

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université 8 mai 1945 Guelma

Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière



Département de : Sciences de la matière

Thèse de Doctorat 3^{ème} cycle L.M.D

Option : chimie physique et modélisation

**Etude théorique du complexe d'inclusion « ortho-anisidine
/beta-cyclodextrine » par les méthodes quantiques**

Présentée par : DJILANI IMENE

Présentée et soutenue publiquement le: 22 / 05 / 2014 devant le jury composé de:

Président:	D. Khatmi	Pr	Université 8 Mai 1945, Guelma.
Directrice de thèse:	L. Nouar	Pr	Université 8 Mai 1945, Guelma.
Examineurs :	F. Djazi	Pr	Université 20 août 1955, Skikda.
	A. Gheid	Pr	Université Med Chrif Messaadia, Souk Ahras.
	F. Madi	MCA	Université 8 Mai 1945, Guelma.
	C. Bouchelta	MCA	Université 20 août 1955, Skikda.

Année 2014

Dédicaces

A mes très chers : Maman et Papa

Affables, honorables, aimables: vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Vos prières et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Maman, tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Papa, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour toi.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

Ma chère sœur et mon cher frère, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A tous mes oncles et mes tantes, mes cousins et cousines et à tous mes amis(es), Je dédie ce modeste travail.

IMENE

Remerciements

Le temps passe plus vite que l'on imagine, et me voilà presque à la fin de mon parcours de doctorat. Ce temps que j'ai passé au sein de l'équipe du laboratoire de recherche de Chimie Computationnelle et Nanostructures de l'université de Guelma et qui a duré trois ans a été pour moi une expérience d'une valeur immense tant du point de vue scientifique qu'humain, en m'apprenant davantage sur les différentes techniques de la modélisation moléculaire, ainsi que de véritables leçons d'amitié, de soutien et de respect.

*Je remercie vivement Madame **NOUAR LEILA**, ma directrice de thèse. Ses excellentes connaissances des systèmes étudiés, ses aides et toutes nos discussions m'ont beaucoup apportées au niveau scientifique.*

*Je présente mes sincères remerciements à Monsieur **KHATMI DJAMEL EDDINE**, professeur à l'université de Guelma et directeur du laboratoire de recherche de Chimie Computationnelle et Nanostructures, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider ce jury.*

*Bien évidemment, l'étape finale de ces années de travail ne pourra être complétée que suite à l'avis des membres de jury: Messieurs **F. DJAZI** professeur à l'université 20 août 1955 de Skikda, **A. GUEID** professeur à l'université M^{ed} Cherif Messaâdia de Souk Ahras, et Mesdames **F. MADI** maître de conférence« A » à l'université de Guelma , **C. BOUCHELTA** maître de conférence« A » à l'université 20 août 1955 de Skikda, à qui je tiens à exprimer ma reconnaissance pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.*

*Mes vifs et sincères remerciements vont également à **M. Bouhadiba Abdelaziz** docteur à l'université 20 août 1955 et **M^{elle}. Haiahem Sakina** docteur à l'université M^{ed} Cherif Messaâdia de Souk Ahras pour leur aide et pour l'intérêt qu'ils ont donné à ce travail.*

Sommaire

Sommaire

Résumé.....	I
Liste des figures.....	IV
Liste des tableaux.....	VI
Liste des abréviations.....	VII

Introduction générale.....	1
-----------------------------------	----------

Partie A : état de l'art

Chapitre I : Molécules Hôte, invitée et complexes d'inclusion

I.1. Les cyclodextrines (CDs)

I.1.1. Historique des cyclodextrines.....	3
I.1.2. Nomenclature.....	4
I.1.3. Structure des cyclodextrines.....	5
I.1.4. propriétés des cyclodextrines.....	6
I.5 Toxicité des cyclodextrines.....	7
I.6. Utilisations des cyclodextrines	7

I.2. Ortho-ANISIDINE.....	10
----------------------------------	-----------

I.3. Complexes d'inclusion

I.3.1. Introduction.....	11
I.3.2. Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines.....	12
a- L'énergie électrostatique (interactions électrostatiques).....	12
b- Interaction de Van der Waals	12
c- L'interaction hydrophobique.....	13
d- La liaison d'hydrogène	13
e- Relaxation de la contrainte conformationnelle	13
f- L'exclusion des molécules d'eau de la cavité des cyclodextrines.....	14
g- L'interaction par transfert de charge	14
I.3.3. Conséquences de la complexation et applications	15
Références bibliographiques	16

Chapitre II : La modélisation moléculaire

II.1. Introduction	20
II.2. Mécanique moléculaire	21
II.3. Dynamique moléculaire	22
II.4. Méthodes quantiques	
II.4.1. L'équation de Schrödinger.....	22
II.4.2. Approximation Born Oppenheimer.....	23
II.4.3. Méthode de Hückel.....	24
II.4.4. Méthodes de champ auto-cohérent :(Self consistent Field, SCF).....	24
II.4.4.1. Méthodes ab initio.....	25
a. La méthode Hartree-Fock (HF).....	25
b. Limites de la méthode de Hartree-Fock.....	26
II.4.4.2. Méthodes semi-empirique.....	26
II.4.5. Théorie de la fonctionnelle de densité DFT.....	28
II.4.5.1. Densité électronique.....	28
II.4.5.2. Objectif.....	29
II.4.5.3. La fonctionnelle d'échange-corrélation.....	30
II.4.5.4. Approximations en DFT.....	31
a. Approximation locale de la densité (LDA).....	31
b. Approximation du gradient généralisé (GGA).....	31
c. Fonctionnelles hybrides pour le calcul moléculaire.....	32
II.4.5.5. La fonctionnelle B3LYP.....	32
II.4.5.6. La fonctionnelle M05-2X.....	32
II.4.5.7. La fonctionnelle mPW1PW91.....	33
II.4.5.8. La fonctionnelle B3PW91.....	33
II.4.5.9. Bases d'orbitales atomiques.....	33
II.4.6. Orbitales Frontières HOMO-LUMO.....	36
II.4.7. Méthode ONIOM.....	37
II.4.8. Orbitale naturelle de liaison NBO (Natural bond orbital).....	38
II.4.9. Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge (GIAO).....	39
Références bibliographiques.....	41

Partie B : computationnelle
Chapitre III : Calculs, Résultats et Discussions

III.1. Introduction.....	48
III.2. Construction des molécules	48
III.3. La procédure d'inclusion	49
III.4. Résultats et discussions.....	51
III.4.1. Calculs semi-empiriques et de mécanique quantique.....	51
III.4.2. Energies HOMO-LUMO.....	54
III.4.3. Moment dipolaire.....	55
III.4.4. Les descripteurs globaux.....	55
III.4.5. Transfert de charge.....	57
III.4.6. Les énergies "Single point".....	57
III.4.7. Paramètres thermodynamiques.....	59
III.4.8. Structures géométriques.....	60
III.4.9. Calcul ONIOM.....	65
III.4.10. Analyse NBO.....	67
III.4.11. Calcul GIAO / DFT.....	69
III.4.12. Etude de spectroscopie infrarouge.....	70
III.5. Conclusion.....	73
Références bibliographiques.....	74
Conclusion générale.....	77

Annexe

Liste des publications.....	78
-----------------------------	----

Résumé

La formation du complexe d'inclusion de l'ortho-anisidine neutre et cationique (O-AN1, O-AN2) avec la β -cyclodextrine (β -CD) a été étudiée théoriquement en utilisant les méthodes PM6, DFT, HF, ONIM2, NBO, et le déplacement chimique (ppm) de l'O-AN1 et l'O-AN2 libres et de leurs complexes a été calculé par la méthode GIAO en utilisant la base B3LYP/6-31G*.

Dans cette étude nous prenons en compte la stœchiométrie 1:1. La pénétration des deux espèces de l'O-AN dans la cavité de la β -CD peut être faite selon deux orientations A et B. Quand le groupement aromatique est introduit en premier lieu dans la cavité de la β -CD l'orientation est nommée orientation A, et quand il est introduit en dernier c'est l'orientation B.

