.7** et dans la **Figure III.9**, pour HP β -CD, les pics étaient observés à 3398 cm⁻¹, 2950 cm⁻¹, 921 cm⁻¹ et 1120 cm⁻¹, respectivement, pour les vibrations d'étirement O-H, d'étirement C-H, de flexion C-H et d'étirement C-O. Lors de la complexation avec 2MMPT, ces fréquences vibrationnelles ont subi des changements. Dans le cas du 2MMPT, les bandes résultant des complexes d'inclusion sont décalées ou leurs intensités sont modifiées. La bande très intense à 3500 cm⁻¹ attribuée à l'étirement N-H montre un down shift dans les deux complexes. Les vibrations d'étirement C-H et d'étirement C-S montrent une diminution. Les vibrations d'étirement C=C, d'étirement C-C et de flexion C-H montrent un décalage vers le haut de leurs fréquences vibrationnelles. La flexion N-H montre un changement de vitesse pour le C1 complexe et rétrogradation pour le complexe C2. De plus, les vibrations d'étirement C-N et d'étirement C-S-CH₃ révèlent un changement de leurs fréquences. Ces résultats ont indiqué que le 2MMPT était inclus dans la cavité de HP β -CD et formait un complexe inclusion. Les fréquences vibrationnelles calculées sélectionnées des deux complexes C1 et C2 données dans le **Tableau III.7** sont généralement en accord avec celles obtenues dans les données expérimentales [6].

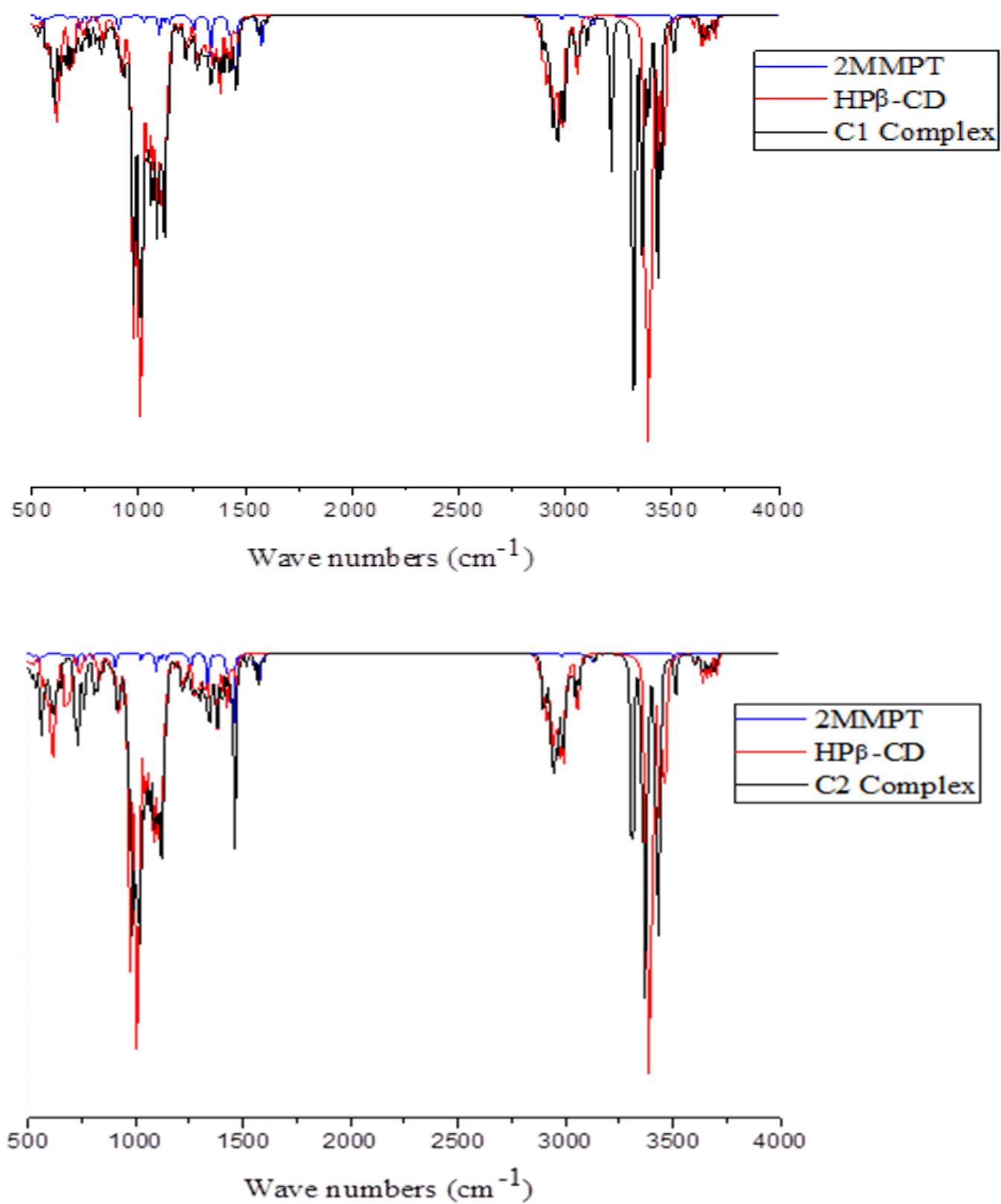


Figure III.9. Spectres infrarouges des complexes d'inclusion 2MMPT (en bleu), HPβ-CD (en rouge) and 2MMPT@HPβ-CD (en noir).

Tableau III.7. Les fréquences théoriques et expérimentales des complexes d'inclusion HP β -CD, 2MMPT, C1 et C2.

| Peak assignments | Nombred'onde (cm ⁻¹) | | | | | | |
|---|----------------------------------|---------------|----------------|----------------|-------------|-------------|---------------------|
| | 2MMPT | 2MMPT | HP β -CD | HP β -CD | C1 calculée | C2 calculée | 2MMPT@HP β CD |
| | calculée | expérimentale | calculée | expérimentale | | | expérimentale |
| Etirement Aromatique O-H | / | / | 3398 | 3404 | 3430 | 3435 | / |
| Etirement Aromatique C-H | 2982 | 2925 | 2950 | 2931 | 2960 | 2952 | 2928 |
| Etirement Aromatique C-O | / | / | 1120 | 1160 | 1121 | 1122 | / |
| Etirement Aromatique C=C | 1453 | 1468 | / | / | 1457 | 1462 | 1466 |
| Etirement Aromatique C-C | 1423 | 1425 | 1378 | 1370 | 1424 | 1424 | 1424 |
| Etirement Aromatique C-H | 900 | 802 | 921 | / | 920 | 920 | / |
| Etirement Aromatique C-N | 1335 | 1309 | / | / | 1337 | 1333 | / |
| Etirement Aromatique N-H | 3500 | 3384 | / | / | 3373 | 3369 | 3393 |
| Etirement Aromatique N-H | 1584 | 1590 | / | / | 1590 | 1570 | 1642 |
| Etirement Aromatique C-S | 550 | 594 | / | / | 536 | 523 | / |
| Etirement Aliphatique C-S-CH ₃ | 690 | 615 | / | / | 665 | 706 | 615 |

Récemment, Lane et al. [21] ont démontré que l'analyse des caractéristiques de la densité d'énergie cinétique $G(r)$ aux points critiques de la liaison hydrogène pouvait être corrélée aux caractéristiques spectroscopiques de l'étirement X-H impliqué dans la formation des liaisons hydrogène. Avec cette vue, la densité d'énergie cinétique calculée $G(r)$ a été tracée en fonction des fréquences sur la figure III.10. Le tracé révèle une excellente corrélation linéaire.

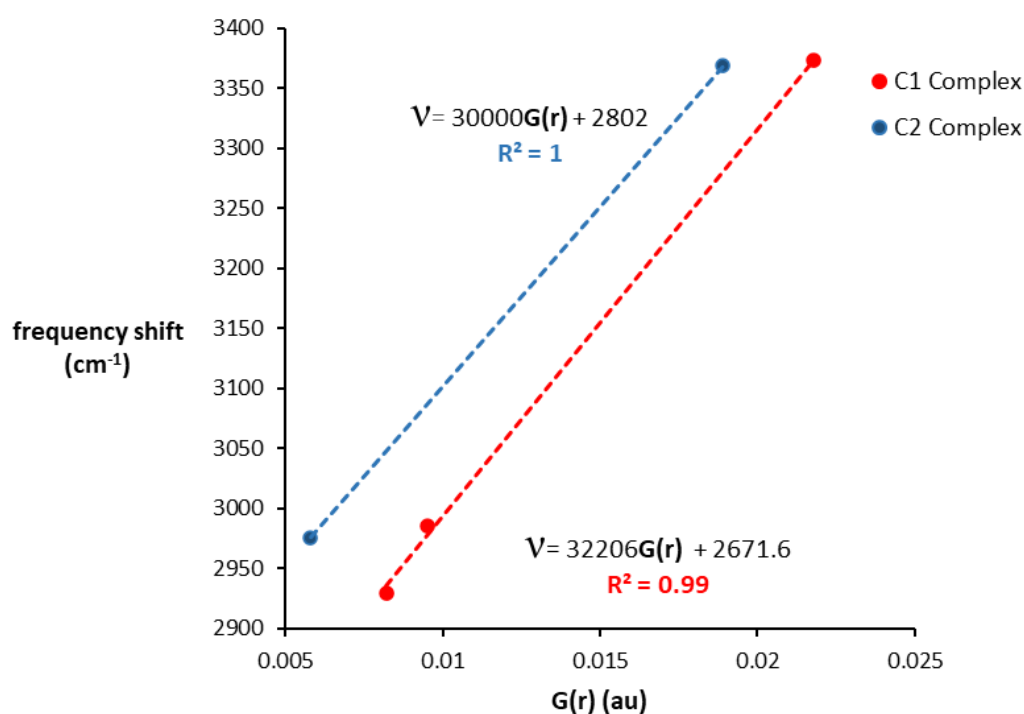


Figure III.10. Les fréquences (cm⁻¹) en fonction du la densité d'énergie cinétique $G(r)$.

III.3.6. Analyse Orbitale des Liaisons Naturelles

L'analyse de l'orbitale de liaison naturelle (NBO) est une méthode efficace pour étudier la liaison intra- et intermoléculaire et pour étudier le transfert de charge dans les systèmes moléculaires [22].

Il peut également être utilisé pour estimer la délocalisation de la densité électronique entre les orbitales de type Lewis occupées et les NBO non-Lewis inoccupés, ce qui correspond à une interaction donneur-accepteur stabilisante [23]. Dans l'analyse NBO, l'énergie de stabilisation

ou de perturbation de second ordre $E^{(2)}$ est une valeur d'énergie par laquelle l'ensemble des systèmes moléculaires est stabilisé par le transfert de charge des groupes donneurs aux groupes accepteurs, et la grande valeur $E^{(2)}$ montre l'interaction intense entre les donneurs d'électrons et les accepteurs d'électrons et la plus grande étendue de conjugaison de l'ensemble du système [24]. Cette énergie de perturbation du second ordre $E^{(2)}$ est définie par :

$$E^2 = qi \frac{F(i,j)}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (\text{III.7})$$

Où : qi est l'occupation du donneur, ϵ_i et ϵ_j sont des éléments diagonaux (énergies orbitales) et $F(i,j)$ sont des éléments hors diagonale de la matrice NBO de Fock.

Les orbitales donneuses et acceptrices et leurs valeurs d'énergie de perturbation de second ordre $E^{(2)}$ dans les deux phases gazeuse et aqueuse pour les complexes C1 et C2 sont tabulées dans le **Tableau III.8**. Les interactions sont classées en deux catégories : La valeur $E^{(2)}$ est supérieure à 2 kcal/mol pour une forte liaison hydrogène et de 0,5 kcal/mol à 2 kcal/mol pour les liaisons hydrogène faibles [25].

Les interactions sont détaillées comme suit :

Pour le complexe C1, l'énergie d'interaction la plus élevée a été observée pour l'interaction à paires isolées LP (S 218)_{2MMPT} \rightarrow σ^* (C 65 - H 70)_{HP β -CD}, LP (S 219)_{2MMPT} \rightarrow σ^* (O 133 - H 134)_{HP β -CD}, BP (O22)_{HP β -CD} \rightarrow σ^* (N 220-H 234)_{2MMPT} et BP (O194)_{HP β -CD} \rightarrow σ^* (C 232 - H 241)_{2MMPT}, avec une énergie de stabilisation comprise entre 2,02 et 28,01 kcal /mol.

Pour le complexe C2, des interactions donneur-accepteur sont observées entre LP (O121)_{HP β -CD} \rightarrow σ^* (N 220 - H 234)_{2MMPT}, LP (S218)_{2MMPT} \rightarrow σ^* (O 125 - H 126)_{HP β -CD} et LP (O 73)_{HP β -CD} \rightarrow σ^* (C 226 - H 236)_{2MMPT} avec une énergie de stabilisation comprise entre 2,09 et 8,38 kcal/mol. Ainsi, nous avons conclu que l'énergie $E^{(2)}$ plus élevée pour le complexe C1 indique une plus grande interaction par rapport au complexe C2.

Tableau III.8. Les transitions électroniques NBO des liaisons hydrogènes intermoléculaires des deux complexes d'inclusion C1 et C2 et les énergies de stabilisation correspondantes $E^{(2)}$.

| Donneur | Accepteur | $E^{(2)}$ BP86-D3/6-31G(d,p) | |
|--------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------|
| | | phase gazeuse | phase aqueuse |
| C1 complexe | | | |
| LP (2) S 218 | $\sigma^*(C 65 - H 70)$ | 4,62 | 2,28 |
| $\sigma (C 26 - H 92)$ | $\sigma^*(C 228 - H 237)$ | 0,25 | 0,58 |
| $\sigma (C 56 - H 97)$ | $\sigma^*(C 229 - H 238)$ | 0,11 | 0,08 |
| LP (2) S 219 | $\sigma^*(O 133 - H 134)$ | 28,01 | 20,61 |
| $\sigma (C 169 - H 171)$ | $\sigma^*(C 231 - H 240)$ | 0,12 | 0,19 |
| $\sigma (C 225 - H 235)$ | $\sigma^*(O 135 - H 136)$ | 0,08 | 0,17 |
| $\sigma (C 226 - H 236)$ | $\sigma^*(O 80 - H 81)$ | 0,05 | 0,05 |
| $\sigma (C 227 - H 237)$ | $\sigma^*(C 26 - H 92)$ | 0,21 | 0,91 |
| $\sigma (C 229 - H 238)$ | $\sigma^*(C 56 - H 97)$ | 0,31 | 0,13 |
| LP (1) O 22 | $\sigma^*(N 220 - H 234)$ | 2,02 | 6,23 |
| LP (2) O 194 | $\sigma^*(C 232 - H 241)$ | 3,10 | 4,96 |
| $\sigma (C 231 - H 240)$ | $\sigma^*(C 169 - H 171)$ | 0,10 | 0,30 |
| $\sigma (C 232 - H 241)$ | $\sigma^*(O 194 - H 195)$ | 0,20 | 0,06 |
| C2 complexe | | | |
| $\sigma (C 25 - H 30)$ | $\sigma^*(N 220 - H 234)$ | 0,07 | 0,21 |
| $\sigma (C 35 - H 40)$ | $\sigma^*(N 220 - H 234)$ | 0,10 | 0,08 |
| $\sigma (C 39 - H 121)$ | $\sigma^*(C 228 - H 237)$ | 0,12 | 0,12 |
| $\sigma (C 66 - H 71)$ | $\sigma^*(C 230 - H 239)$ | 0,28 | 0,23 |
| $\sigma (C 225 - H 235)$ | $\sigma^*(C 35 - H 40)$ | 1,06 | 0,83 |
| LP (2) S 218 | $\sigma^*(O 125 - H 126)$ | 8,38 | 7,67 |
| $\sigma (C 226 - H 236)$ | $\sigma^*(C 6 - H 9)$ | 0,60 | 0,19 |
| LP (1) O 73 | $\sigma^*(C 226 - H 236)$ | 2,01 | 2,09 |
| $\sigma (C 227 - H 230)$ | $\sigma^*(O 183 - H 184)$ | 0,17 | 0,10 |
| LP (2) O 121 | $\sigma^*(N 220 - H 234)$ | 6,44 | 6,15 |
| $\sigma (C 228 - H 237)$ | $\sigma^*(O 121 - H 122)$ | 0,43 | 0,35 |
| $\sigma (C 230 - H 239)$ | $\sigma^*(C 5 - H 8)$ | 0,24 | 0,06 |
| $\sigma (C 231 - H 232)$ | $\sigma^*(O 133 - H 134)$ | 0,17 | 0,09 |
| $\sigma (C 233 - H 243)$ | $\sigma^*(C 163 - H 164)$ | 0,18 | 0,06 |

Ce résultat est en accord avec les énergies de liaison et d'interaction du complexe C1. Les interactions décrites ci-dessus sont des liaisons hydrogène. Les autres types d'interactions orbitales : $\sigma \rightarrow \sigma^*$ sont relativement faibles, dans lesquelles leurs énergies de stabilisation varient entre 0,05 et 1,06 kcal/mol. Ces interactions sont classées comme des liaisons hydrogène faibles. De cette analyse NBO, on peut conclure que ces complexes sont stabilisés par de fortes liaisons hydrogène et des interactions de van der Waals.