Les résultats trouvés indiquent que le complexe O-AN2 / β -CD en orientation B est plus favorable que les autres complexes. L'énergie négative des complexes suggère qu'ils sont stables.

Mots clés: Cyclodextrine, ortho-anisidine, complexe d'inclusion, PM6, ONIOM2, NBO, GIAO.

Abstract

Inclusion complex formation of neutral and cationic ortho-anisidine (O-AN1, O-AN2) with β -CD has been studied theoretically using PM6, DFT, HF, ONIOM2, NBO theories and the chemical shifts (ppm) of free and complexed species of O-AN were calculated at B3LYP/6-31G* by (GIAO method).

In this study we took into account only the 1:1 stoichiometry. Penetration of the two species of O-AN in the cavity of the β -CD can be done according two orientations, A and B. In orientation A, the -OCH₃ was introduced firstly however when it was introduced in the last, the orientation is named, B.

The results indicate that the complex of O-AN2 / β -CD with the B orientation is significantly more favorable than in the other orientations. The negative complexing energy calculated suggests that the inclusion complexes are stable.

Keywords: Cyclodextrin, ortho-anisidine, inclusion complex, PM6, ONIOM2, NBO, GIAO.

المخلص

قمنا بدراسة نظرية لمعقدات الإدخال لأرتو أنيزيديين (حيادي (1) و موجب (2)) و β ديكسترين حلقي باستعمال الطرق PM6، DFT، HF، ONIOM، NBO و التحول الكيميائي (جزء من المليون) و ذلك باستعمال الطريقة GIAO قاعدة *B3LYP/6-31G.

في هذه الدراسة نأخذ بالاعتبار النسبة 1:1. احتواء المركب O-AN في حلقة β -CD يتم في اتجاهين. عند إدخال المجموعة الحلقيّة في أول المطاف يسمى اتجاه A و عند إدخالها في الأخير يسمى اتجاه B. النتائج المتحصل عليها تشير إلى أن المعقد O-AN2/ β -CD في الاتجاه B هو الأكثر استقراراً. الطاقة السالبة للمعقدات تدل على أنها مستقرة.

الكلمات الدالة : β ديكسترين حلقي، أرتو أنيزيديين، معقدات الإدخال، PM6، ONIOM2، NBO، GIAO.

Liste des figures

N°	Intitulé de la figure	Page
Chapitre I		
I.1	Structure des CDs.	4
I.2	Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine.	6
I.3	Structure de l'ortho-anisidine (O-AN).	10
I.4	Représentation de la formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée.	11
I.5	Diverses structures de complexes d'inclusion cyclodextrines-invitées.	11
Chapitre II		
II.1	Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.	36
II.2	Décomposition d'un système en deux couches.	37
II.3	Principe du calcul de l'énergie par la méthode ONIOM2.	38
Chapitre III		
III.1	Structure géométrique de la β -CD.	48
III.2	Les structures géométriques de l'O-AN neutre (1) et cationique (2) optimisées par la méthode PM6.	49
III.3	Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion de l'O-AN dans la β -CD.	50
III.4	Variation de l'énergie de complexation au cours du processus d'inclusion de l'O-AN dans la β -CD pour différentes positions (Z), (a) orientation A (b) orientation B calculées par la méthode PM6.	52
III.5	Variation de l'énergie de complexation au cours du processus d'inclusion de l'O-AN dans la β -CD pour différents angles (θ), (a) orientation A (b) orientation B calculées par la méthode PM6.	53
III.6	Les énergies de complexation et la différence d'énergie entre les deux orientations A et B de l'O-AN1/ β -CD et O-AN2/ β -CD obtenues par la méthode B3LYP/6-31G*.	58

III.7	L'énergie de complexation de l'O-AN2/ β -CD (B) calculée par des différentes méthodes.	59
III.8	Structures géométriques de O-AN1/ β -CD A (a), O-AN1/ β -CD B (b), O-AN2/ β -CD A (a') et O-AN2/ β -CD B (b') obtenues par la méthode ONIOM2. Les liaisons hydrogène sont indiquées par des pointillés.	61
III.9	Distance entre les atomes d'oxygène glycosidiques de la β -CD avant et après complexation avec l'O-AN, β -CD (a), O-AN1/ β -CD A (b), O-AN1/ β -CD B (c), O-AN2/ β -CD A (d) et O-AN2/ β -CD B (e).	64
III.10	Représentation de l'énergie de déformation de L'O-AN1 et la β -CD pour les deux orientations du complexe O-AN1/ β -CD	66
III.11	Représentation de l'énergie de déformation de L'O-AN2 et la β -CD pour les deux orientations du complexe O-AN2/ β -CD	67
III.12	déplacements chimiques RMN ^1H (ppm) de O-AN1 et O-AN2 avant et après complexation calculés par la méthode GIAO à B3LYP/6-31G *.	70
III.13	Spectres infrarouges obtenus par la méthode PM6, (a) O-AN, (b) complexe d'inclusion.	71

Liste des tableaux

N°	Titre du Tableau	Page
Chapitre I		
I.1	Caractéristiques physico-chimiques de α -, β - et γ -cyclodextrines.	6
Chapitre III		
III.1	Grandeurs énergétiques et résultats des calculs HOMO-LUMO selon la méthode PM6 pour les complexes d'inclusion O-AN/ β -CD.	54
III.2	Les descripteurs globaux des complexes d'inclusion O-AN/ β -CD calculés par la méthode PM6.	56
III.3	Les Milliken Charges des atomes de O-AN1 et O-AN2, le transfert de charge des orientations A et B calculées par les méthodes PM6 // B3LYP/6-31G *.	57
III.4	Les énergies "Single point" des complexes d'inclusion des deux espèces d'O-AN en β -CD.	58
III.5	Grandeurs thermodynamiques calculées par la méthode PM6 pour les complexes d'inclusion O-AN/ β -CD.	60
III.6	Paramètres géométriques de l'O-AN1 et O-AN2 avant et après inclusion dans la β -CD, longueur de liaison (Å), angle(°) et angle dièdre(°) calculés par les méthodes PM6 // B3LYP/6-31G*.	62
III.7	Quelques distances de la β -CD avant et après complexation avec l'O-AN, calculées par la méthode PM6.	63
III.8	E_{ONIOM2} des complexes O-AN1/ β -CD et O-AN2/ β -CD calculés pour les deux orientations A et B.	65
III.9	Energies de déformation des deux complexes O-AN1/ β -CD et O-AN2/ β -CD pour les orientations calculées par la méthode ONIOM2.	66
III.10	Les orbitales donneuses et acceptrices d'électrons, énergies correspondantes $E^{(2)}$, pour l'orientation B des complexes O-AN1/ β -CD et O-AN2/ β -CD.	68
III.11	Les déplacements chimiques RMN 1H (ppm) de O-AN avant et après complexation calculés par la méthode GIAO à B3LYP/6-31G *.	69
III.12	Fréquence d'absorption des principaux groupements fonctionnels de l'O-AN avant et après complexation.	72

Liste des abréviations

α -CD : Alpha-Cyclodextrine.

β -CD: Beta-Cyclodextrine.

γ -CD: Gamma- Cyclodextrine.

AM1: Austin Model 1.

B3LYP: Becke - 3 paramètres - Lee, Yang, Parr.

BP86: Becke, Perdew1986.

CD: Cyclodextrine.

CGTase: Cyclodextrine Glycosyl Transférase.

CNDO: Complete Neglect of Differential Overlap.

DFT: Density functional Theory (Théorie de la Fonctionnelle de la densité).

GGA: Generalized Gradient Approximation.

GIAO: Gauge-Including Atomic Orbital.

GTO: Gaussian Type Orbital.

HF: Hartree Fock.

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital.

INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlap.

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry

LCAO: Linear Combination of Atomic Orbital.

LDA: Local Density Approximation.

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital.

M05-2X: Minnesota Family of the hybrid functionals of Truhlar and Zhao

MM: Molecular Mechanics.

NBO: Natural bond orbital

NDDO: Neglect of Diatomic Differential Overlap.

NDO: Neglect of Differential Overlap.

MNDO: Modified Neglect of Diatomic Overlap.

O-AN: Ortho-anisidine

ONIOM: Our own N-layer Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics.

PM3: Parameterized Model number 3.

PM6: Parameterized Model number 6.

PW91: Perdew- Wang 1991.

QM: Quantum Mechanics.

SCF: Self Consistent Field.

STO: Slater Type Orbital.

VdW: Van der Waals.

ZDO: Zero Differential Overlap

ZPE: Zero Point Energy.

Introduction générale

Introduction générale

La chimie théorique est une nouvelle discipline qui a vu naître ses premières fondations au début du XX^{ème} siècle avec les premiers postulats de la mécanique quantique. Cependant, ce domaine de la chimie a subi une incroyable expansion vers la fin du XX^{ème} siècle avec le développement d'ordinateurs toujours plus puissants permettant de mettre en pratique les calculs de structures électroniques sur des systèmes étendus. On parle maintenant de chimie théorique moderne ou de chimie computationnelle.

Ces dernières années s'est développé un nouvel outil qu'on appelle la modélisation moléculaire qui constitue une approche scientifique novatrice, originale et permet de travailler dans un grand nombre de disciplines : physique, science des matériaux, domaine des polymères et de la catalyse... mais c'est à l'interface de la chimie (surtout organique) et de la biologie que les développements ont été les plus spectaculaires, permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée.

Aujourd'hui la modélisation est devenue un outil indispensable pour la détermination des structures moléculaires. Elle se base sur des modèles moléculaires théoriques et offre des possibilités d'études extrêmement variées, allant de l'interaction d'une petite molécule avec son récepteur, à la réaction chimique de fixation d'un ligand sur sa cible, ou l'analyse de la flexibilité d'un système biologique... C'est une technique récente en plein essor grâce aux développements informatiques actuels qui permettent de renforcer de façon complémentaire les approches des différentes études menées.

Dans ce travail de thèse, nous avons exploité les capacités de la modélisation moléculaire afin de comprendre les processus de formation des complexes d'inclusion.

Un complexe d'inclusion est une association moléculaire entre une ou plusieurs molécules dont l'une est l'hôte (le récepteur) et l'autre l'invitée (le substrat). La molécule « invitée » est alors encapsulée de façon totale ou partielle, le récepteur jouant le rôle de molécule « hôte ». Les liens entre la molécule hôte et la molécule invitée sont des interactions faibles, ce qui permet une dissociation aisée et douce. Il existe plusieurs types de molécules hôtes permettant de telles associations : on peut citer les éthers couronnes, les clathrates, les intercalates, les zéolithes, les cavitands, les porphyrines, les cryptates, les cyclophanes et les cyclodextrines.

Ces dernières font l'objet de ce travail. Les cyclodextrines (CD) sont des **molécules dites « cages »** car elles comportent au sein de leur structure, une cavité hydrophobe qui leur permet d'emprisonner ou d'encapsuler d'autres molécules pour former des complexes d'inclusion. Ceux-ci ont de multiples applications aussi bien en pharmacie, en agroalimentaire qu'en chimie organique et en chromatographie.

La molécule **invitée** que nous avons étudiée est l'ortho-Anisidine (O-AN) qui est utilisée dans divers domaines tels que la catalyse, la synthèse chimique et les colorants pour papier.... L'O-AN utilisée comme inhibiteur de corrosion pour le stockage en acier.

La formulation et l'application pratique de O-AN sont souvent rendues difficiles en raison de leurs propriétés physico-chimiques néfastes tels que la mauvaise solubilité, l'instabilité, la toxicité.

Pour parer à ces inconvénients, plusieurs laboratoires de recherches se sont intéressés à l'élaboration des techniques de stabilisation de l'O-AN ou à son amélioration. L'étude de formation des complexes de transfert de charge entre ce composé et la molécule hôte comme donneur et accepteur, a permis d'améliorer sa stabilité.

Ce travail a pour but de présenter un aspect fondamental qui vise à analyser au niveau moléculaire les interactions mises en jeu entre les différents acteurs impliqués dans la formation du complexe d'inclusion de l'O-AN avec la β -CD.

Après une **introduction générale**, la thèse sera présentée en deux parties :

- **Partie A : état de l'art.** Elle est théorique et comporte deux (02) chapitres :
 - **Le premier chapitre** donnera tout d'abord un aperçu sur les molécules hôte, invitée et les complexes d'inclusion.
 - **Le deuxième chapitre** sera consacré à la description de la modélisation moléculaire et les différentes méthodes de calculs utilisées.
- **Partie B.** Elle est computationnelle. Là, nous présenterons **le troisième chapitre** des calculs effectués et les résultats obtenus discutés.

Cette thèse se termine par une **conclusion générale**.

Partie A : état de l'art

Chapitre I : Molécules Hôte, invitée et complexes d'inclusion

I.1. Les cyclodextrines (CDs)

I.1.1. Historique des cyclodextrines

En 1891, Villiers [1] isola pour la première fois un groupe d'oligosaccharides non réducteurs provenant de la dégradation enzymatique de l'amidon par une amylase (cyclodextrine glucosyl transférase) produite par différents bacilles dont *Bacillus macerans*. Villiers a isolé 3 g d'une substance cristalline $((C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3H_2O)$ à partir de la digestion d'1 kg d'amidon par une souche de micro-organismes. Villiers met en évidence la présence de deux produits, probablement l' α - et la β -cyclodextrine qui possèdent des particularités physico-chimiques proches de celles de la cellulose, il les baptise donc «cellulosines».

20 ans plus tard, Schradinger [2,3] isole la souche microbienne responsable de la formation de ces « celluloses », qu'il dénomme *Bacillus Macerans*, et décrit le mode de purification et de préparation de ces oligosaccharides. Il met aussi en lumière la capacité de ces dextrines (appellation générale des produits de dégradation de l'amidon) à former des adduits particuliers avec les molécules de diiode. La distinction entre l' α -dextrine et la β -dextrine est due à leur différence quant aux complexes cristallins formés avec l'iode : le complexe de l' α -dextrine est gris-vert alors que celui formé par la β -dextrine est rouge-brun.

C'est en 1932 que Prigsheim [4] et son équipe démontrent que ces produits ont la propriété de former des complexes avec des molécules organiques. D. French, F. Cramer et K. Freudenberg contribuent également amplement à la connaissance des cyclodextrines et à l'élucidation de leur structure durant les années 30-40. Freudenberg et son équipe démontrent que ces oligosaccharides sont constitués d'un enchaînement de « n » unités α -D-glucopyranosidiques, la fraction principale contenant l'alpha et la bêta-cyclodextrine (possédant respectivement 6 et 7 unités). De même le postulat est posé : les cyclodextrines ont la capacité de former des composés d'inclusion [5]. En 1948, cette même équipe découvre la γ -cyclodextrine (constituée de 8 unités glucose) et elle détermine entièrement sa structure [6].

Au début des années 50, les équipes de French et de Cramer étudièrent de façon intensive les productions enzymatiques de cyclodextrines, leurs purifications, et leurs caractérisations physico-chimiques.

Cette propriété des cyclodextrines à former des complexes d'inclusion devint alors le sujet d'études intensives, notamment de l'équipe de Cramer [7].

C'est ainsi que le tout premier brevet concernant l'application des cyclodextrines pour la mise en forme d'un composé à activité biologique a été déposé en 1953 [6]. Dès lors, on observe une recrudescence de l'étude des cyclodextrines, tant du point de vue de leur

fabrication industrielle, que de l'exploitation de leurs propriétés, de leurs modifications chimiques ou bien encore, de leurs domaines d'applications [8-11].