III.3.7. Analyse de la Décomposition Energétique (EDA)

Les structures optimisées par la méthode PM3 générées à chaque étape de -6 à +6 Å ont été analysées par EDA avec la fonctionnelle BP86-D3/6-31G (d,p). Les résultats calculés sont représentés sur la **Figure III.11** et dans le **Tableau III.9**. Les énergies de liaison totales sont la somme de quatre termes, à savoir les termes de répulsion de Pauli (ΔE^{Pauli}), électrostatique (ΔE^{elstat}), orbitale (ΔE^{orb}) et de dispersion (ΔE^{disp}). Dans l'analyse EDA, le 2MMPT est considéré comme un fragment et le HP β -CD est considéré comme l'autre fragment. À partir du **Tableau III.9** et de la **Figure III.11**, on peut voir que le terme répulsif, ΔE^{Pauli} , est de valeur positive et est responsable à la répulsion stérique [26, 27]. Le terme ΔE^{Pauli} fournit l'interaction répulsive entre les orbitales occupées de deux fragments en interaction. La contribution maximale à chaque étape provient de ΔE^{elstat} et joue un rôle majeur dans la stabilisation des deux complexes. Le terme non covalent ($\Delta E^{\text{elstat}} + \Delta E^{\text{disp}}$) contribue plus largement à la stabilisation globale que le terme covalent (ΔE^{orb}) confirmant la nature non-covalente des interactions entre l'hôte et l'invité. A partir des résultats de l'EDA, nous pouvons conclure que dans les forces d'attraction, l'interaction électrostatique (ΔE^{elstat}) domine dans les liaisons intermoléculaires entre le HP β -CD et le 2MMPT.

Tableau III.9. Analyse EDA pour les deux complexes d'inclusion
par la méthode BP86-D3/6-31G(d,p).

| Å | ΔE_{Pauli} | ΔE_{Estat} | ΔE_{Orb} | ΔE_{Disp} | $\Delta E_{\text{Total Bonding}}$ |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| C1 Complexe | | | | | |
| 6 | 2459,37 | -26728,69 | -2115,08 | -298,83 | -26683,23 |
| 5 | 2454,28 | -26732,76 | -2278,46 | -300,54 | -26857,48 |
| 4 | 2450,91 | -26718,74 | -2270,58 | -292,88 | -26831,29 |
| 3 | 2448,68 | -26705,61 | -2273,07 | -294,69 | -26824,69 |
| 2 | 2474,15 | -26757,11 | -2215,30 | -315,71 | -26813,97 |
| 1 | 2470,94 | -26765,77 | -2167,82 | -313,71 | -26776,36 |
| 0 | 2468,60 | -26727,19 | -2179,23 | -309,82 | -26747,64 |
| -1 | 2448,64 | -26700,56 | -2345,36 | -290,80 | -26888,08 |
| -2 | 2468,31 | -26722,32 | -2172,67 | -307,49 | -26734,17 |
| -3 | 2470,84 | -26731,38 | -2183,06 | -312,46 | -26756,06 |
| -4 | 2475,48 | -26731,85 | -2165,12 | -312,21 | -26733,7 |
| -5 | 2464,34 | -26734,20 | -2174,28 | -307,38 | -26751,52 |
| -6 | 2463,42 | -26718,62 | -2207,64 | -304,49 | -26767,33 |
| C2 Complexe | | | | | |
| 6 | 2439,21 | -26702,09 | -2347,90 | -284,76 | -26895,54 |
| 5 | 2438,63 | -26709,98 | -2307,15 | -287,38 | -26865,88 |
| 4 | 2426,62 | -26683,60 | -2425,12 | -277,32 | -26959,42 |
| 3 | 2447,55 | -26727,71 | -2320,42 | -292,21 | -26892,79 |
| 2 | 2461,39 | -26706,51 | -2313,99 | -299,74 | -26858,85 |
| 1 | 2462,01 | -26729,10 | -2263,70 | -306,23 | -26837,02 |
| 0 | 2474,42 | -26726,47 | -2148,36 | -313,60 | -26714,01 |
| -1 | 2469,86 | -26719,15 | -2268,07 | -309,50 | -26826,86 |
| -2 | 2460,83 | -26722,59 | -2259,02 | -303,85 | -26824,63 |
| -3 | 2458,61 | -26721,30 | -2247,54 | -301,99 | -26812,22 |
| -4 | 2461,62 | -26727,34 | -2221,97 | -304,79 | -26792,48 |
| -5 | 2457,51 | -26722,57 | -2230,32 | -302,33 | -26797,71 |
| -6 | 2471,13 | -26741,01 | -2182,99 | -310,91 | -26763,78 |

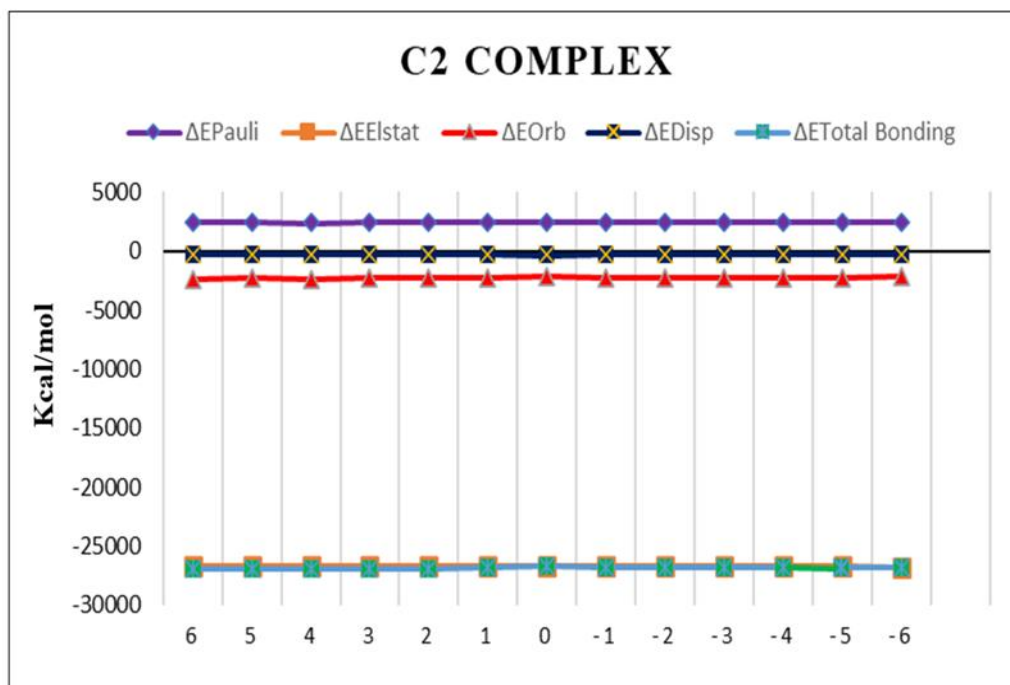
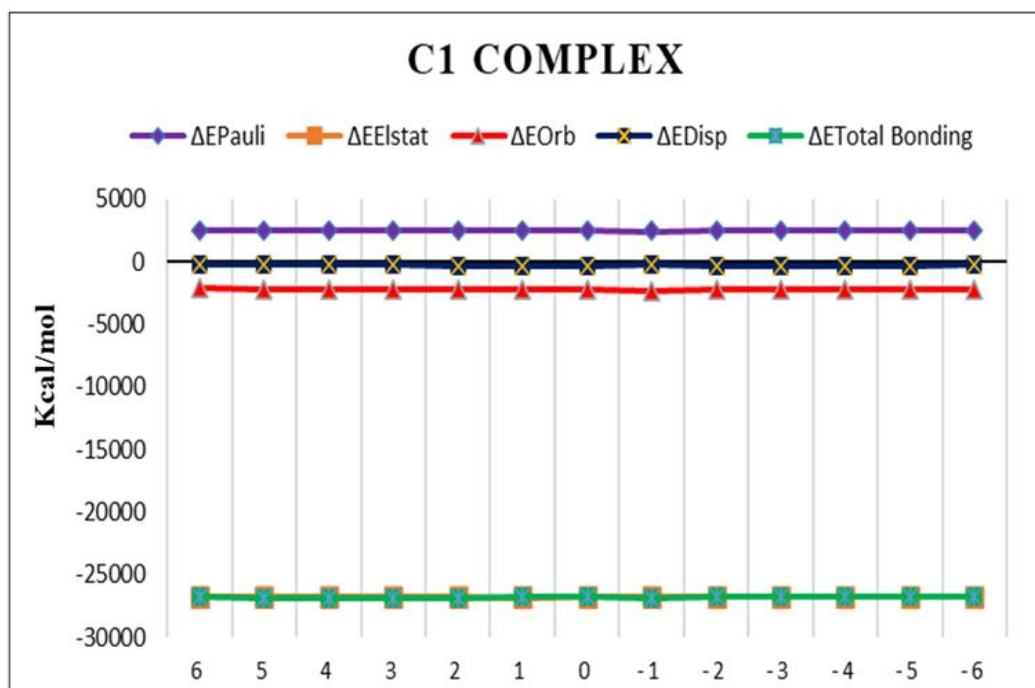


Figure III.11. Profils énergétiques des structures générées à chaque étape pour les complexes C1 et C2 obtenus à partir de l'analyse EDA par BP86-D3/6-31G (d,p).

III.3.8. Analyse par la Théorie Quantique des Atomes dans les Molécules (QTAIM)

Les interactions intermoléculaires dans les complexes C1 et C2 ont été discutées plus en détail par l'analyse topologique QTAIM. Bader [28, 29] a développé la théorie quantique QTAIM. Elle est basée sur l'étude de la topologie de la densité électronique, qui caractérise la répartition des électrons dans l'espace.

Il est permis de déterminer les différentes caractéristiques qui présentent les interactions intra- et intermoléculaires, précisément pour trouver les forces des liaisons hydrogène à partir de différentes propriétés topologiques [30]. Le Laplacien, la densité d'énergie cinétique locale $G(r)$, la densité d'énergie potentielle locale $V(r)$ et la densité d'énergie électronique locale $H(r)$ au BCP sont utilisées pour résumer la nature de la liaison ou de l'interaction. Selon la théorie QTAIM, une liaison est caractérisée par l'existence d'un point critique de liaison (BCP) [31]. Les graphiques moléculaires obtenus pour les complexes d'inclusion étudiés sont donnés sur la **Figure III.12**. Les différentes interactions intermoléculaires qui existent dans les deux complexes sont représentées en pointillés. Les paramètres topologiques calculés correspondant aux interactions intermoléculaires des deux complexes tels que les densités électroniques (ρ), le Laplacien de densité électronique ($\nabla^2(\rho)$), la densité d'énergie cinétique locale $G(r)$, la densité d'énergie potentielle locale $V(r)$, l'énergie cinétique hamiltonienne $H(r)$, le rapport $-G(r)/V(r)$, la fonction de localisation des électrons (ELF), le localisateur orbital localisé (LOL) et les énergies de liaison aux BCP de liaison intermoléculaire sont répertoriés dans le **Tableau III.10**.

Tableau III.10. Les paramètres topologiques obtenus à partir de l'analyse QTAIM pour les complexes C1 et C2. Toutes les valeurs de $\rho(r)$, $\nabla^2(\rho)$, $G(r)$ et $V(r)$ en unités atomiques E_{HB} en kcal/mol, longueur de liaison en Å.

| | $d_{H...X}$ | $\rho(r)$ | $\nabla^2(\rho)$ | $G(r)$ | $V(r)$ | $H(r)$ | $-G/V$ | LOL | ELF | E_{HB} |
|-------------------|-------------|-----------|------------------|--------|---------|--------|--------|--------|---------|----------|
| C1 complexe | | | | | | | | | | |
| N220-H234...O22 | 2,10 | 0,0189 | 0,0189 | 0,0218 | -0,0206 | 0,0011 | 1,0583 | 0,1498 | 0,03010 | 6,46 |
| C233-H244...O135 | 2,43 | 0,0089 | 0,0488 | 0,0095 | -0,0068 | 0,0027 | 1,3971 | 0,1032 | 0,0130 | 2,13 |
| C225-H235...O135 | 2,50 | 0,0082 | 0,0433 | 0,0082 | -0,0056 | 0,0026 | 1,4643 | 0,1037 | 0,0132 | 1,76 |
| C2 complexe | | | | | | | | | | |
| N220-H234...O121 | 2,15 | 0,0167 | 1,8 | 0,0189 | -0,0171 | 0,0018 | 1,1053 | 0,1415 | 0,0264 | 5,37 |
| C233-H244...O96 | 2,66 | 0,0052 | 2,9 | 0,0058 | -0,0036 | 0,0022 | 1,6111 | 0,0726 | 0,0061 | 1,13 |
| C228-H237...,O121 | 2,50 | 0,0078 | 0,0455 | 0,0086 | -0,0058 | 0,0028 | 1,4810 | 0,0937 | 0,0105 | 1,82 |

À partir du **Tableau III.10**, nous observons que la densité électronique obtenue et le Laplacien au niveau des BCP intermoléculaires sont tous positifs pour les deux complexes, montrant la nature non-covalente de la liaison intermoléculaire. Sur la base de Rozas et al. [32], les liaisons hydrogène sont classées comme suit :

- Liaisons hydrogène faibles : $\nabla^2\rho(r) > 0$ and $H(r) > 0$;
- Liaisons hydrogène modérées: $\nabla^2\rho(r) > 0$ and $H(r) < 0$;
- Liaisons hydrogène fortes ou très fortes: $\nabla^2\rho(r) < 0$ and $H(r) < 0$.

Pour tous les BCP, $\nabla^2\rho(r) > 0$, $H(r) > 0$ et les énergies d'interaction E_{HB} ne dépassent pas 10 kcal/mol. Sur la base des résultats topologiques et énergétiques ci-dessus, on peut conclure que les interactions intermoléculaires dans les complexes C1 et C2 sont faibles et approuvent le comportement électrostatique de ces interactions [33].



Figure III.12. Topographie moléculaire par analyse QAIM des complexes d'inclusion C1 et C2 en phase aqueuse par la fonctionnelle BP86-D3/6-31G (d,p).

De plus, le rapport $-G(r)/V(r)$ est > 1 , soutenant l'existence d'une faible liaison intermoléculaire entre l'hôte et l'invité dans les deux complexes [34]. De plus, les petites valeurs de ELF et de LOL confirment la nature électrostatique des interactions entre les molécules hôte et invitée, ce qui montre que les électrons ne sont pas très localisés au niveau des BCP.