I.1.2. Nomenclature

Les cyclodextrines (CD) sont donc des oligosaccharides cycliques non-réducteurs obtenus industriellement par dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) grâce à une enzyme, «la cyclodextrine glucosyltransférase» (CGTase) d'origine bactérienne. Les trois types de CD les plus rencontrés sont l' α , la β et la γ -CD, qui sont constitués respectivement de 6, 7 et 8 unités D-glucopyranosiques, liées en α -1,4.

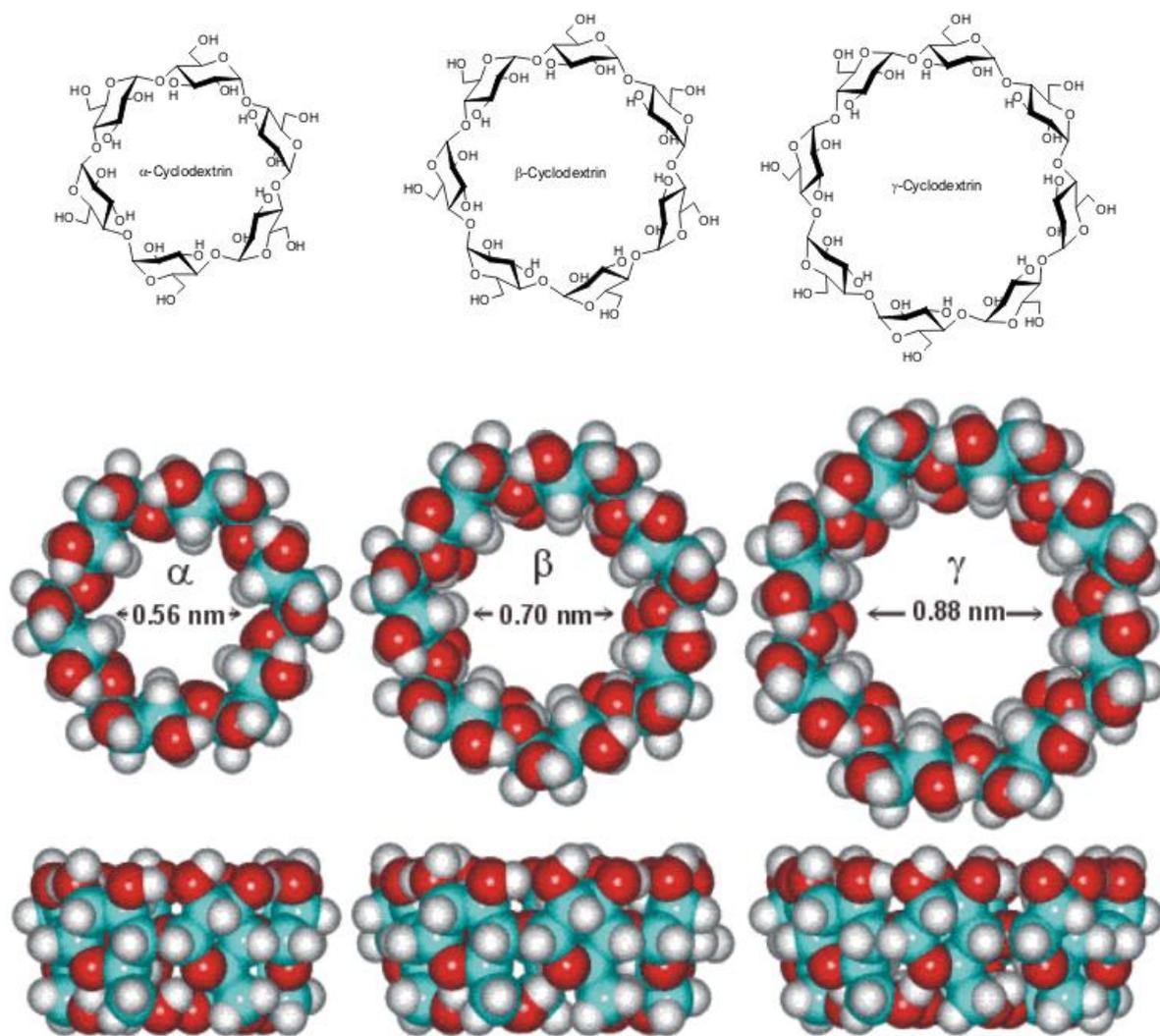


Figure I.1 : Structure des CD.

L'appellation IUPAC de la β -cyclodextrine, est : 5,10,15,20,25,30,35 –heptakis (hydroxyméthyl) -2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29,32,34-tétradécaoxaocyclo

[31.2.2.23,6.28,11.213,16.218,21.223,26.228,31] nonatétracontane-36,37,38,39,40,41, 42,43, 44,45,46,47,48,49- tétradécole. Dans un souci de clarté, on retrouve diverses appellations en littérature : β -dextrine de Schardinger, cyclomaltoheptaose, cycloheptaglucone, cycloheptaamylose, β -CD, ou bien encore C7A pour la β -cyclodextrine. [12]

Dans cette étude le terme β -CD ou β -cyclodextrine sera utilisé.

I.1.3. Structure des cyclodextrines

Les CDs ont une structure tridimensionnelle en forme de cylindre conique (ou en forme de donuts pour les gourmands) dont la paroi est constituée par les unités glucoses, en conformation chaise 4C_1 [13 ,14].

Tous les hydroxyles secondaires (OH-2, OH-3) sont situés sur le grand côté du tronc conique alors que les hydroxyles primaires (OH-6) sont localisés sur le petit côté. La présence de ces groupements hydroxyles sur les deux bords de la couronne confère à la partie extérieure de la CD un caractère hydrophile (surface en contact avec le solvant), tandis que l'intérieur de la cavité, tapissé d'atomes d'hydrogène (H-3, H-5, H-6) et de l'oxygène inter-glycosidique (O-4), est hydrophobe (surface en contact avec la molécule invitée). De plus, les paires d'électrons non liantes des oxygènes inter-glycosidiques sont dirigées vers l'intérieur de la cavité, y produisant une densité électronique élevée et conférant à la cavité un caractère de *Base de Lewis*.

La structure des CDs est stabilisée par une véritable ceinture de liaisons hydrogène interrésidus entre les OH-2 d'une unité glucose et les OH-3 de l'unité voisine. Dans le cas de la β - CD, la ceinture de liaisons hydrogène rend sa structure très rigide et peut se justifier par sa faible solubilité dans l'eau par rapport aux autres CDs. Par contre, elle n'empêche pas la déformation de la cavité de la γ -CD. Cette déformation s'accroît avec les CDs dont le nombre d'unités glucose est supérieur à 8 et agit de façon défavorable sur leurs propriétés d'inclusion.

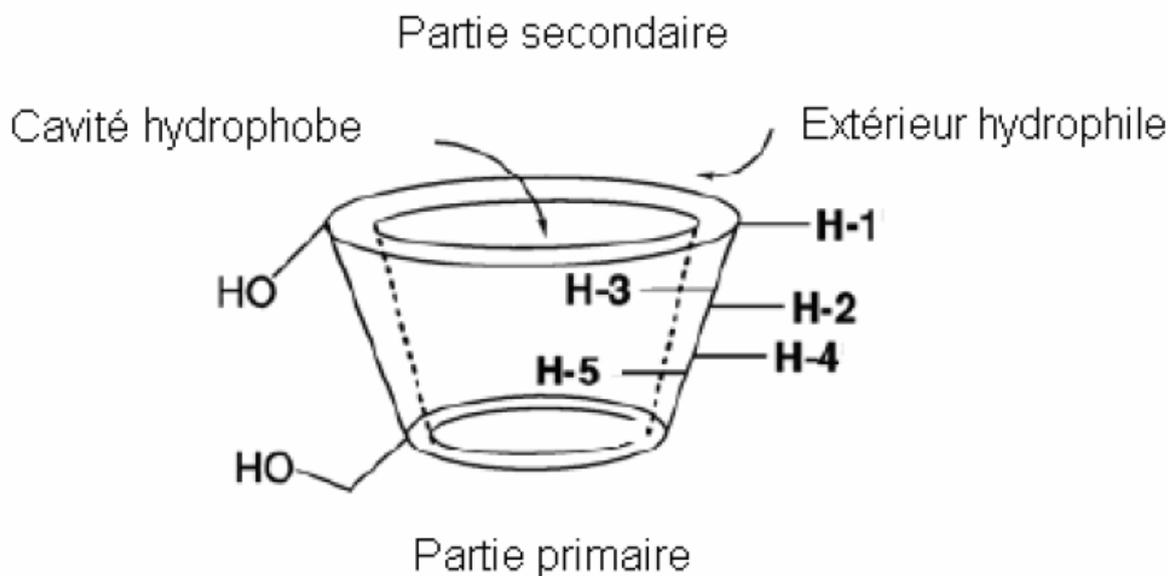


Figure I.2 : Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine.

I.1.4. propriétés des cyclodextrines

Les dimensions des cavités des CDs sont déterminées par leur nombre d'unités glucose (Tableau I-1). Ces structures ont la propriété d'être assez rigides, surtout dans le cas de l' α et de la β -CD, le contraire dans le cas de la γ -CD. La forme cyclique des CDs est en effet stabilisée par un enchaînement de liaisons hydrogène intramoléculaires entre les groupements hydroxyles OH(2) et OH(3) des unités glucose adjacentes.

Tableau I.1 : Caractéristiques physico-chimiques de α -, β - et γ -cyclodextrines [15] :

Propriété	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre d'unités glucose	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse molaire (g/mol)	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau (g/100mL)	14,5	1,85	23,2
Diamètre de la cavité (Å)	4,3 – 5,3	6,0 – 6,5	7,5 – 8,3
Hauteur du tore (Å)	7,9 \pm 0,1	7,9 \pm 0,1	7,9 \pm 0,1
Volume approximatif de la cavité (Å ³)	174	262	427
Nombre de molécules d'eau retenues dans la cavité	6 - 8	12	13
pKa, 25°C	12.332	12.202	12.081

On remarque une faible solubilité de la β -CD en comparaison avec celle de l' α - et de la γ -CD. Cette perte de solubilité, dont les causes n'ont pas été totalement éclaircies, semble due au réseau de liaisons hydrogène particulièrement fort dans le cas de CD à 7 unités [16].

Lors de synthèses de la β -CD modifiées, mono- ou poly-modifications, les solubilités obtenues sont alors largement augmentées par rapport à la CD naturelle, même après greffage de groupements relativement hydrophobes, renforçant l'hypothèse du réseau stabilisant. Dans le cas de l' α -CD, la ceinture de liaisons H est incomplète, l'une des unités est dans une position distordue, il n'y a donc que 4 liaisons formées (au lieu des 6 prévues).

Pour ce qui est des CDs de taille supérieure δ -, ϵ -... elles se présentent sous forme de cylindres non réguliers, effondrés en leur centre, de ce fait, leur cavité est plus petite que celle de la γ -CD [17].

C'est le caractère amphiphile lié à leur structure tridimensionnelle qui donne aux cyclodextrines leur propriété la plus intéressante, celle de former des complexes supramoléculaires en solution aqueuse avec une (des) molécule(s) invitée(s).

1.5 Toxicité des cyclodextrines

Les cyclodextrines naturelles, tout comme l'amidon, sont hydrolysées lentement en unités glucose dans le colon. Cependant, la structure cyclique et l'absence d'extrémité réductrice confèrent à ces dérivés une résistance aux enzymes amylolytiques (amylases salivaire et pancréatique) supérieure à celle des amidons natifs. Elles sont inoffensives lorsqu'elles sont administrées par voie orale car elles ne diffusent quasiment pas au travers des membranes biologiques et ne sont pas absorbées lors du transit intestinal. Par contre, elles se révèlent toxiques (α -, β -CD) par injections intraveineuses ou intramusculaires. En effet, l'administration parentérale de ces CDs présente des effets secondaires hémolytiques liés à la chélation du cholestérol et des acides biliaires [18] et une néphrotoxicité [19].

1.6. Utilisations des cyclodextrines

Les cyclodextrines entrent dans la composition de nombreux produits industriels. Elles peuvent être utilisées dans divers domaines à titre d'exemple :

***En pharmacologie**

Les cyclodextrines sont généralement utilisées comme excipient de formulation dans les médicaments. Elles permettent notamment de transformer des composés liquides en solides (poudres, comprimés) par précipitation des complexes d'inclusion. Les médicaments

sont souvent des molécules hydrophobes, ce qui peut poser des problèmes d'assimilation par voie orale lors de la digestion. La complexation des principes actifs permet de mieux contrôler leur passage dans le circuit sanguin ou la progressivité de leur diffusion. Une autre application est le traitement par voie sub-linguale. La complexation des principes actifs photosensibles ou très réactifs permet souvent de les protéger ou de les stabiliser.

***En agroalimentaire**

L'industrie agroalimentaire se sert communément des cyclodextrines comme exhausteur de goût en permettant un ajout facile de composés gustatifs ou pour fixer des molécules trop volatiles et prolonger par exemple la durée gustative des chewing-gums. Au contraire elles sont aussi utilisées pour enlever certaines molécules indésirables, notamment pour réduire les taux de cholestérols ou de composés amers des plats cuisinés. Les cyclodextrines sont aussi employées pour stabiliser des émulsions comme la mayonnaise ou même les margarines.

***En chimie analytique**

Les cyclodextrines sont de plus en plus utilisées en chimie analytique, notamment en HPLC (Chromatographie en phase Liquide Haute Performance), comme greffe sur la phase stationnaire (silice en général). L'emploi de cyclodextrine permet de changer l'affinité des composés à analyser pour la phase stationnaire, et donc de modifier leur temps de rétention. Les cyclodextrines permettent aussi la séparation d'énantiomères grâce à leurs propriétés de sélecteur chiral.

Une propriété remarquable de cyclodextrines, en complexant certaines molécules photosensibles, exaltent leur capacité de réponse à l'excitation (fluorimétrie).

***La dépollution de l'eau et de l'air**

Les cyclodextrines sont généralement utilisées pour le traitement de l'eau. Elles retiennent beaucoup de pesticides, d'insecticides, de métaux ou de composés organiques toxiques comme des phénols purifiant ainsi l'eau courante.

Elles décontaminent également l'air de composés volatils toxiques voir même cancérigènes comme les PAHs (Polycyclic Aromatic Hydrocarbon).

***Utilisation en métallurgie**

Les CDs sont utilisées pour l'extraction de l'or du minerai brut ou sa récupération dans les éléments électroniques mis au rebut, sans risque de pollution de l'environnement. Ce procédé a été découvert par Zhichang Liu de l'équipe de James Fraser Stoddart qui est l'auteur principal de l'étude publiée le 14 mai 2013 dans la revue Nature Communications [20].

Zhichang Liu a mélangé le contenu de deux tubes à essai : L'un contenant de l'alpha-cyclodextrine, l'autre une solution contenant de l'or, obtenant ainsi de minuscules aiguilles dans le mélange, constituées d'un assemblage de quelques 4.000 nano-fils d'ions d'or, maintenus par des atomes, de l'eau et de la cyclodextrine, triant cet or des autres métaux précieux présents dans le minerai, tels que le palladium ou le platine.

« L'élimination du cyanure de l'industrie aurifère est de la plus haute importance pour l'environnement. Nous avons remplacé ces substances redoutables par un matériau bon marché, biologiquement inoffensif, dérivé de l'amidon » [20].

***Les cosmétiques**

En cosmétique, les cyclodextrines sont utilisées pour protéger les composés actifs de la chaleur, de la lumière, de l'oxydation, de l'hydrolyse, de l'évaporation ou de réactions avec d'autres composés du produit cosmétique.

La cosmétique emploie beaucoup d'émulsions eau/huile, les cyclodextrines servent aussi à augmenter la solubilité des composés dans une crème à base d'eau et ainsi à stabiliser le produit.