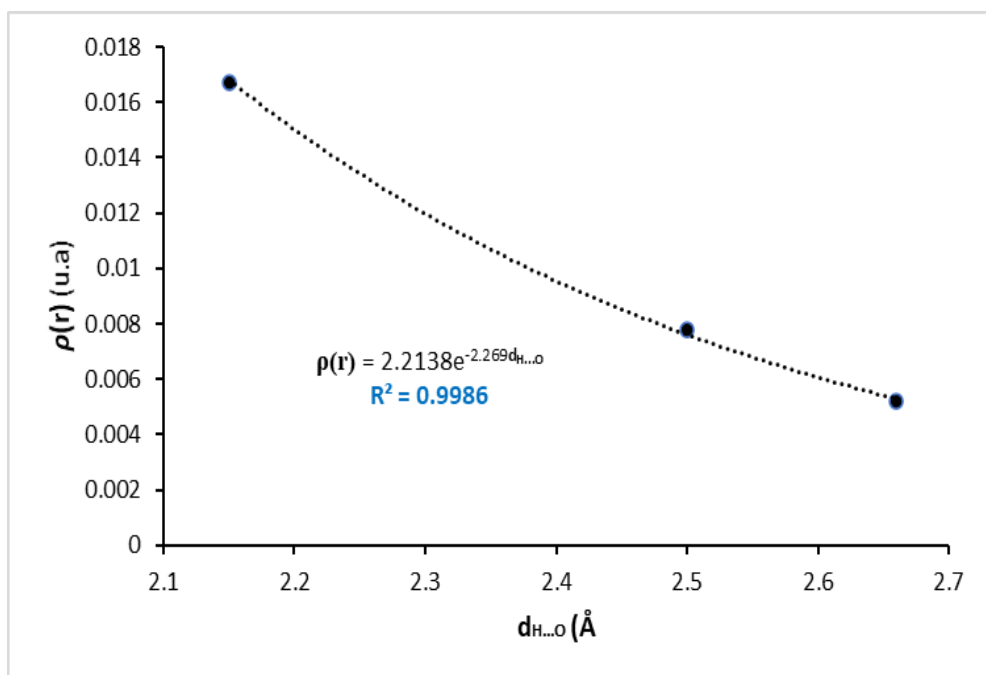
L'avantage important de l'application QAIM réside dans le développement de modèles corrélant entre la densité électronique $\rho(\text{BCP})$ et la distance interatomique. Il a été trouvé que le BCP est typiquement un excellent descripteur de la force des interactions ; qui est plus grand pour des distances interatomiques plus courtes [35]. Les tracés de la densité électronique en fonction des distances interatomiques pour les complexes C1 et C2 sont présentés sur la **Figure III.13**. On peut voir que la dépendance entre la densité électronique et les distances des liaisons hydrogène suit une tendance exponentielle.

Les relations correspondantes sont données à la **Figure III.13**. Une excellente corrélation est observée entre $\rho(\text{BCP})$ et les distances des liaisons hydrogène. En outre, les caractéristiques QTAIM sont décrites plus en détail par les énergies de liaison hydrogène (E_{HB}) aux BCP intermoléculaires estimés en utilisant l'équation d'Espinosa [36] (**voir le Tableau III.10**) et la densité d'énergie électronique cinétique ($G(r)$). La **Figure III.14** affiche E_{HB} en fonction de la densité d'énergie électronique cinétique ($G(r)$) montrant la dépendance linéaire. Les équations de régression linéaire correspondantes pour les complexes C1 et C2 sont les suivantes :

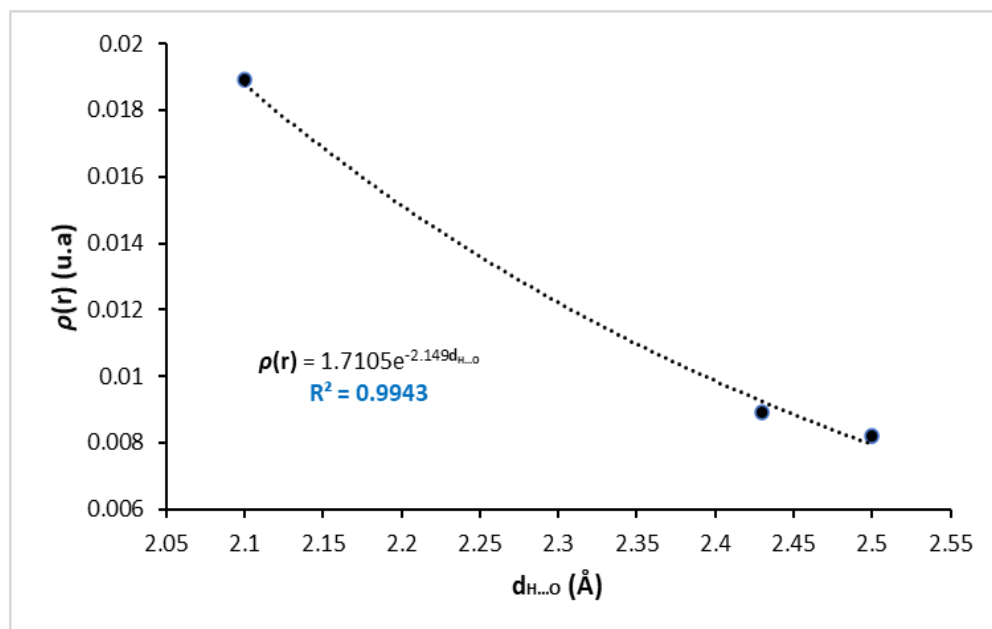
$$E_{\text{HB}} = 555.28 G(r) - 1.8111.$$

$$E_{\text{HB}} = 528.37 G(r) - 1.4315.$$

Une excellente corrélation linéaire ($R^2 = 0.9998$ et 0.9972 , respectivement pour les complexes C1 et C2) est obtenue entre les énergies des liaisons hydrogène et la densité d'énergie électronique cinétique ($G(r)$).

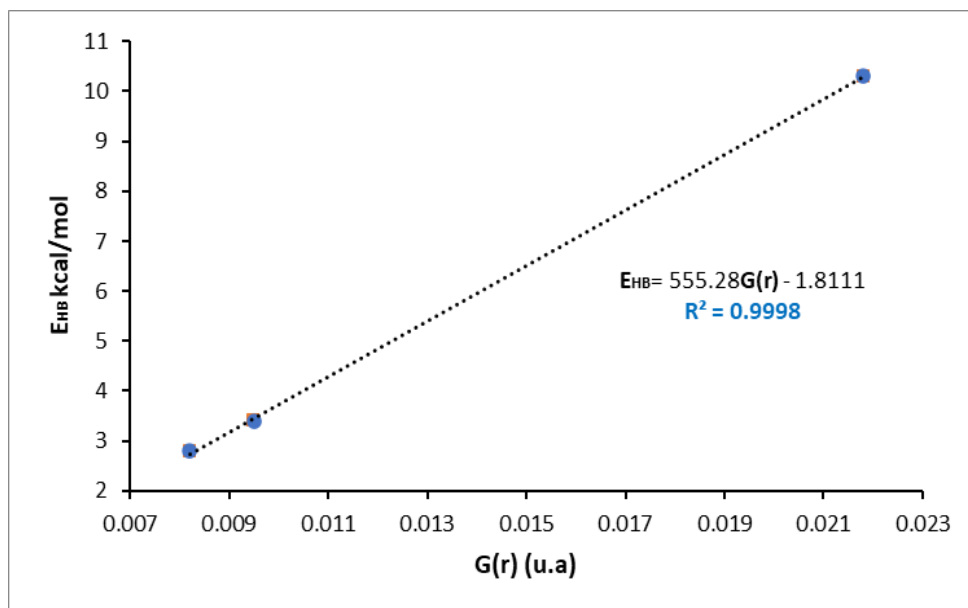


Le complexe C1

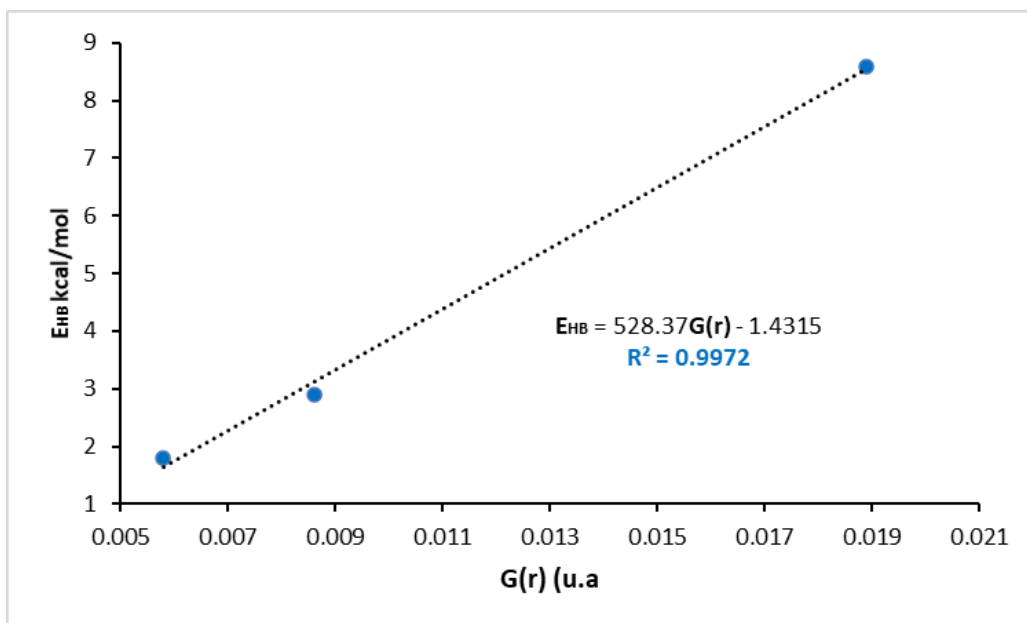


Le complexe C2

Figure III.13. Les densités électroniques (en ua) en fonction des distances des liaisons hydrogène (en Å) pour les complexes C1 et C2.



Le complexe C1



Le complexe C2

Figure III.14. E_{HB} (kcal/mol) en fonction de la densité d'énergie électronique cinétique ($G(r)$) (en ua) pour les complexes C1 et C2.

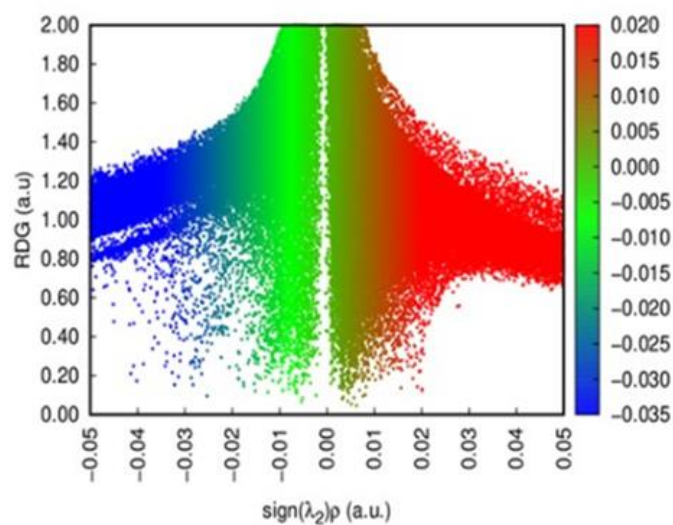
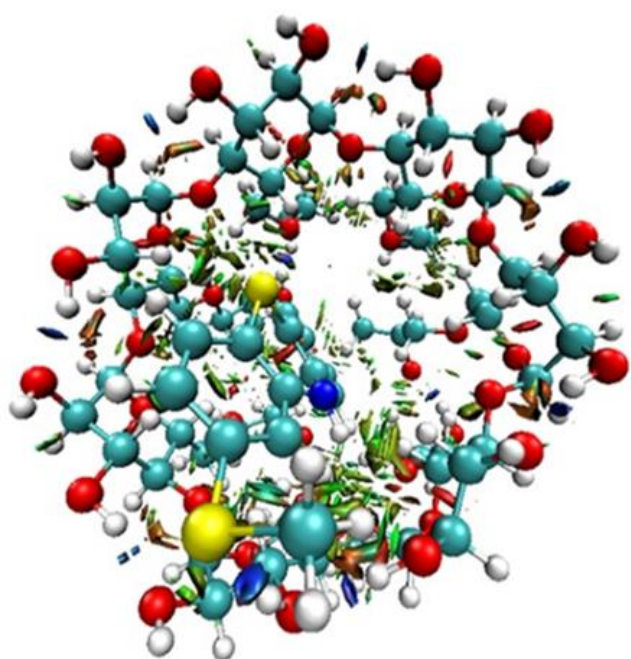
III.3.9. Analyse du Gradient Réduit de la Densité des Interactions Non- Covalentes

L'analyse NCI-RDG présente une visualisation graphique de la région où les interactions non-covalentes se produisent dans l'espace réel **Figure III.15**, est capable de distinguer les liaisons hydrogène, les interactions de van der Waals et les interactions stériques répulsives grâce à des codes de couleur simples [37]. NCI est exprimé en termes de densité électronique, de son Laplacien et de gradient réduit de densité. Selon l'analyse NCI, les types d'interaction sont déterminés par l'examen du signe de la deuxième valeur propre λ_2 .

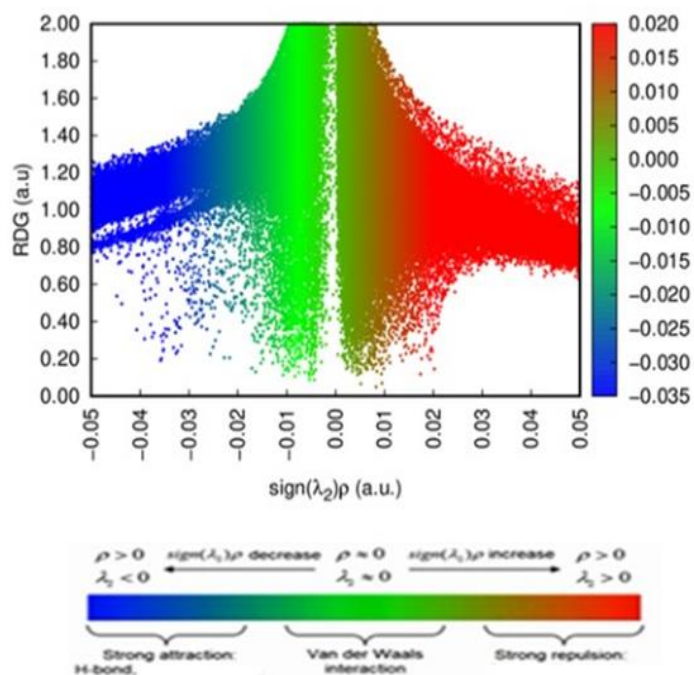
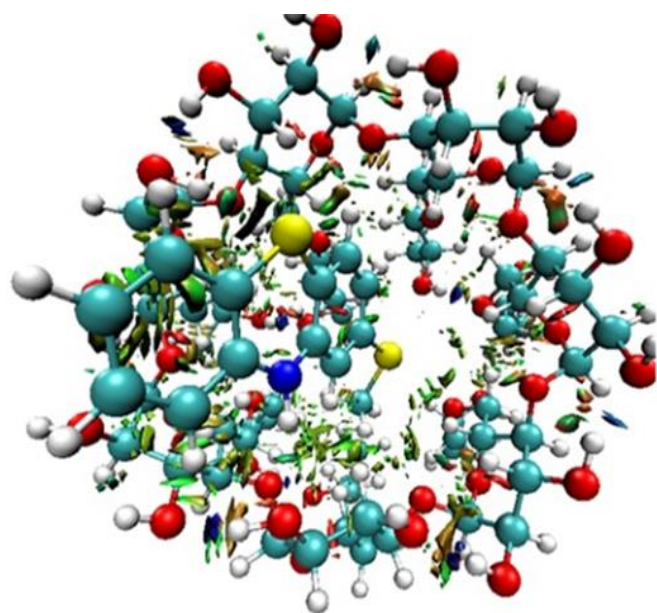
La force et la nature des interactions peuvent être interprétées par le signe du produit (Signe λ_2) tel que donné par les surfaces iso RDG.

(Signe λ_2) $\rho < 0$ pour une interaction attractive, (Signe λ_2) $\rho > 0$ pour une interaction répulsive, alors que les types faibles de van der Waals révèlent (signe λ_2) $\rho \approx 0$ qui sont conçus dans l'isosurface RDG avec les couleurs bleue, rouge et verte, respectivement [38].