I.2. Ortho-ANISIDINE (O-AN)

L'O-AN appartient à la famille des amines aromatiques qui constituent une classe de composés chimiques de grande valeur technique et commerciale. Ces amines aromatiques dérivent d'hydrocarbures de la série aromatique, par remplacement d'au moins d'un atome d'hydrogène par un groupement amino (-NH₂). Un composé comportant un groupement amino libre est appelé amine primaire. On peut donc produire ainsi une gamme très étendue de composés.

L'O-AN est connue sous les noms : 2-Méthoxyaniline, 2-anisidine, l'ortho-aminoanisole, o-méthoxyaniline, 2-méthoxy-1-aminobenzène, 2-methoxyphenylamine. Sa formule moléculaire est C₇H₉NO de masse molaire 123.15g/mol. A la température ambiante, elle existe sous forme de liquide avec une odeur d'amine et dont la couleur va de l'incolore au jaune, rose ou rouge, devient brunâtre à l'exposition à l'air [21]. Avec un point de fusion de -1 à 5° C et dont la densité est de 1,09 g / cm³. La pression de vapeur est de 0,05 mbar à 20° C, mais elle augmente fortement avec la température. L'O-AN est légèrement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol, l'éther diéthylique et acétone, sensible à l'oxydation dans l'air, sensible à la chaleur et également à l'exposition à la lumière. Le monocation de cette amine se forme au niveau du groupement amino dans un pH ≈ 3.0 - 2.5 [22].

L'ortho-Anisidine est utilisée dans divers domaines tels que la catalyse, le traitement de produits chimiques, la synthèse chimique, des colorants pour papier, des pigments et azurants optiques. Elle est utilisée aussi en synthèse électrochimique du matériau polymère [23] pour former des films minces et des matériaux composites [24]. L'O-AN utilisée comme agent réducteur en préparation de nano particules d'or en solution aqueuse [25], comme inhibiteur de corrosion pour le stockage en acier et comme antioxydant pour certaines résines polymercaptan [26].

La formulation et l'application pratique de l'O-AN sont souvent difficiles en raison de ses propriétés physico-chimiques néfastes tels que la mauvaise solubilité, l'instabilité, la toxicité.

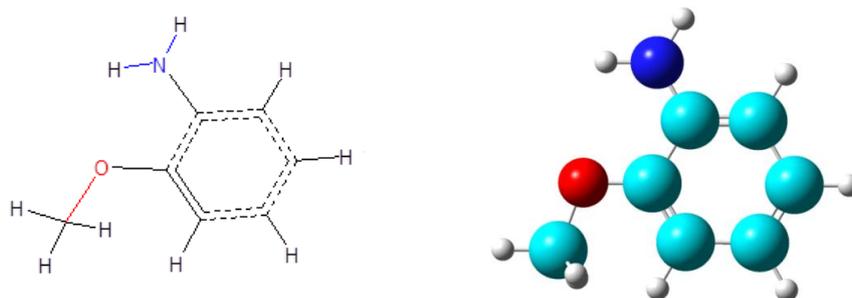


Figure I.3 : Structure de l'ortho-anisidine (O-AN)

I.3. Complexes d'inclusion

I.3.1. Introduction

La caractéristique la plus intéressante des cyclodextrines est certainement leur capacité à former des composés d'inclusion [27]. Les cyclodextrines sont en effet capables d'accueillir dans leur cavité une molécule, dite « invitée » ou « substrat ». L'invitée est maintenue à l'intérieur de la cavité par des forces non covalentes de type interactions hydrophobes, électrostatiques, de Van Der Waals, liaisons hydrogène.

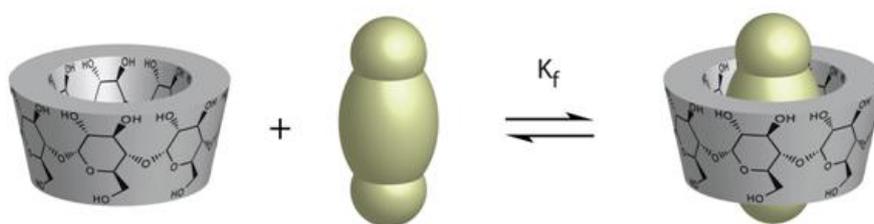


Figure I.4 : Représentation de la formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée.

Selon la nature de la cyclodextrine et de l'invitée, un complexe d'inclusion possède des propriétés propres comme sa stœchiométrie, sa constante d'association et sa structure spatiale.

L'association entre la molécule hôte (CD) et l'invitée (I) est un équilibre chimique. Cette association a lieu entre une ou plusieurs molécules hôtes et invitées. On définit la stœchiométrie d'un complexe d'inclusion par les coefficients stœchiométriques respectifs de la cyclodextrine et de l'invitée en équilibre chimique.

Il existe dans la littérature de nombreux exemples de complexes d'inclusion avec divers arrangements structuraux comme des stœchiométries « hôtes/invitées » 1/1, 2/1, 1/2 et 2/2 représentées sur la figure 5. [28-30]

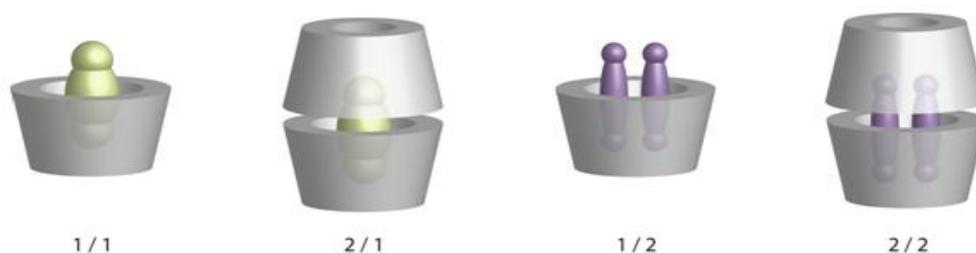


Figure I.5 : Diverses structures de complexes d'inclusion cyclodextrines-invitées.

Le plus fréquent, il s'agit de complexes d'inclusion de type 1:1. En solution, le complexe étant régi par des forces d'interactions faibles, un équilibre s'établit entre les formes dissociées et associées. Cet équilibre thermodynamique s'exprime par une constante d'association K_a . Dans le cas d'une CD et d'une molécule invitée A, on peut écrire les relations suivantes :



$$K_{a(1:1)} = \frac{[CD.A]}{[CD][A]} \quad (\text{I. 2})$$

$[CD.A]$ est la concentration du complexe, $[CD]$ et $[A]$ sont les concentrations de CD et de la molécule invitée seule. Plus $K_{a(1:1)}$ est grand, plus le complexe est stable.

Les complexes d'inclusion peuvent parfois être isolés comme des substances cristallines stables.

I.3.2. Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines

Depuis que les complexes d'inclusion utilisant les cyclodextrines sont connus, les interactions intermoléculaires responsables de la stabilité du complexe ont souvent été discutées et critiquées. En fait, il a été démontré que plusieurs forces intermoléculaires existent simultanément, et la relativité de chacune des forces dépend du substrat et du solvant.

a- L'énergie électrostatique (interactions électrostatiques)

L'énergie électrostatique correspond à l'interaction mutuelle entre des distributions de charge de deux molécules. Elle inclue toutes les forces électrostatiques produites par les charges permanentes, les dipôles, et les grands multi pôles présents dans le système. Les interactions électrostatiques peuvent être divisées en trois types:

- interaction ion-ion
- interaction ion-dipôle
- interaction dipôle-dipôle.

b- Interaction de Van der Waals

Dans le domaine de complexation avec les CDs, l'interaction de Van Der Waals représente soit les forces combinées d'inductions et de dispersions ou seulement la force de dispersion.

La force d'induction ou l'interaction « dipôle induit – dipôle », représente l'interaction induite par un moment dipolaire d'une molécule avec un moment dipolaire permanent d'une

autre molécule. Alors que la force de dispersion ou la force de London-Eisenstz, est obtenue par la synchronisation du mouvement électronique des deux molécules. Ce fait produit un moment dipolaire induit orienté de telle manière qu'il provoque une attraction entre les deux molécules. La présence de ces deux forces dans le processus de complexation est raisonnable.

c- L'interaction hydrophobique

Le rôle de l'interaction hydrophobique dans le domaine de complexation est un problème controversé. Cela n'est pas étrange, car le sujet de l'interaction hydrophobique est aussi controversé [31,32].

Traditionnellement, l'hydrophobicité est considérée comme le résultat de l'augmentation du nombre de molécules d'eau à proximité du soluté non polaire, ce qui provoque souvent une perte importante d'entropie durant l'hydratation.

d- La liaison d'hydrogène

La liaison hydrogène résulte de l'interaction électrostatique entre un atome d'hydrogène (H), lié par covalence à un autre atome électronégatif (O, N, S) (donneur) et un deuxième atome électronégatif possédant une paire d'électrons non partagés (accepteur) (-O-H ... O = C). L'énergie de la liaison hydrogène est environ dix fois supérieure à celle de la force de Van Der Waals. La liaison hydrogène joue un rôle considérable dans la stabilisation des édifices protéiques et des acides nucléiques, dans les échanges de protons. Elle est à l'origine des particularités de la molécule d'eau. Les liaisons d'hydrogène sont souvent intermoléculaires. Elles peuvent être intramoléculaires si la nature des atomes et la géométrie de la molécule le permettent.

Dans la chimie de la CD, l'importance de la liaison d'hydrogène a été bien établie dans la complexation en phase solide. Des structures cristallines des complexes CD ont montré clairement la présence des liaisons d'hydrogène entre les substrats et les hydroxyles de la CD. Les études computationnelles ont également montré l'avantage énergétique dans l'adoption d'une conformation à liaison d'hydrogène dans le complexe.

e- Relaxation de la contrainte conformationnelle

Les calculs ont prouvé que la géométrie de la molécule de la CD dans son état solide ne correspond pas à son niveau d'énergie minimum à l'état gazeux et vraisemblablement en solution aussi [33]. Ce résultat est conforme avec le fait que la conformation des CDs à l'état solide est souvent moins symétrique que celle en solution [34]. Probablement, l'emballage cristallin et la présence de molécules d'eau à l'état solide mènerait à cette disposition.

En 1970, on a supposé que la déformation de la conformation symétrique de la molécule de CD à l'état solide constituait un stock d'énergie, d'où la relaxation durant la complexation, ce

qui a permis de la considérer comme force motrice dans le processus [35,36]. Malheureusement, ce point de vue a été critiqué plus tard.

En effet, le postulat précédent n'est pas approprié dans le cas d'une complexation en solution.

Bien qu'il soit vrai que la CD à l'état solide possède une énergie conformationnelle élevée que celle en solution, la thermodynamique de la complexation en solution n'implique pas l'énergie de la CD à l'état solide. Ainsi, la relaxation de la contrainte conformationnelle n'est pas une force motrice de la complexation en solution.

Cependant, l'idée d'un ajustement induit durant le processus de complexation dérivé du postulat précédent, est en principe correcte [37,38]. Comme il a été montré par des auteurs, les molécules de CDs subissent un changement conformationnel significatif durant la formation du complexe dont le rôle primaire dans la complexation est apparemment d'optimiser des possibilités pour d'autres modes d'interactions. Néanmoins, il a été montré que le mécanisme de l'ajustement induit est un comportement expérimental, et n'est pas une force motrice dans la CD de complexation.

f- L'exclusion des molécules d'eau de la cavité des cyclodextrines

Comme les cavités des CDs sont non polaires, les molécules d'eau à l'intérieur des cavités devraient manquer du complément énergétique dû aux liaisons d'hydrogène stabilisantes disponibles à l'extérieur, dans le volume de la solution aqueuse [39]. De ce fait, les molécules d'eau dans les cavités de la CD ont un niveau d'énergie élevé que celles de la solution aqueuse. Durant la formation des complexes d'inclusion, les molécules d'eau sont renvoyées de la cavité vers l'extérieur. Cela a permis de postuler cette exclusion comme une force motrice menant à la formation des complexes.

g- L'interaction par transfert de charge

L'interaction par transfert de charge est au fait un type d'interaction de Van Der Waals [40, 41]. De même que dans le champ de la chimie de la CD, l'interaction de Van Der Waals est expliquée comme la combinaison des forces d'induction et de dispersion, il apparaît nécessaire de discuter le rôle de l'interaction de transfert de charge séparément. Comme il est connu différemment, la force d'induction dans laquelle la distribution électronique de la molécule impliquée dans l'interaction est tordue dans la molécule elle-même. Dans l'interaction par transfert de charge, les électrons se trouvant sur l'orbitale occupée de plus haute énergie d'une molécule sont transférés sur l'orbitale inoccupée de plus basse énergie de l'autre molécule.

Dans la chimie de CD, l'interaction par transfert de charge a été observée entre le groupe substitué de la CD et les molécules invitées, ou directement entre le squelette de la CD

et le substrat. Cependant, l'implication de l'interaction par transfert de charge comme une force motrice dans la complexation n'a été mentionné que récemment dans l'étude de Liu et al.

I.3.3. Conséquences de la complexation et applications :

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité des CDs constitue une encapsulation moléculaire. Les propriétés physicochimiques de ces molécules voient des modifications, parmi lesquelles, on peut citer [27,42] :

- L'amélioration de la dissolution et de la solubilité du soluté et l'augmentation de sa biodisponibilité (dans le cas de principes actifs).
- La modification de ses propriétés spectrales (déplacements chimiques en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en UV, intensité de la fluorescence, etc.).
- La modification de sa réactivité (en règle générale diminuée). Le soluté bénéficie ainsi d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse et voit sa stabilité s'accroître.
- La diminution de sa diffusion, de sa volatilité et de sa sublimation.

Enfin, les CDs sont très étudiées dans le domaine de la chimie analytique où elles sont employées en tant qu'agents de séparation dans différentes techniques principalement séparatives.

Références bibliographiques

- [1]. Villiers, A. : Sur la fermentation de la fécule par l'action du ferment butyrique. *C. R. Acad. Sci.* 112, (1891) 536.
- [2]. Schardinger, F. *Wien. Klin. Wochschr* 17 (1904) 207.
- [3]. Schardinger, F. *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenkd* 14 (1905) 772-781.
- [4]. Prigsheim, H.: In *Chemistry of the saccharides. McGraw-Hill, New-York* (1932) pp. 280.
- [5]. Freudenberg, K. & Meyer-Delius, M.: Über die Schardinger - Dextrine aus Stärke . *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 71 (1938) 1596-1600.
- [6]. Freudenberg, K., Cramer, F. & Plieninger, H. *Ger Patent* (1953). 895, 769.
- [7]. Cramer, C.: *Einschlussverbindungen, Springer, Berlin.* (1954).
- [8]. Duchêne, D.: *New trends in cyclodextrins derivatives. Edition de santé* (1991).
- [9]. Atwood, J. L., Davies, J. E. D., MacNicol, D. D., Vögtle, F. & Lehn, J., Eds.: *Physical Methods in Supramolecular Chemistry. Comprehensive Supramolecular Chemistry, Oxford: Pergamon, Elsevier science.* 3 (1996) 8.
- [10]. Wenz, G.: *Cyclodextrins as building blocks for supramolecular structures and functional units. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 33 (1994) 803-822.
- [11]. *Chemical Review. Cyclodextrin special issue*, 98 (1998).
- [12] József Szejtli : *Past, present, and future of cyclodextrin research*. Pure Appl. Chem.* 76 (2004) 1825–1845.
- [13]. Saenger W., Jacob J., Gessler K., Steiner T., Hoffmann D., Sanbe H., Koizumi K., Smith SM, Takaha T. : *Structures of the Common Cyclodextrins and Their Larger Analogues-Beyond the Doughnut. Chem Rev.* 5 (1998) 1787-1802.
- [14]. Harata K.: *Structural Aspects of Stereodifferentiation in the Solid State. Chem. Rev.* 98 (1998) 1803-1828.
- [15]. J. Szejtli.: *Cyclodextrins. Cyclodextrin Technology, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht*, 1 (1988) 1-78.