Les codes de couleur bleu, vert et rouge sont utilisés pour décrire respectivement la liaison H stabilisante, l'interaction de van der Waals et l'interaction stérique déstabilisante [33]. Une répulsion stérique et sont localisés principalement au milieu des cycles benzéniques et à proximité des oxygènes des groupes carbonyle de HP β -CD. Les zones vertes observées entre les molécules hôtes et invitées indiquent l'existence des interactions de van der Waals et électrostatiques.



C1 Complex



C2 Complex

Figure III.15. Graphiques de RDG (s) en fonction de la densité électronique multipliée par le signe de la deuxième valeur propre Hessienne ($\text{sign}(\lambda_2)\rho$) et l'interaction de liaison H correspondante pour les deux complexes.

Références

- [1] P. Sua, Z. Chena, W. Wu, *J. Chem. Phys. Lett.*, **635**, 250 (2015).
- [2] R. F.W. Bader, *J. Chem. Rev.*, **91**, 893 (1991).
- [3] F. Fuster, S. J Grabowski, *J. Phys. Chem. A*, **115**, 10078 (2011).
- [4] C. R. Landis, F. Weinhold, John Wiley & sons, 2012.
- [5] T. R. Ragia, K. Sivakumar, *J. Mater. Tod. Proc.* **14**, 395 (2019).
- [6] T. R. Ragia, K. Sivakumar, *Mater. Tod. Process.*, **14**, 395(2019).
- [7] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.*, **132**, 154104 (2010).
- [8] S. Grimme, *J. Comput. Chem.*, **27**, 1787 (2006).
- [9] S. Grimme, *J. Wires. Comput. Mol. Sci.*, **1**, 211 (2011).
- [10] H. Bouchemela, F. Madi, L. Nouar, *J. Inclus. Pheno. Macro. Chem.*, **25**, 247 (2019).
- [11] S. Himri, I. Lafifi, A. Guendouzi, M. Cheriet, L. Nouar, F. Madi, *J. Mol. Liq.*, **280**, 218 (2019).
- [12] P. L. Verma, S. P. Gejji, *J. Mol. Liq.*, **293**, 111548(2019).
- [13] M. J. Frisch, G. W. Trucks, B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman et al., Gaussian 09, revision A.01, (2013).
- [14] T. Lu, Chen, F. Multiwfn, *J. Comput. Chem.*, **33**, 580 (2011).
- [15] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, *J. Mol. Graph.*, **14**, 33 (1996)
- [16] ADF2017, SCM, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands.
- [17] K. Fukui, *J. World. Scientific*, **150-170** (1997) (1981-1990).
- [18] F. De Proft, J. M. Martin, P. Geerlings, *J. Chem. Phys. Lett.*, **256**, 400 (1996).
- [19] R. R. Contreras, P. Fuentealba, M. Galván, P. Pérez, *J. Chem. Phys. Lett.*, **304**, 405 (1999).
- [20] R. Arora, U. Issar, R. Kakkar, *J. Comput. Theor. Chem.*, **1138**, 5765 (2018).
- [21] D. N. Lande, S. A. Bhadane, S. P. Gejji, *J. Phys. Chem. A*, **121**, 1814 (2017).
- [22] M. Snehalatha, C. Ravikumar, I. H. Joe, N. Sekar, V. S. Jayakumar, *Spectrochim. Acta A*, **72**, 646 (2009).
- [23] C. James, A. A. Raj, R. Reghunathan, V.S. Jayakumar, I. H. Joe, *J. Spectrosc. J. Raman. Spectrom.*, **37**, 1381 (2006).
- [24] H. Ghalla, N. Issaouia, F. Bardak, A. Atac. *Computational Materials Science*, **149**, 291 (2018).
- [25] G. Uccello-Barretta, F. Balzano, G. Sicoli, C. Fríglola, I. Aldana, A. Monge, D. Paolino, S. Guccione, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 447 (2004).

- [26] T. Ziegler, A. Rauk, *Theor. Chim. Acta*, **46**, 1 (1977).
- [27] N.S. Venkataramanan, A. Suvitha, Y. Kawazoe, *J. Mol. Liq.*, **260**, 1829 (2018).
- [28] R.F.W. Bader, M.A. Austen, *J. Chem. Phys.*, **107**, 427 (1997).
- [29] R.F.W. Bader, *Atoms in molecules: A. Quantum theory*, Oxford Univ. Press, 12 (1990).
- [30] S. Gatfaoui, N. Issaoui, T. Roisnel, H. Marouani, *Journal of Molecular Structure*, **1191**, 183 (2019).
- [31] O. Noureddine, S. Gatfaoui, S. A. Brandan, A. Sagaama, H. Marouani, N. Issaoui, *Journal of Molecular Structure*, **1207**, 127762 (2020).
- [32] I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 11154 (2000).
- [33] M. Tahenti, S. Gatfaoui, N. Issaoui, T. Roisnel, H. Marouani, *Journal of Molecular Structure*, (2020).
- [34] N. S. Venkataramanan, A. Suvitha, Y. Kawazoe, *J. Mol. Graph. Model.*, **78**, 48 (2017).
- [35] S. J. Grabowski, W. Andrzej Sokalski, J. Leszczynskin, *Chem. Phys.*, **337**, 68 (2007).
- [36] E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte, *J. Chem. Phys. Lett.*, **285**, 170 (1998).
- [37] E.R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A.J. Cohen, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 6498 (2010).
- [38] 38.G. Saleh, C. Gatti, L. Lo Presti, J. Contreras-Garcia, *J. Chem.*, **18**, 15523 (2012).

Conclusion

Conclusion

Cette étude fait partie du contexte global de la mise en valeur de la recherche fondamentale dans le domaine de la chimie supramoléculaire et en particulier des nouvelles formulations naturelles dans le secteur pharmaceutique.

- Une recherche conformationnelle par la méthode semi-empirique PM3 a permis de détecter deux minimums globaux : le complexe C1 A situé à (-3Å) et le complexe C2 situé à (-4Å) de la cavité large de la HPβ-CD.
- Les résultats obtenus avec les fonctionnelles B97-D3/6-31G (d,p) et BP86 D3/6-31G(d,p) pour le complexe C1 en phase gazeuse et en phase aqueuse sont plus négatives que pour le complexe C2, ce qui indique que la formation de ce complexe est un processus exothermique.
- Les énergies de liaison et d'interaction calculées sont en faveur du complexe C1 où la molécule invitée est totalement encapsulée dans la cavité HPβ-CD.
- Les attaques nucléophiles et électrophiles en phase gazeuse sont les mêmes que celles obtenues en phase aqueuse.
- L'étude théorique des transitions électroniques avec UV-Visible au niveau BP86-D3/6-31G (d,p) en phase gazeuse a permis de fournir des informations sur les transitions intermoléculaires existants dans le complexe. Deux transitions pour le complexe C1. Pour le complexe C2, trois transitions sont observées.
- Une inspection minutieuse des tracés moléculaires des complexes encapsulés montre que dans le complexe C1, l'HOMO₋₁ est localisé sur la molécule HPβ-CD et LUMO est localisé sur 2MMPT. Dans le complexe C2, les orbitales HOMO et LUMO sont localisées sur la molécule 2MMPT, ce qui montre que cette excitation provient d'un état excité local.
- Les résultats de La RMN sont en bon accord avec les données expérimentales.
- Les études théoriques par FT-IR ont indiquées que le 2MMPT était inclus dans la cavité de HPβ-CD et formait un complexe inclusion.

- Les résultats de l'analyse NBO montrent que C1 et C2 ont été stabilisés par des liaisons hydrogène faibles et fortes.

- L'analyse de la décomposition énergétique (EDA) a indiqué que l'interaction électrostatique est la plus dominante dans les deux complexes.

- D'après les résultats de AIM, on peut conclure que la densité électronique obtenue et le Laplacien au niveau des BCP intermoléculaires sont tous positifs pour les deux complexes, montrant la nature non covalente de la liaison intermoléculaire.

- Enfin, l'analyse NCI montre que les interactions de van der Waals et les liaisons hydrogènes sont les forces motrices de la stabilisation des complexes.

Annexe

Theoretical investigation of inclusion complex of 2-methyl mercapto phenothiazine with hydroxy propyl β -cyclodextrin by DFT approaches

Y. Mezari¹, L. Nouar^{2*}, F. Madi², A. Guendouzi^{3,4}, I. Djellala², I. Lafifi², R. Merdes¹,
A. Bouhadiba⁵, B. Houari³

¹Laboratory of Applied Chemistry, Department of Material Sciences, Faculty of Mathematical, Informatics and Material Sciences, University of 8 Mai 1945, Guelma, Algeria

²Laboratory of Computational Chemistry and Nanostructures, Department of Material Sciences, Faculty of Mathematical, Informatics and Material Sciences, University of 8 Mai 1945, Guelma, Algeria

³Laboratory of Chemistry, Synthesis, Properties and Applications, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, University of Saïda, Algeria

⁴Laboratory of Applied Thermodynamics and Molecular Modeling, University Abu Bekr Belkaïd of Tlemcen, Algeria

⁵Laboratory of Computational Chemistry and Nanostructures, University of Skikda, Algeria

Received: September 24, 2020; Revised: February 02, 2021

The supramolecular host-guest complexation of 2-methyl mercapto phenothiazine with hydroxy propyl β -cyclodextrin is computationally investigated employing B97-D3 and BP86-D3 levels of theory with 6-31G(d,p) basis set in gas and aqueous phases. The computed binding and interaction energies values reflect the stability of the studied inclusion complexes. EDA, TD-DFT, NBO, QTAIM and NCI analyses were done to give more information about the nature of intermolecular interaction between 2-methyl mercapto phenothiazine and hydroxy propyl β -cyclodextrin. The results show that the inclusion complexes are stabilized by hydrogen bonding and van der Waals interactions. Finally, our theoretical ¹H NMR chemical shift results are in good agreement with the experimental data.

Keywords: Inclusion complex, interaction energies, Fukui function, electronic transitions, non-covalent interactions.

INTRODUCTION

In recent years, quantum chemical approaches have become a valuable tool to understand the nature of interactions in supramolecular systems. These interactions play important roles in molecular properties. A deep understanding of intermolecular non-covalent interactions has been one of the main tasks in theoretical chemistry. Several parameters contribute to quantify the nature of non-covalent intermolecular interactions in supramolecular systems [1]. These parameters can be divided in four categories: energy decomposition analysis (EDA), which provides quantitative analysis for intermolecular interactions *via* dividing total interaction energy into several physically meaningful energy quantities, atoms in molecules (AIM) [2] to inspect the nature of weak interactions in supramolecular complexes; non-covalent interactions (NCI) analysis has been widely used to visualize the interaction in the supramolecular host-guest system [3] and NBO analysis, in which intermolecular interaction energy is estimated by charge transfers between donating and accepting orbitals [4].

Phenothiazines are organic compounds related to the thiazine class of heterocyclic compounds. They have antipsychotic, antiemetic, anthelmintic,

antibacterial, antifungal, insecticidal and anticancer properties [5]. 2-Methyl mercapto phenothiazine (2MMPT) (10-[2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl]-2-(methylthio)-10H-phenothiazine thioridazine) (Fig. 1) is one of the phenothiazine substituents showing strong antiproliferative activity against various breast, ovarian, lungs, and melanoma cell lines [6]. However, phenothiazine derivatives have a low solubility in water [7] possibly limiting its range of applications. Therefore, complexation with cyclodextrin is a significant method to increase the solubility, bioavailability and biological activities of phenothiazine drugs.

Cyclodextrins (CDs), are cyclic oligomers of α -D-glucose units connected through glycosidic α -1,4 bonds, which can form inclusion complexes with a variety of organic compounds [8]. The most widely used CDs are α -, β - and γ -CDs. Compared to α - and γ -cyclodextrins, β -cyclodextrin (β -CD) is most useful. However, the solubility of β -CD is relatively low [9]. Hydroxy propyl β -cyclodextrin (HP β -CD) is a substitute for β -CD and has higher water solubility than β -CD. Hydroxy propyl β -cyclodextrin (Fig. 1) has attracted growing research interest owing to its low toxicity, satisfactory inclusion ability and capacity to improve the physico-chemical properties and the solubility of poorly water-soluble drugs [10].

* To whom all correspondence should be sent:

E-mail: leilanoua@yahoo.fr, nouar.leila@univ-guelma.dz

© 2021 Bulgarian Academy of Sciences, Union of Chemists in Bulgaria

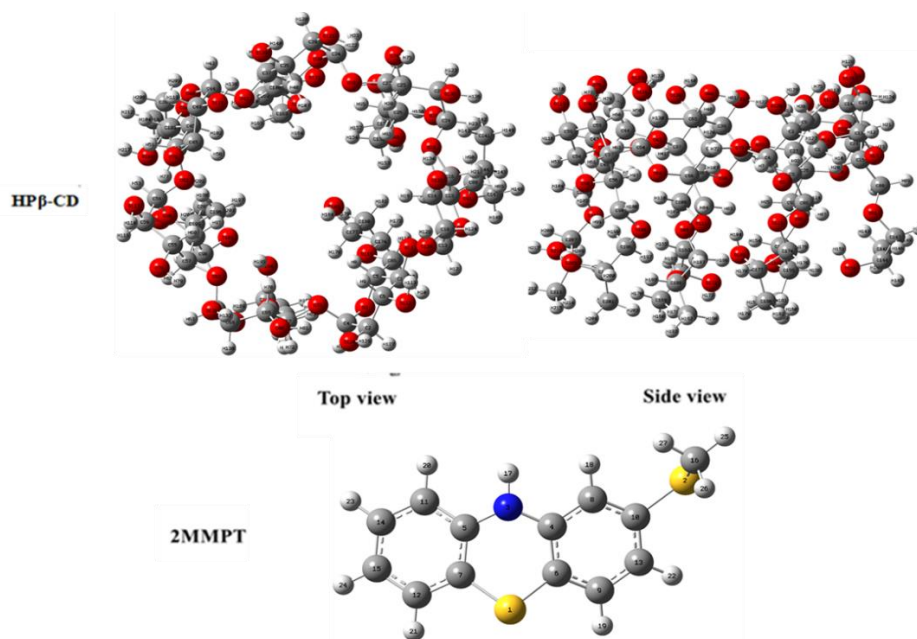


Fig. 1. Molecular structures and atom numbering for HPβ-CD and 2MMPT.

The complexation involving 2MMPT and HPβ-CD has been studied experimentally for improving solubility and bioavailability of the active principle [11]. However, in the latter work, no information about the nature of intermolecular non-covalent interactions between host and guest of the complex was provided.

The aim of this work is to study the nature of non-covalent intermolecular interactions, especially hydrogen bond interaction between 2MMPT and HPβ-CD during inclusion complex formation.

Therefore, the present work is organized as follows: Firstly, in computational details we describe the formation of the complex between HPβ-CD and 2MMPT, using PM3 semi-empirical method to localize the minimum energy structures. Secondly, the most stable complexes, found by PM3 calculations, were re-optimized by the DFT-D3 method. Thirdly, the analysis results of the intermolecular non-covalent interactions are discussed.

Computational details

Geometry optimizations were performed by PM3 and DFT using the dispersion corrected with the Grimme's D3 correction [12-14]. For the complexation process, we followed the method described in our previous studies [15, 16]. The oxygen atoms of glycosidic bond links of HPβ-CD were placed onto the (XY) plane. Their center was set as the center of the coordination system. The secondary (OH) groups of the HPβ-CD were positioned pointing toward the Z-axis in the positive

direction. The 2MMPT molecule was initially oriented along the Z-axis. We considered in this process two possible inclusion models with HPβ-CD. The model in which the phenyl ring of 2MMPT points toward the secondary hydroxyl of HPβ-CD was called the "C1 complex", the other model in which 2MMPT penetrates into the cavity of HPβ-CD from its wide side by the SCH₃ group was called the "C2 complex". The inclusion models can be seen in Fig. 2. The relative position between the host and the guest was determined by the Z-coordinate of the labelled nitrogen atom (N220) of the guest (Fig. 2). Then, the guest was moved into the HPβ-CD cavity along the Z-axis from -6 to +6 Å with 1 Å step. The generated structures at each step were optimized by the PM3 method without imposing any symmetrical restrictions. On the other hand, the generated structures at each step were analyzed by EDA analysis. After that, the obtained global minimas were fully re-optimized within any restriction at B97-D3 and BP86-D3 levels of theory with 6-31G(d, p) basis set in gas and aqueous phases. The solvent effects in water ($\epsilon=78.5$) were evaluated by a conductor polarizable continuum model (CPCM). Harmonic vibrational frequencies were computed for the minimum energy geometries to verify them to be at the minimum on the potential surface. Statistical thermodynamic calculations were carried out at 1 atm and 298.15 K in gas and aqueous phases. The gauge-independent atomic orbital (GIAO) method [17] was used to compute ¹H NMR chemical shifts of free and complexed 2MMPT.

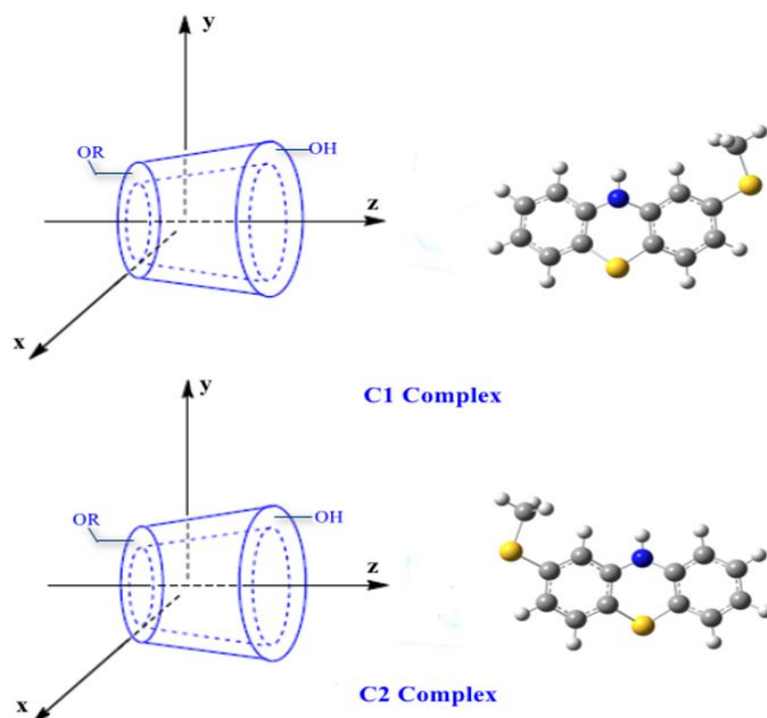


Fig. 2. Proposed structures of 2MMPT @ HPβ-CD inclusion complexes.

Electronic transitions by time-dependent density functional theory (TD-DFT) and the frequency shift in the calculated vibrational spectra were explained. Finally, to identify the nature of non-covalent intermolecular interactions between host and guest on the optimized structures with the lowest energy in aqueous phase at BP86-D3/6-31G(d,p) level of theory, we investigated the natural bond orbital (NBO), atoms-in-molecules (AIM) and the non-covalent interactions in the complexes using the non-covalent interaction-reduced density gradient (NCI-RDG) analyses. Geometry optimizations and NBO calculations were carried out using the Gaussian 09 package [18]. QTAIM and NCI-RDG analyses were envisaged using the Multiwfn program [19] and visualized by the VMD program [20]. EDA analysis was performed using the ADF package [21].

RESULTS AND DISCUSSION

Energies, geometries and thermodynamic parameters

The PM3 calculation was used in this study to localize global minima through Z-axis for C1 and C2 complexes by controlling binding energy during the inclusion process of 2MMPT into HPβ-CD cavity.

To evaluate the stability of the obtained complexes, we calculated binding, interaction and strain energies using the following eqs.:

$$\Delta E_{\text{binding}} = E_{\text{binding}} - (E_{\text{HP}\beta\text{-CD}} + E_{2\text{MMPT}}) \quad (1)$$

where E_{binding} , $E_{\text{HP}\beta\text{-CD}}$ and $E_{2\text{MMPT}}$ represent the total energy of the complex, the free optimized HPβ-CD and the free optimized 2MMPT energy, respectively. The binding energy corresponds to the energy change accompanying the inclusion of 2MMPT in HPβ-CD:

$$\Delta E_{\text{interaction}} = E_{\text{complex}} - (E_{\text{HP}\beta\text{-CD}}^{\text{SP}} + E_{2\text{MMPT}}^{\text{SP}}) \quad (2)$$

where E_{complex} , $E_{\text{HP}\beta\text{-CD}}^{\text{SP}}$ and $E_{2\text{MMPT}}^{\text{SP}}$ are the total energy and the single point energy of the HPβ-CD and 2MMPT molecules in the optimized complexes, respectively.

$$\Delta E_{\text{strain}} = (E_{\text{component}}^{\text{SP}} - E_{\text{component}}^{\text{free}}) \quad (3)$$

where $E_{\text{component}}^{\text{SP}}$ is the single point energy of the component (HPβ-CD or 2MMPT) in the optimized complex and $E_{\text{component}}$ is the energy when it is optimized in free form.

The variation of the binding energy for both complexes is illustrated in Fig. 3. As it can be seen, all values of binding energy are negative, which indicates that the inclusion process of the 2MMPT in the HPβ-CD is thermodynamically favorable. The lowest binding energies were obtained at $Z = -3 \text{ \AA}$ and $Z = -4 \text{ \AA}$ for C1 and C2 complexes, respectively.

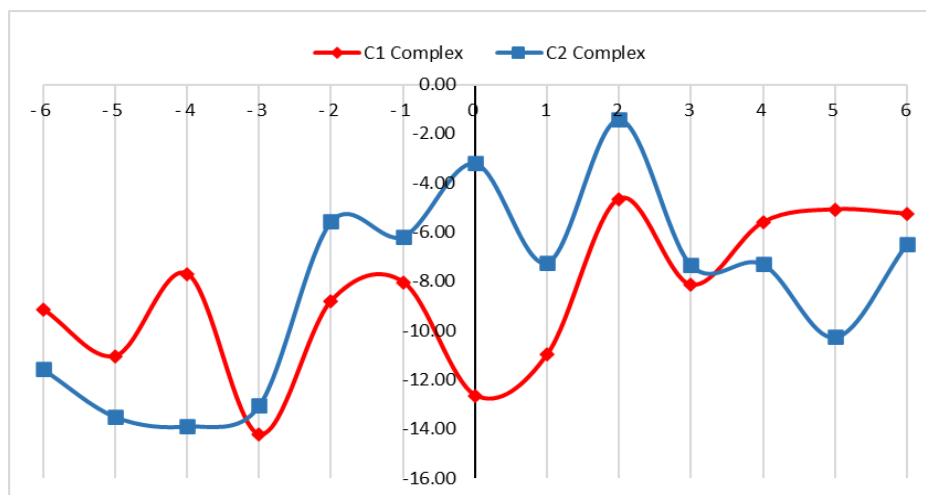


Fig. 3. Variation of the binding energy for both complexes at different positions, PM3 calculations.

The calculated binding, interaction and strain energies for the most stable structures in gas and in aqueous phases are mentioned in Table 1. We noticed that the binding energy in gas phase is in favor of the C1 complex by 1.78 and 4.28 kcal/mol, respectively, by the B97-D3/6-31G(d,p) and BP86-D3/6-31G(d,p) methods. In aqueous phase, the results of calculations listed in Table 1 confirm those obtained in gas phase and the binding energy difference in aqueous phase for B97-D3/6-31G(d,p) and BP86-D3/6-31G(d,p) calculations between the two complexes is 4.11 and 8.62 kcal/mol, respectively, in favor of the C1 complex. These energies are higher in gas phase than in aqueous phase, because the water molecules can weaken the intermolecular interactions between the host and guest molecules.

In addition, interaction energy is an important parameter also measuring the stability of inclusion complexes; it is found more negative for the two complexes in both gas and aqueous phases with BP86-D3/6-31G (d, p) calculations.

Binding and interaction energies in gas and in aqueous phases with two functionals follow the order B97-D3/6-31G (d,p) > BP86-D3/6-31G(d,p). BP86-D3/6-31G (d,p) gave the most negative values of binding and interaction energies for studying our systems.

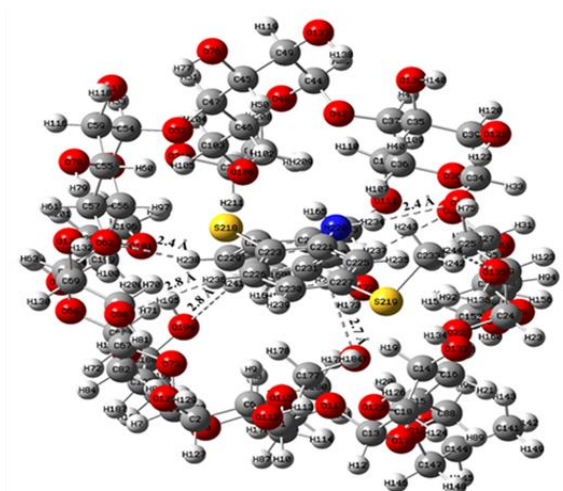
The distortion in the geometry of the 2MMPT and HP β -CD molecules in gas and in aqueous phases is reflected in the calculated strain energy (ΔE_{strain}). The ΔE_{strain} values for the HP β -CD are larger than that of 2MMPT in the two complexes. The great deformation of HP β -CD structure has an important role in increasing the intermolecular interaction of the complexes. From these results it can be

concluded that the distortion in the geometry of the host seems to be one of the driving factors leading to the formation of stable inclusion complexes. In Fig. 4, we illustrated the geometrical structures of the most stable C1 and C2 complexes obtained from B97-D3/6-31G (d,p) and BP86-D3/6-31G(d,p) calculations in both phases. We noticed that the 2MMPT molecule is totally embedded in the HP β -CD cavity. Hydrogen bonds established between the host and guest molecules in the C1 complex are stronger than those in the C2 complex (see Fig. 4 and Table 1S). In this sense, the hydrogen bonds can be considered the driving forces responsible for the difference in binding energies between the two complexes. The structure of the C1 complex agrees well with experimental results, which indicated that the aromatic part of 2MMPT was included into the cavity of HP β -CD from its wide side and formed an inclusion complex [11].

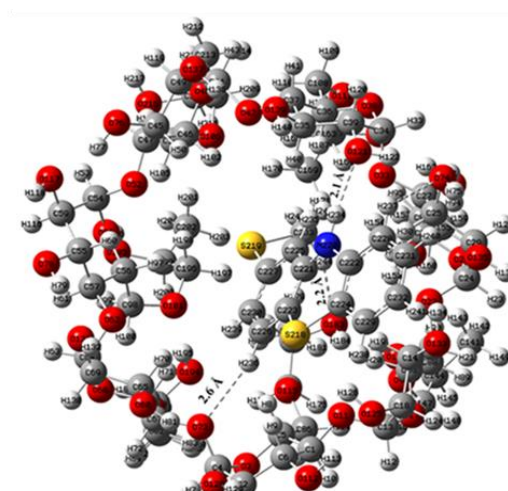
From the vibrational frequency computations and statistical thermodynamics, the standard thermodynamic parameters, *viz.*, enthalpy (ΔH°) and free energy (ΔG°) of the inclusion complexes in gas and in aqueous phases were calculated and are summarized in Table 1. Negative values for ΔH° and ΔG° indicate that the formation of the complexes is an exothermic and spontaneous process. This result is in good agreement with experimental data [11]. However, ΔH° and ΔG° values for the C1 complex obtained from B97-D3/6-31G(d,p) and BP86-D3/6-31G(d,p) functional in gas and in aqueous phases are lower than for the C2 complex, indicating that formation of this complex is a weak exothermic process.

Table 1. Energies (kcal/mol) and thermodynamic parameters for both complexes in gas and in aqueous phases.

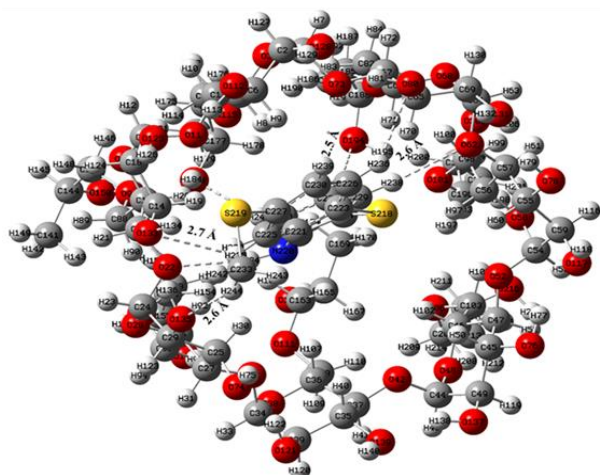
| Methods | B97-D3/6-31G(d, p) | | BP86-D3/6-31G(d, p) | |
|---|--------------------|--------|---------------------|--------|
| | C1 | C2 | C1 | C2 |
| In gas phase | | | | |
| $\Delta E_{\text{Binding}}$ | -42.87 | -41.09 | -47.46 | -43.18 |
| $\Delta E_{\text{Interaction}}$ | -56.22 | -53.06 | -63.32 | -63.47 |
| $\Delta E_{\text{Strain (HP}\beta\text{CD)}}$ | 10.26 | 9.87 | 11.72 | 16.98 |
| $\Delta E_{\text{Strain (2MMPT)}}$ | 3.11 | 2.10 | 4.14 | 3.31 |
| $\Delta H^\circ(\text{kcal.mol}^{-1})$ | -39.78 | -32.14 | -45.22 | -40.79 |
| $\Delta G^\circ(\text{kcal.mol}^{-1})$ | -29.69 | -16.02 | -28.14 | -22.94 |
| In aqueous phase | | | | |
| $\Delta E_{\text{Binding}}$ | -38.27 | -34.16 | -50.87 | -42.25 |
| $\Delta E_{\text{Interaction}}$ | -47.74 | -41.46 | -58.94 | -54.70 |
| $\Delta E_{\text{Strain (HP}\beta\text{CD)}}$ | 6.37 | 6.51 | 4.41 | 9.72 |
| $\Delta E_{\text{Strain (2MMPT)}}$ | 3.10 | 0.79 | 3.66 | 2.74 |
| $\Delta H^\circ(\text{kcal.mol}^{-1})$ | -35.85 | -33.63 | -47.99 | -39.50 |
| $\Delta G^\circ(\text{kcal.mol}^{-1})$ | -19.19 | -17.08 | -29.49 | -22.06 |



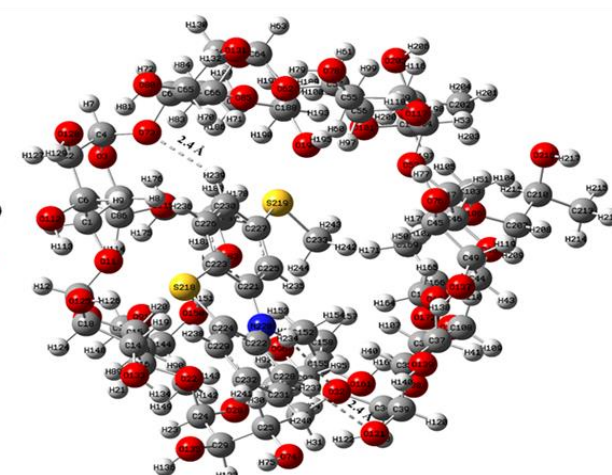
(a)



(b)



(c)



(d)

In gas phase

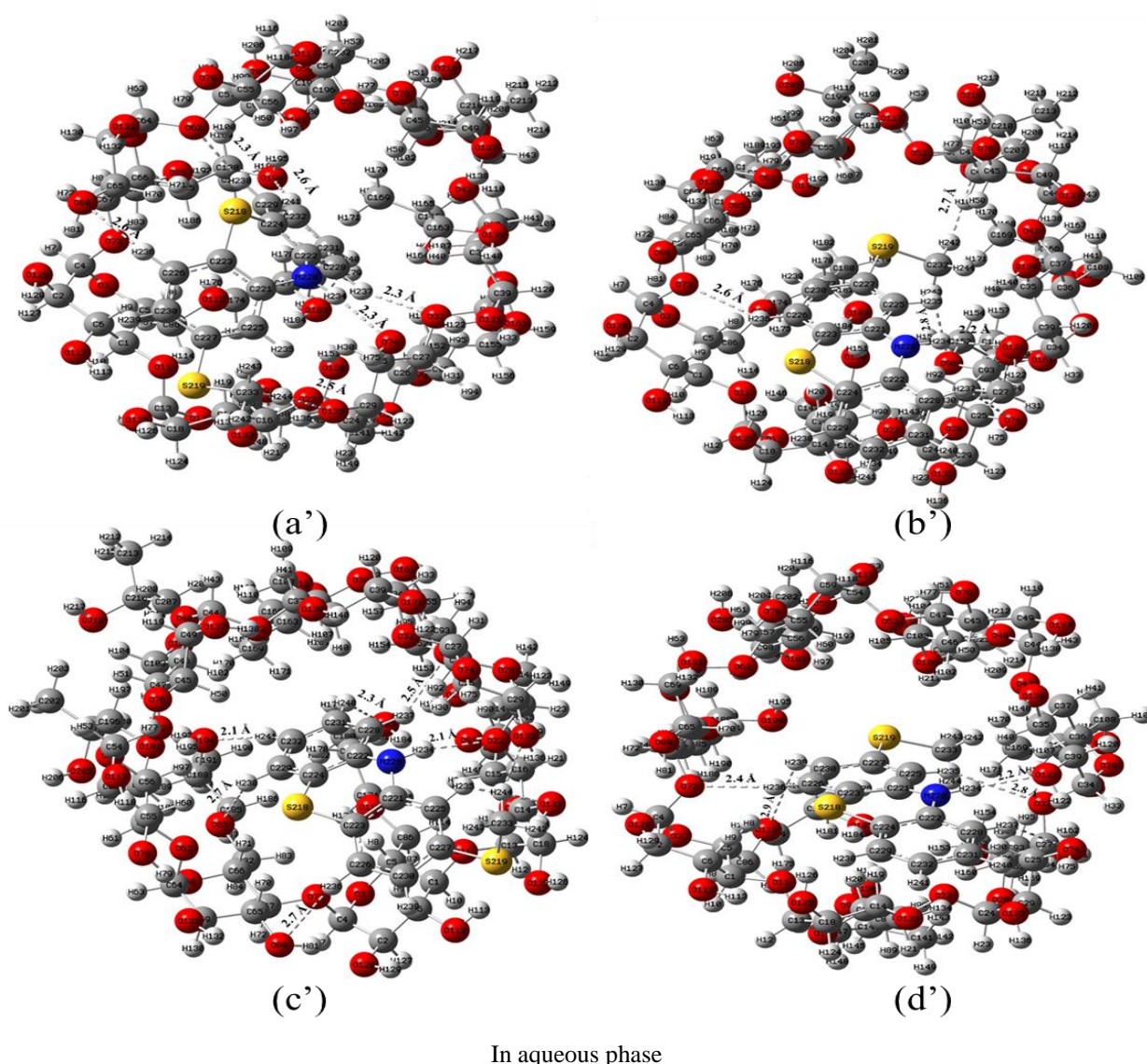


Fig.4. Optimized structures of inclusion complexes obtained from B97-D3/6-31G(d,p) (a, b, a', b') and BP86-D3/6-31G(d,p) (c, d, c', d') calculations. (a, b, c, d) in gas and in aqueous phases (a', b', c', d'), respectively, for C1 and C2 complexes.

Local reactivity descriptors

The local reactivity was analyzed with the aid of the Fukui indices, the condensed Fukui functions [22-24] for the reactive sites of electrophilic and nucleophilic attack on the molecules, which can be expressed as:

$$\text{For nucleophilic attack:} \\ f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)] \quad (4)$$

$$\text{For electrophilic attack:} \\ f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)] \quad (5)$$

$$\text{For radical attack:} \\ f_k^0 = [q_k(N+1) - q_k(N-1)]/2 \quad (6)$$

where +, -, 0 signs refer to nucleophilic, electrophilic and radical attack, respectively.

The Fukui index for electrophilic attack (f_k^-) represents the nucleophilic site of the species and the

Fukui index for nucleophilic attack (f_k^+) represents the electrophilic site of the species [25]. Condensed Fukui functions (f_k^+ , f_k^-) associated with the nucleophilic and electrophilic attacks, using natural population analysis (NPA) of 2MMPT (Scheme 1S) before and after complexation in aqueous phase, are reported in Table 2S. To compare between the possible sites for nucleophilic and electrophilic attacks on any atom, we calculated (Δf_k) which corresponds to the difference ($f_k^+ - f_k^-$). If $\Delta f_k < 0$, then the site is favorable for an electrophilic attack, whereas if $\Delta f_k > 0$, then the site is favorable for a nucleophilic attack. As can be observed, for an isolated 2MMPT molecule S1, S2 and N3 are the most nucleophilic sites, whereas C13 and C14 are the electrophilic sites. After complexation, the values of the dual descriptor are also changed

comparatively to the free 2MMPT. S1, S2 and N3 are the most nucleophilic sites with a slight decrease in values of $f_{(k)}$. C7 and C10 become favorable electrophilic sites. Condensed Fukui functions in the gas phase are illustrated in Table 3S. As can be seen from Table 3S, nucleophilic and electrophilic attacks in gas phase are the same to those obtained in the aqueous phase with difference in values of the Fukui indices. The plots of the Fukui indices for isolated 2MMPT and the two complexes in gas and in aqueous phases are presented in Fig. 5.

Electronic transitions and UV-Vis spectra

The electronic transitions of the two complexes were calculated using the time-dependent density functional theory (TD-DFT) at BP86-D3/6-31G (d, p) level using ground-state geometries in aqueous phase. The calculated excitation energies, oscillator strength (f) and wavelength (λ) and configurations of

excitations are given in Table 4S. For the C1 complex, TD-DFT calculations predict two transitions in the UV-Vis region. A strong transition is observed at 2.9414 eV (421.51 nm) with an oscillator strength $f = 0.0078$. This peak is due to electronic transition from HOMO-1 \rightarrow LUMO. For the C2 complex three transitions are observed, a strong one at 410.59 nm with vertical transitions and oscillator strength equal to 3.0196 eV, respectively. This band is obtained between HOMO \rightarrow LUMO. A careful inspection of molecular plots of encapsulated complexes (Fig. 6) shows that in the C1 complex, the HOMO-1 is localized on the HP β -CD molecule and LUMO is localized on 2MMPT revealing a high charge transfer in the complex. In the C2 complex, the HOMO and LUMO orbitals are localized on the 2MMPT molecule, which shows that this excitation arises from a local excited state.

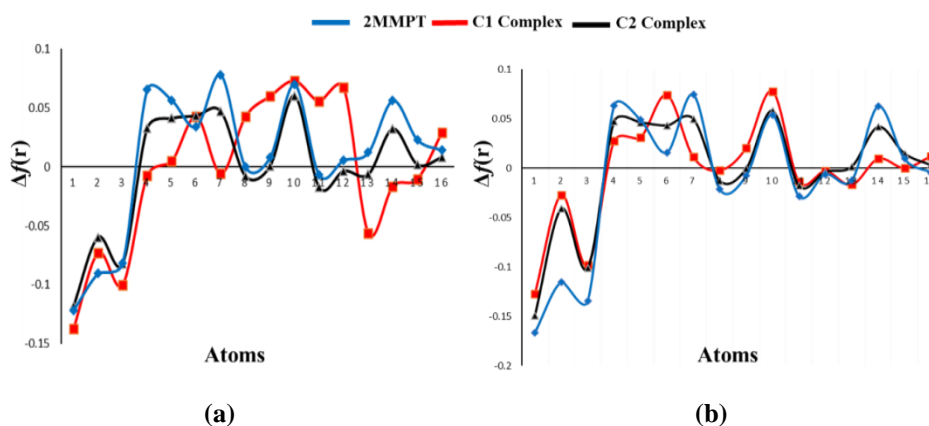


Fig. 5. Plots of the Fukui indices for the isolated 2MMPT and the two complexes in gas (a) and in aqueous (b) phase.

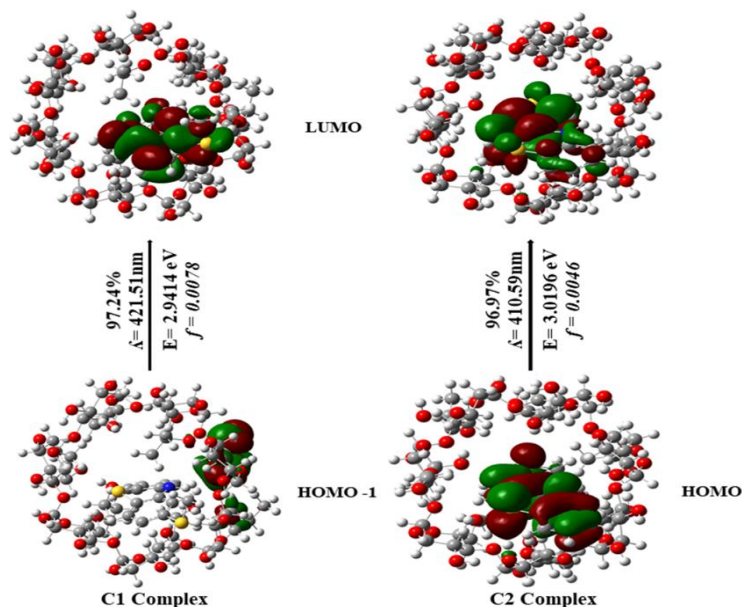


Fig. 6. Plots of molecular orbitals for vertical excitation energies (E , eV), oscillator strengths (f) and wavelength (λ) for C1 and C2 complexes calculated at BP86-D3/6-31G (d,p) in aqueous phase.

NMR spectral studies

Based on BP86-D3/6-31G (d,p) optimized geometries, the gauge-including atomic orbital (GIAO) method was applied for ¹H NMR calculations by employing the density functional theory B3LYP at 6-31G (d,p) basis set by using corresponding TMS shielding calculated at the same theoretical level as the reference. The calculated proton chemical shifts of isolated and complexed 2MMPT (Scheme 1S) are recorded in Table 2. We noticed a significant change in chemical shift values of 2MMPT in the two complexes. This significant chemical shift change confirmed the encapsulation of 2MMPT into the hydrophobic cavity of HPβ-CD and the formation of an inclusion complex between 2MMPT and HPβ-CD. On the other hand, the computed shielding obtained for the optimized

structures from the GIAO theory analysis for C1 and C2 complexes plotted as a function of the experimental chemical shift parameters [11] displayed in Fig. 7 turns out to be linear. The linear regression equation is expressed by the following regression expressions:

$$\delta_{\text{Calculated}} = 1.0704 \delta_{\text{experimental}} - 0.5988,$$

with correlation coefficient $R^2 = 0.96$ for the C1 complex and

$$\delta_{\text{Calculated}} = 0.8106 \delta_{\text{experimental}} + 0.7669,$$

with $R^2 = 0.90$ for the C2 complex.

The best linear correlation between calculated and experimental chemical shift is observed in the C1 complex; however, our theoretical ¹H NMR chemical shift results for the C1 complex are in good agreement with the experimental data [11].

Table 2. ¹H NMR chemical shift (δ, ppm) in D₂O obtained by the GIAO approach for free and complexed 2MMPT as calculated at B3LYP-D3/6-31G(d,p) level of theory and chemical shift displacement Δδ after complexation.

Δδ = δ_{2MMPT in complex} - δ_{2MMPT free}

| Proton | 2MMPT calculated | 2MMP Texp | C 1 complex | C 2 complex | 2MMPT@ HPβ-CDexp | Δδ _{C1} complex | Δδ _{C2} complex | Δδ _{exp} |
|----------------|------------------|-----------|-------------|-------------|------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|
| H _a | 5.420 | 5.798 | 5.353 | 5.248 | 5.802 | 0.067 | 0.173 | 0.004 |
| H _b | 6.031 | 7.254 | 6.507 | 5.822 | 7.262 | 0.477 | 0.208 | 0.008 |
| H _c | 6.675 | 7.001 | 6.949 | 6.425 | 7.011 | 0.274 | 0.25 | 0.01 |
| H _d | 6.712 | 6.894 | 6.709 | 6.371 | 6.904 | 0.003 | 0.340 | 0.01 |
| H _e | 6.893 | 6.732 | 6.811 | 6.550 | 6.743 | 0.082 | 0.343 | 0.011 |
| H _f | 6.911 | 6.542 | 6.923 | 6.584 | 6.542 | 0.012 | 0.326 | 0 |
| H _g | 7.014 | 6.840 | 6.912 | 6.725 | 6.847 | 0.102 | 0.289 | 0.007 |
| H _h | 6.464 | 6.462 | 6.463 | 5.912 | 6.481 | 0.001 | 0.552 | 0.019 |
| H _i | 2.402 | 2.423 | 1.957 | 2.681 | 2.436 | 0.451 | 0.279 | 0.013 |
| H _j | 2.137 | / | 2.452 | 1.968 | / | 0.315 | 0.169 | / |
| H _k | 2.137 | / | 2.573 | 2.335 | / | 0.436 | 0.198 | / |

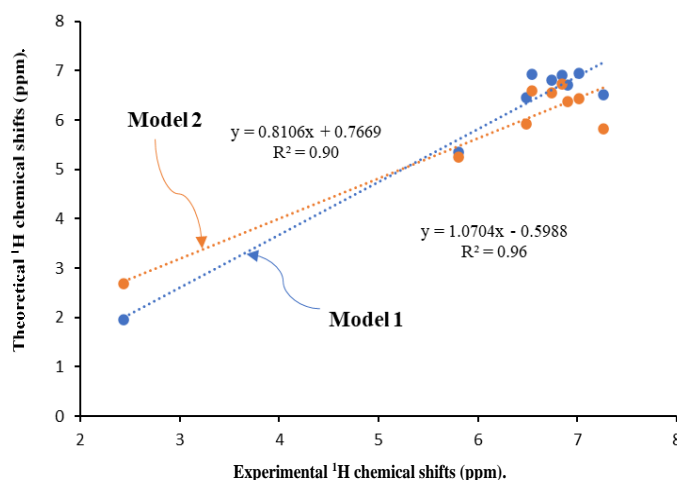


Fig. 7. Correlation between calculated and experimental chemical shifts.

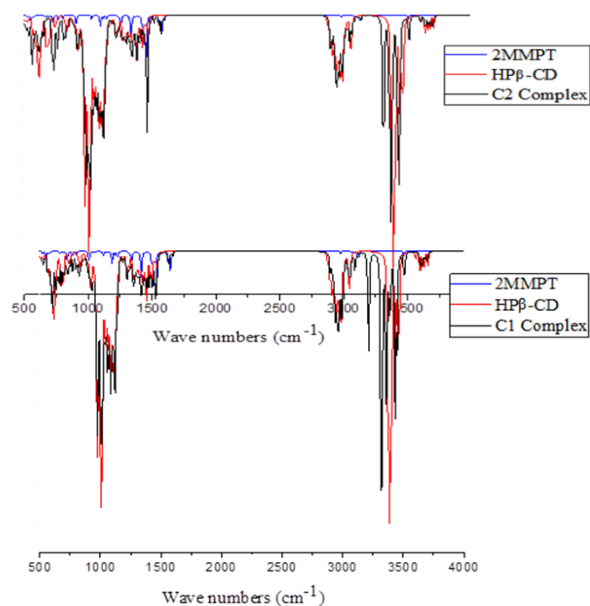


Fig. 8. FT-IR spectra of 2MMPT (in blue), HPβ-CD (in red) and 2MMPT@HPβ-CD (in black) inclusion complexes.

Vibrational spectra

Vibrational frequencies are useful for probing interatomic interactions between host and guest in the two complexes. The infrared spectra of HPβ-CD, 2MMPT, C1 and C2 inclusion complexes are shown in Fig. 8. BP86-D3/6-31G (d,p) computed spectra of the complexes (depicted in black) are compared with the individual HPβ-CD (red) and 2MMPT (blue) spectra. The theoretical and experimental frequencies are presented in Table 5S. As shown in Table 5S and in Fig. 8, for HPβ-CD, peaks were observed at 3398 cm⁻¹, 2950 cm⁻¹, 921 cm⁻¹ and 1120 cm⁻¹, respectively, for O-H stretching, C-H stretching, C-H bending and C-O stretching vibrations. Upon complexation with 2MMPT, these vibrational frequencies reveal up-shift tendencies. In the case of 2MMPT, the bands resulting from inclusion complexes are shifted or their intensities are changed. The highly intense band at 3500 cm⁻¹ assigned to the N-H stretching shows downshift in the two complexes. The C-H stretching and C-S stretching vibrations show down-shift. The C=C stretching, C-C stretching and C-H bending vibrations show up-shift in their vibrational frequencies. N-H bending shows up-shift for the C1 complex and down-shift for the C2 complex. In addition, C-N stretching and C-S-CH₃ stretching vibrations reveal a shift in their frequencies. These results indicated that the 2MMPT was included into the cavity of HPβ-CD and formed an inclusion complex. The selected calculated vibrational

frequencies in the C1 and C2 complexes given in Table 5S are generally in consonance with these obtained in experimental data [11].

Recently, Lane *et al.* [26] demonstrated that the analysis of the kinetic energy density $G(r)$ features at the hydrogen bond critical points could be correlated to spectroscopic features of the X-H stretching involved in hydrogen bond formation. With this view the calculated kinetic energy density $G(r)$ was plotted as a function of the frequency shift in Fig. 2S. The plot reveals an excellent linear correlation.

Natural bond orbital analysis

The natural bonding orbital (NBO) analysis provides an efficient method for studying intra- and intermolecular bonding and for investigating charge transfer or conjugative interaction in molecular systems [27]. Also it can be used to estimate delocalization of the electron density between occupied Lewis-type orbitals and unoccupied non-Lewis NBOs, which corresponds to a stabilizing donor-acceptor interaction [28]. In the NBO analysis the stabilization or second-order perturbation energy $E^{(2)}$ is a value of energy by which the whole of the molecular systems is stabilized through charge transfer from donor to acceptor groups, and the large $E^{(2)}$ value shows the intense interaction between electron donors and electron acceptors and the greater extent of conjugation of the whole system [29]. This second-order perturbation energy $E^{(2)}$ is defined by:

$$E^{(2)} = q_i \frac{F(i,j)}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (7)$$

where q_i is the donor occupancy, ϵ_i and ϵ_j are diagonal elements (orbital energies), and $F(i,j)$ are off-diagonal elements of NBO Fock matrix. Natural bond orbital (NBO) donors and acceptors and their second-order perturbation energy values $E^{(2)}$ in both gas and aqueous phases for C1 and C2 complexes are tabulated in Table 3. The interactions are classified in two categories: that the $E^{(2)}$ value is larger than 2 kcal/mol for strong hydrogen bond interaction and from 0.5 kcal/mol to 2kcal/mol for weak hydrogen bond interaction [30]. The interactions are detailed as follows: for the C1 complex, the highest interaction energy was observed for the lone pairs interaction LP (S 218)_{2MMPT} → σ*(C 65 - H 70)_{HPβ-CD}, LP (S 219)_{2MMPT} → σ*(O 133 - H 134)_{HPβ-CD}, LP (O22)_{HPβ-CD} → σ*(N 220 - H 234)_{2MMPT} and LP (O194)_{HPβ-CD} → σ*(C 232 - H 241)_{2MMPT}, with stabilization energy ranged between 2.02 to 28.01 kcal/mol.

Table 3. NBO electronic transitions of the intermolecular HBs of host-guest inclusion complexes of 2MMPT with HP β -CD for C1 and C2 complexes and the corresponding stabilization energies ($E^{(2)}$).

| Donor | Acceptor | $E^{(2)}$ Bp86-D3/6-31G(d,p) | |
|-------------------------|---------------------------|------------------------------|------------------|
| | | In gas phase | In aqueous phase |
| C1 complex | | | |
| LP (2) S 218 | $\sigma^*(C 65 - H 70)$ | 4.62 | 2.28 |
| $\sigma(C 26 - H 92)$ | $\sigma^*(C 228 - H 237)$ | 0.25 | 0.58 |
| $\sigma(C 56 - H 97)$ | $\sigma^*(C 229 - H 238)$ | 0.11 | 0.08 |
| LP (2) S 219 | $\sigma^*(O 133 - H 134)$ | 28.01 | 20.61 |
| $\sigma(C 169 - H 171)$ | $\sigma^*(C 231 - H 240)$ | 0.12 | 0.19 |
| $\sigma(C 225 - H 235)$ | $\sigma^*(O 135 - H 136)$ | 0.08 | 0.17 |
| $\sigma(C 226 - H 236)$ | $\sigma^*(O 80 - H 81)$ | 0.05 | 0.05 |
| $\sigma(C 227 - H 237)$ | $\sigma^*(C 26 - H 92)$ | 0.21 | 0.91 |
| $\sigma(C 229 - H 238)$ | $\sigma^*(C 56 - H 97)$ | 0.31 | 0.13 |
| LP (1) O 22 | $\sigma^*(N 220 - H 234)$ | 2.02 | 6.23 |
| LP (2) O 194 | $\sigma^*(C 232 - H 241)$ | 3.10 | 4.96 |
| $\sigma(C 231 - H 240)$ | $\sigma^*(C 169 - H 171)$ | 0.10 | 0.30 |
| $\sigma(C 232 - H 241)$ | $\sigma^*(O 194 - H 195)$ | 0.20 | 0.06 |
| C2 complex | | | |
| $\sigma(C 25 - H 30)$ | $\sigma^*(N 220 - H 234)$ | 0.07 | 0.21 |
| $\sigma(C 35 - H 40)$ | $\sigma^*(N 220 - H 234)$ | 0.10 | 0.08 |
| $\sigma(C 39 - H 121)$ | $\sigma^*(C 228 - H 237)$ | 0.12 | 0.12 |
| $\sigma(C 66 - H 71)$ | $\sigma^*(C 230 - H 239)$ | 0.28 | 0.23 |
| $\sigma(C 225 - H 235)$ | $\sigma^*(C 35 - H 40)$ | 1.06 | 0.83 |
| LP (2) S 218 | $\sigma^*(O 125 - H 126)$ | 8.38 | 7.67 |
| $\sigma(C 226 - H 236)$ | $\sigma^*(C 6 - H 9)$ | 0.60 | 0.19 |
| LP (1) O 73 | $\sigma^*(C 226 - H 236)$ | 2.01 | 2.09 |
| $\sigma(C 227 - H 230)$ | $\sigma^*(O 183 - H 184)$ | 0.17 | 0.10 |
| LP (2) O 121 | $\sigma^*(N 220 - H 234)$ | 6.44 | 6.15 |
| $\sigma(C 228 - H 237)$ | $\sigma^*(O 121 - H 122)$ | 0.43 | 0.35 |
| $\sigma(C 230 - H 239)$ | $\sigma^*(C 5 - H 8)$ | 0.24 | 0.06 |
| $\sigma(C 231 - H 232)$ | $\sigma^*(O 133 - H 134)$ | 0.17 | 0.09 |
| $\sigma(C 233 - H 243)$ | $\sigma^*(C 163 - H 164)$ | 0.18 | 0.06 |

For the C2 complex, donor–acceptor interactions are observed between LP (O121)_{HP β -CD} \rightarrow $\sigma^*(N 220 - H 234)$ _{2MMPT}, LP (S218)_{2MMPT} \rightarrow $\sigma^*(O 125 - H 126)$ _{HP β -CD} and LP (O 73)_{HP β -CD} \rightarrow $\sigma^*(C 226 - H 236)$ _{2MMPT} with stabilization energy ranged between 2.09 to 8.38 kcal/mol. Thus, we concluded that the higher $E^{(2)}$ energy for the C1 complex indicates a greater interaction compared to the C2 complex. This result is in agreement with the binding and interaction energies of the C1 complex. The interactions described above are hydrogen bonds. The other types of orbital’s interactions: $\sigma \rightarrow \sigma^*$ are relatively low, in which their stabilization energies vary between 0.05 and 1.06 kcal/mol. These interactions are classified as weak hydrogen bonds. From this NBO analysis, it can be concluded that these complexes are stabilized by strong hydrogen bonds and van der Waals interactions.

Energy decomposition analysis

The generated structures optimized by the PM3 method at each step from -6 to $+6$ Å were analyzed by EDA at BP86-D3/6-31G (d,p) functional. The computed results are depicted in Fig. 9 and in Table 6S in supporting information. The total binding energies are the summation of four terms, *viz.*, Pauli repulsion (ΔE^{Pauli}), electrostatic (ΔE^{elstat}), orbital (ΔE^{orb}) and dispersion (ΔE^{disp}) terms. In the EDA analysis, the 2MMPT is considered as one fragment and the HP β -CD is considered as the other fragment. From Table 6S and Fig. 9 it can be seen that the repulsive term, ΔE^{Pauli} , is positive in value and is responsible for steric repulsion [31, 32]. The term ΔE^{Pauli} provides the repulsive interaction between the occupied orbitals of two interacting fragments. The maximum contribution at each step comes from ΔE^{elstat} and plays a major role in stabilizing the two complexes. The non-covalent term ($\Delta E^{\text{elstat}} + \Delta E^{\text{disp}}$) contributes more largely in the total stabilization

than the covalent term (ΔE^{orb}) confirming the non-covalent nature of the interactions between host and guest. From the EDA results, we can conclude that in the attractive forces, the electrostatic interaction dominates in the intermolecular bonding between the HP β -CD and the 2MMPT.

QTAIM analysis

The intermolecular interactions in C1 and C2 complexes were further discussed through topological QTAIM analysis. Bader [33, 34] developed QTAIM quantum theory. It is based on the study of the topology of the electronic density, which characterizes the distribution of electrons in space.

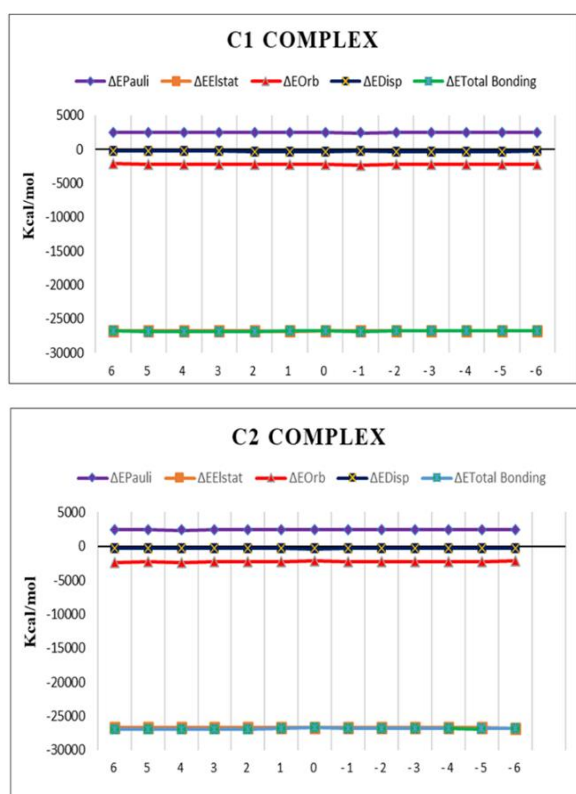


Fig. 9. Energy profiles of the generated structures at each step for C1 and C2 complexes obtained from the EDA analysis at BP86-D3/6-31G (d,p) level of theory.

It is allowed to determine the different characteristics that present the intra- and intermolecular interactions, precisely to find hydrogen bond strengths from different topological properties [35]. The Laplacian, local kinetic energy density $G(r)$, local potential energy density $V(r)$, and local electron energy density $H(r)$ at the BCP are used to summarize the nature of the bond or interaction. According to QTAIM theory, a bond is characterized by the existence of a critical point of

binding (BCP) [36]. The molecular graphs obtained for the studied inclusion complexes are given in Fig. 10. The different intermolecular interactions that exist in both complexes are shown in dotted lines.

The computed topological parameters corresponding to the intermolecular interactions of the two complexes such as electron densities (ρ), Laplacian of electron density ($\nabla^2(\rho)$), local kinetic energy density $G(r)$, local potential energy density $V(r)$, Hamiltonian kinetic energy $H(r)$, $-G(r)/V(r)$ ratio, electron localization function (ELF), localized orbital locator (LOL) and bond energies at the intermolecular bonding BCPs are listed in Table 4.

From Table 4 we observe that the obtained electron density and the Laplacian at the intermolecular BCPs are all positive for both complexes, showing the non-covalent nature of intermolecular bonding. Based on the Rozas *et al.* [37] criterion, the hydrogen bonds are classified as follows:

- Weak hydrogen bonds: $\nabla^2\rho(r) > 0$ and $H(r\text{BCP}) > 0$;
- Moderate hydrogen bonds: $\nabla^2\rho(r) > 0$ and $H(r\text{BCP}) < 0$;
- Strong or very strong hydrogen bonds: $\nabla^2\rho(r) < 0$ and $H(r) < 0$.

For all BCPs, $\nabla^2\rho(r) > 0$, $H(r) > 0$ and the interaction energies E_{HB} do not exceed 10 kcal/mol.

Based on the above topological and energetic results, one may conclude that the intermolecular interactions in the C1 and C2 complexes are weak and approve the electrostatic behavior of these interactions [38]. In addition, the ratio of $-G(r)/V(r)$ is > 1 , supporting the existence of weak intermolecular bonding between host and guest in the two complexes [39]. Additionally, a small value of ELF and LOL confirms the electrostatic nature of the interactions between host and guest molecules, which shows that electrons are not greatly localized at the BCPs.

The important advantage of the QTAIM application lies with the development of models correlating between the electron density $\rho(\text{BCP})$ and the interatomic distance. It has been found that the BCP is typically an excellent descriptor of the strength of the interactions; that is larger for shorter interatomic distances [40]. The plots of the electron density as a function of interatomic distances for C1 and C2 complexes are shown in Fig. 11. It can be seen that the dependence between the electron density and the hydrogen bond distances follows an exponential trend.

Table 4. Topological parameters obtained from QTAIM analysis for C1 and C2 complexes. The following topological parameters are given: the corresponding $d_{H...X}$ distances; the electron density at BCP $\rho(r)$, its Laplacian $\nabla^2(\rho)$, the kinetic electron energy density $G(r)$ and the potential electron energy density $V(r)$. All $\rho(r)$, $\nabla^2(\rho)$, $G(r)$ and $V(r)$ values in atomic units; E_{HB} in kcal/mol; bond length in Å.

| | $d_{H...X}$ | $\rho(r)$ | $\nabla^2(\rho)$ | $G(r)$ | $V(r)$ | $H(r)$ | $-G/V$ | LOL | ELF | E_{HB} |
|------------------|-------------|-----------|------------------|--------|---------|--------|--------|--------|---------|----------|
| C1 complex | | | | | | | | | | |
| N220-H234...O22 | 2.10 | 0.0189 | 0.0189 | 0.0218 | -0.0206 | 0.0011 | 1.0583 | 0.1498 | 0.03010 | 6.46 |
| C233-H244...O135 | 2.43 | 0.0089 | 0.0488 | 0.0095 | -0.0068 | 0.0027 | 1.3971 | 0.1032 | 0.0130 | 2.13 |
| C225-H235...O135 | 2.50 | 0.0082 | 0.0433 | 0.0082 | -0.0056 | 0.0026 | 1.4643 | 0.1037 | 0.0132 | 1.76 |
| C2 complex | | | | | | | | | | |
| N220-H234...O121 | 2.15 | 0.0167 | 1.8 | 0.0189 | -0.0171 | 0.0018 | 1.1053 | 0.1415 | 0.0264 | 5.37 |
| C233-H244...O96 | 2.66 | 0.0052 | 2.9 | 0.0058 | -0.0036 | 0.0022 | 1.6111 | 0.0726 | 0.0061 | 1.13 |
| C228-H237...O121 | 2.50 | 0.0078 | 0.0455 | 0.0086 | -0.0058 | 0.0028 | 1.4810 | 0.0937 | 0.0105 | 1.82 |



Fig. 10. Molecular topography analysis obtained from the AIM analysis of C1 and C2 complexes in aqueous phase at BP86-D3/6-31G (d,p) level of theory.

The corresponding relationships are given in Fig. 11. Excellent correlation is seen between $\rho_{(BCP)}$ and the hydrogen bond distances. Also, QTAIM characteristics are further described through hydrogen bond energies (E_{HB}) at the intermolecular BCPs estimated by using Espinosa equation [41] (see Table 4) and the kinetic electron energy density ($G(r)$). Fig. 12 displays E_{HB} as a function of the kinetic electron energy density ($G(r)$) showing a

linear dependence. corresponding linear regression equations for C1 and C2 complexes are as follows:

$$E_{HB} = 555.28 G(r) - 1.8111,$$

$$E_{HB} = 528.37 G(r) - 1.4315.$$

An excellent linear correlation ($R^2 = 0.9998$ and 0.9972 , respectively, for C1 and C2 complexes) is obtained between the hydrogen bond energies and the kinetic electron energy density ($G(r)$).

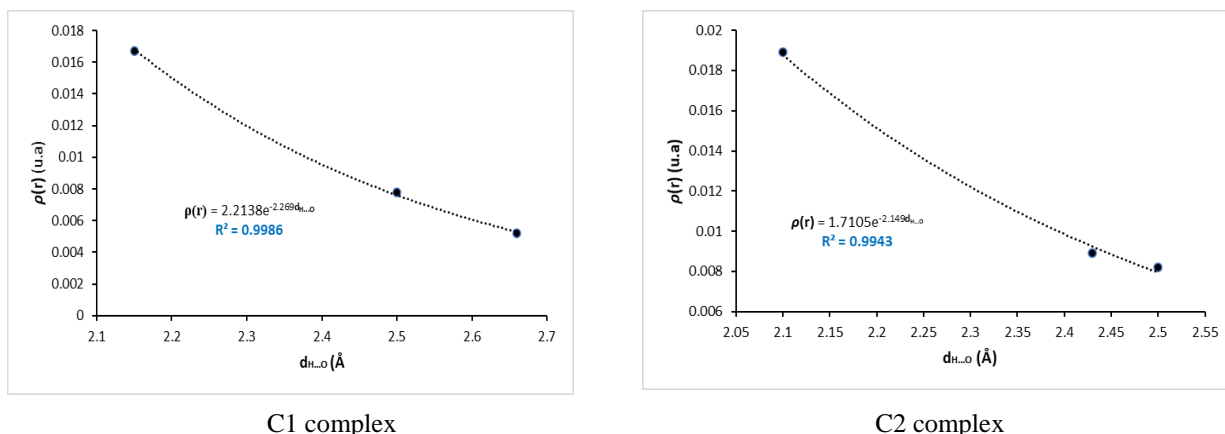


Fig. 11. Electron densities (in au) as a function of the hydrogen bond distances (in Å) for C1 and C2 complexes.

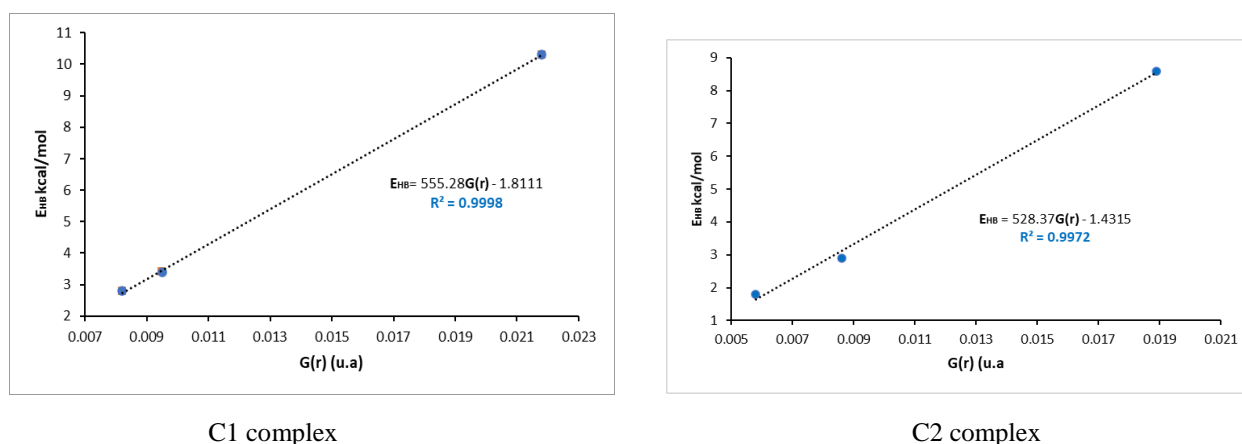


Fig. 12. E_{HB} (in kcal/mol) as a function of kinetic electron energy density ($G(r)$ in au) for C1 and C2 complexes.

Non-covalent interactions-reduced density gradient analysis

NCI-RDG analysis presents a graphical visualization of the region where non-covalent interactions occur in real-space, and is capable of distinguishing hydrogen bonds, van der Waals interactions and repulsive steric interactions through simple color codes [42]. NCI is expressed in terms of the electron density, its Laplacian, and the reduced gradient of density. According to NCI analysis, the interaction types are determined by examination of the sign of the second eigenvalue λ_2 . The strength and nature of interactions can be interpreted by the product sign λ_2 times ρ as given by RDG iso surfaces. (Sign λ_2) $\rho < 0$ for attractive interaction, (sign λ_2) $\rho > 0$ for a repulsive interaction, whereas the weak van der Waals types reveal (sign λ_2) $\rho \approx 0$ which are designed in the RDG isosurface with blue, red and green color, respectively [43]. Blue, green, and red color codes are used to describe stabilizing H-bonding, van der Waals, and destabilizing steric interaction, respectively [38]. The NCI plots for the two complexes are depicted in Fig. 13. The red areas observed indicate a steric

repulsion and are localized mostly in the middle of the benzene rings and near the oxygens of carbonyl groups of HP β -CD. The green areas observed between host and guest molecules indicate the existence of van der Waals and electrostatic interactions.

CONCLUSION

We applied a dispersion corrected density functional methodology to study non-covalent intermolecular interactions leading to the complex formation of 2MMPT with HP β -CD. The calculated binding and interaction energies are in favor of the C1 complex where the guest molecule is totally encapsulated in the HP β -CD cavity. Our theoretical ^1H NMR chemical shift results are in good agreement with the experimental data. The results of NBO analysis show that C1 and C2 were stabilized by weak and strong hydrogen bonds. Energy decomposition analysis indicated that the electrostatic interaction dominated among the attractive interactions in both complexes.

From the AIM results, one can conclude that the obtained electron density and the Laplacian at the

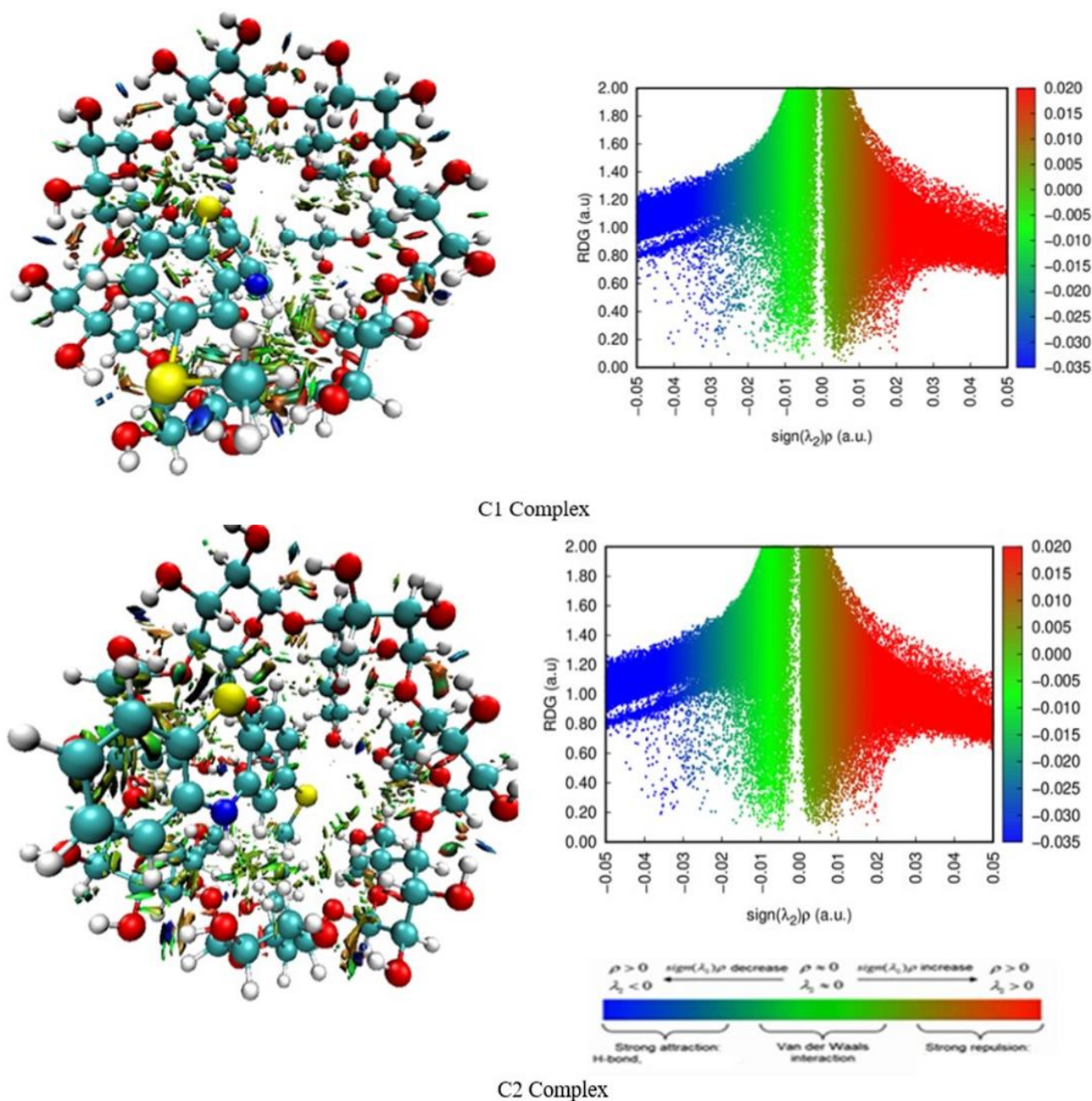


Fig. 13. Plots of RDG(s) versus the electron density multiplied by the sign of the second Hessian eigenvalue ($\text{sign } \lambda_2$) ρ and the corresponding H-bond interaction for both complexes

intermolecular BCPs were all positive for both complexes, showing the non-covalent nature of intermolecular bonding. Finally, the NCI analysis shows that the van der Waals interactions and hydrogen bonds are the driving forces in stabilizing the complexes.

Acknowledgement: The Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research supported the investigation.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

[Supplementary Data File](#)

REFERENCES

1. P. Sua, Z. Chena, W. Wu, *J. Chem. Phys. Lett.*, **635**, 250 (2015).
2. R. F. W. Bader, *J. Chem. Rev.*, **91**, 893 (1991).
3. F. Fuster, S. J Grabowski, *J. Phys. Chem. A*, **115**, 10078 (2011).
4. C. R. Landis, F. Weinhold, *Discovering chemistry with natural bond orbitals*, John Wiley & sons, 2012.
5. T. R. Ragia, K. Sivakumar, *J. Mater. Tod. Proc.*, **14**, 395 (2019).
6. M. Krstic, S. P. Sovilj, S. Grguric-Sipka, I. Radosavljevic Evans, S. Borozan, J. F. Santibanez, J. Kocic, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 3669 (2010)
7. A. Lutka, B. Golda, *Acta Pol. Pharm.*, **63**, 3 (2006).

8. Y. Fu, L. Liu, Q. X. Guo, *J. Phen. Macro. Chem.*, **43**, 223 (2002).
9. M. E. Davis, M. E. Brewster, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **31**, 1023 (2004).
10. L. Wang, J. Yan, L. Li, K. Xu, S. Li, P. Tang, H. Li, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **117**, 453 (2016).
11. T. R. Ragia, K. Sivakumar, *Mater. Tod. Process.*, **14**, 395(2019).
12. S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.*, **132**, 154104 (2010).
13. S. Grimme, *J. Comput. Chem.*, **27**, 1787 (2006).
14. S. Grimme, *J. Wires. Comput. Mol. Sci.*, **1**, 211 (2011).
15. H. Bouchemela, F. Madi, L. Nouar, *J. Inclus. Pheno. Macro. Chem.*, **25**, 247 (2019).
16. S. Himri, I. Lafifi, A. Guendouzi, M. Cheriet, L. Nouar, F. Madi, *J. Mol. Liq.*, **280**, 218 (2019).
17. P. L. Verma, S. P. Gejji, *J. Mol. Liq.*, **293**, 111548 (2019).
18. M. J. Frisch, G. W. Trucks, B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman et al., Gaussian 09, revision A.01, 2013.
19. T. Lu, Chen, F. Multiwfn, *J. Comput. Chem.*, **33**, 580 (2011).
20. W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, *J. Mol. Graph.*, **14**, 33 (1996)
21. ADF2017, SCM, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands, <http://www.scm.com>.
22. K. Fukui, *J. World.Scientific*, **150-170** (1997) (1981-1990).
23. F. De Proft, J. M. Martin, P. Geerlings, *J. Chem. Phys. Lett.*, **256**, 400 (1996).
24. R. R. Contreras, P. Fuentealba, M. Galván, P. Pérez, *J. Chem. Phys. Lett.*, **304**, 405 (1999).
25. R. Arora, U. Issar, R. Kakkar, *J. Comput. Theor. Chem.*, **1138**, 5765 (2018).
26. D. N. Lande, S. A. Bhadane, S. P. Gejji, *J. Phys. Chem., A*, **121**, 1814 (2017).
27. M. Snehalatha, C. Ravikumar, I. H. Joe, N. Sekar, V. S. Jayakumar, *Spectrochim. Acta A*, **72**, 646 (2009).
28. C. James, A. A. Raj, R. Reghunathan, V. S. Jayakumar, I. H. Joe, *J. Spectrosc. J. Raman. Spectrom.*, **37**, 1381 (2006).
29. H. Ghalla, N. Issaouia, F. Bardak, A. Atac, *Computational Materials Science*, **149**, 291 (2018).
30. G. Uccello-Barretta, F. Balzano, G. Sicoli, C. Fríglola, I. Aldana, A. Monge, D. Paolino, S. Guccione, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 447 (2004).
31. T. Ziegler, A. Rauk, *Theor. Chim. Acta* **46**, 1 (1977).
32. N. S. Venkataramanan, A. Suvitha, Y. Kawazoe, *J. Mol. Liq.*, **260**, 1829 (2018).
33. R. F. W. Bader, M. A. Austen, *J. Chem. Phys.*, **107**, 427 (1997).
34. R. F. W. Bader, *Atoms in molecules: A. Quantum theory*, Oxford Univ. Press, 1990, p. 12.
35. S. Gatfaoui, N. Issaoui, T. Roisnel, H. Marouani, *Journal of Molecular Structure*, **1191**, 183 (2019).
36. O. Noureddine, S. Gatfaoui, S. A. Brandan, A. Sagaama, H. Marouani, N. Issaoui, *Journal of Molecular Structure*, **1207**, 127762 (2020).
37. I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 11154 (2000).
38. M. Tahenti, S. Gatfaoui, N. Issaoui, T. Roisnel, H. Marouani, *Journal of Molecular Structure*, (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/>.
39. N. S. Venkataramanan, A. Suvitha, Y. Kawazoe, *J. Mol. Graph. Model.*, **78**, 48 (2017).
40. S. J. Grabowski, W. Andrzej Sokalski, J. Leszczynskin, *Chem. Phys.*, **337**, 68 (2007).
41. E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte, *J. Chem. Phys. Lett.*, **285**, 170 (1998).
42. E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A. J. Cohen, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 6498 (2010).
43. G. Saleh, C. Gatti, L. Lo Presti, J. Contreras-Garcia, *J. Chem.*, **18**, 15523 (2012).