- [16]. K-H. Frömring, J. Szejtli.: Cyclodextrin inclusion complexes. Cyclodextrins in pharmacy, *Kluwer Academic Publisher*. 5 (1994) 45-82.
- [17]. K.B. Lipkowitz.: Applications of Computational Chemistry to the Study of Cyclodextrins. *Chemistry Review*. 98 (1998) 1829-1873
- [18]. M. Zhang, D. C. Rees.: A review of recent applications of cyclodextrins for drug discovery. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 9 (1999) 1697-1717.
- [19]. T. Irie, K. Uekama.: Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III. Toxicological issues and safety evaluation. *J. Pharm. Sci.* 86 (1997) 147–162.
- [20]. Zhichang Liu Marco Frasconi, Juying Lei, Zachary J. Brown, Zhixue Zhu, Dennis Cao, Julien Iehl, Guoliang Liu, Albert C. Fahrenbach, Youssry Y. Botros, Omar K. Farha, Joseph T. Hupp, Chad A. Mirkin ,J. Fraser Stoddart. : Selective isolation of gold facilitated by second-sphere coordination with α -cyclodextrin. *Nature Communications* .4 (2013).
- [21]. National Toxicology Program, Department of Health and Human Services. : *o*-Anisidine and Its Hydrochloride. *Report on Carcinogens*. 12 (2011) 49-50.
- [22]. K. Srinivasan, J. Vaheethabanu, P. Manisankar, T. Stalin.: Study of inclusion complex of β -cyclodextrin and Ortho-Anisidine; photophysical and electrochemical behaviors. *J. Mol. Struct.* 987 (2011) 214-224.
- [23].Sharmila Patil, J. R. Mahajan, M. A. More, P. P. Patil, S. W. Gosavi, S. A. Gangal: Electrochemical polymerization of poly(*o*-anisidine) thin films: effect of synthesis temperature studied by cyclic voltammetry. *Polymer International*. 46 (1998) 99–105.
- [24]. Gengchao Wang, Zhenyu Yang, Xingwei Li, Chunzhong Li : Synthesis of poly(aniline-co-*o*-anisidine)-intercalated graphite oxide composite by delamination/reassembling method. *Carbon*. 43 (2005) 2564–2570.
- [25]. Xinhua Dai, Yiwei Tan, Jian Xu : Formation of Gold Nanoparticles in the Presence of *o*-Anisidine and the Dependence of the Structure of Poly(*o*-anisidine) on Synthetic Conditions. *Langmuir*. 18 (2002) 9010–9016.
- [26]. IARC. : ortho-ANISIDINE. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*.73 (1999) 49-58.

- [27]. E. Martin del Valle : Cyclodextrins and their uses: a review. *Proc. Biochem.* 39 (2004) 1033-1046.
- [28]. Tabushi I., Yamamura K., Fujita K., Kawakubo H.: Specific inclusion catalysis by beta.-cyclodextrin in the one-step preparation of vitamin K1 or K2 analogs. *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 1019-1026.
- [29]. Ueno A., Yoshimura H., Saka R., Osa T.: Photocontrol of binding ability of capped cyclodextrin. *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 2779-2780.
- [30]. Atwood J.L., Barbour L.J., Raston C.L., Sudria I.B.N.: C₆₀ and C₇₀ Compounds in the Pincerlike Jaws of Calix[6]arene. *Angew. Chem., Int. Ed.* 37 (1998) 981-983.
- [31]. Blokzijl W., Engberts J.B.F.N.: Hydrophobic Effects. Opinions and Facts. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 32 (1993) 1545-1579.
- [32]. Finney J.L.: Overview lecture. Hydration processes in biological and macromolecular systems. *Faraday Discuss.* 103(1996) 1-18.
- [33]. Sakurai M., Kitagawa M., Hoshi H., Inoue Y., Chujo R.: CNDO-Electrostatic Potential Maps for α -Cyclodextrin. *Chem. Lett.* 17 (1988) 895-898.
- [34]. Gidley M.J., Bociek S.: ¹³C-C.p.-m.a.s. n.m.r. studies of frozen solutions of (1→4)- α -D-glucans as a probe of the range of conformations of glycosidic linkages: The conformations of cyclomaltohexaose and amylopectin in aqueous solution. *Carbohydr. Res.* 183 (1988) 126-130.
- [35]. Manor P.C., Saenger W.: Topography of cyclodextrin inclusion complexes. III. Crystal and molecular structure of cyclohexaamylose hexahydrate, the water dimer inclusion complex. *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 3630-3639.
- [36]. Hingerty B., Saenger W.: Topography of cyclodextrin inclusion complexes. 8. Crystal and molecular structure of the .alpha.-cyclodextrin-methanol-pentahydrate complex. Disorder in a hydrophobic cage. *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 3357-3365.
- [37]. Black D.R., Parker C.G., Zimmerman S.S., Lee M.L.: Enantioselective binding of α -pinene and of some cyclohexanetriol derivatives by cyclodextrin hosts: A molecular modeling study. *J. Comput. Chem.* 17 (1996) 931-939.

- [38]. Liu Y., You C.C., Han B.H., Li Y.M., Li B., Chen R.T.: Molecular Recognition Study on Supramolecular System (XII)—Molecular Recognition of 4-Substituted Phenols by Cyclodextrins and Binuclear Cu(II) Complexes with Cyclodextrins. *Chem. J. Chin. Univ.* 18 (1997) 1316-1320.
- [39]. Chacko K.K., Saenger W.: Topography of cyclodextrin inclusion complexes. 15. Crystal and molecular structure of the cyclodextrin-7.57 water complex, form III. Four- and six-membered circular hydrogen bonds. *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 1708-1715.
- [40]. Bender C.J.: Theoretical models of charge-transfer complexes. *Chem. Soc. Rev.* 15 (1986) 475-502.
- [41]. Schwartz M.H.: Charge-transfer interactions in cyclophanes. *J. Incl. Phenom.* 9 (1990) 1-35.
- [42]. G. Crini, M. Morcellet, N. Morin. : Quelques applications des complexes d'inclusion cyclodextrine/substrat = Inclusion complexes between cyclodextrin and substrate: a review. *L'actualité chimique*, n° :11 (2001) 18-25.

Chapitre II : La modélisation moléculaire

II.1. Introduction

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire.

La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions.

Elle implique l'utilisation des méthodes de calculs théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique *ab-initio* ou semi-empirique,...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée [1]. Cette technique associée à une représentation infographique des stéréochimies permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer de nouvelles expériences et d'analyser ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées, mais ces deux approches purement théoriques ou expérimentales sont complémentaires.

Le comportement des molécules peut être simulé de façon statique ou dynamique. Cette simulation inclut notamment le comportement et la flexibilité des molécules en solution, les mécanismes réactionnels et interactions mises en jeu dans la catalyse enzymatique, la reconnaissance ou la complexation, la prédiction de propriétés et de fonctionnalités à partir d'analogies de structure.

La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories [2]:

*La mécanique moléculaire.

*La dynamique moléculaire.

*Les méthodes quantiques.

Sous le vocable de modélisation moléculaire, on trouve différentes techniques de visualisation, de manipulation, d'analyse et de calculs des structures moléculaires. Schématiquement, on distingue les techniques de **graphisme moléculaire** permettant de représenter sur un écran la structure 2D ou 3D d'une molécule, de la manipuler (rotation, translation, changement de conformation, superposition, etc.) de façon interactive et de l'analyser (calculs de paramètres géométriques tels que distances, angles, surfaces accessibles, etc.).

Ces structures peuvent être obtenues par construction à partir d'éléments (atomes, groupements, résidus nucléotidiques ou peptidiques) choisis dans une bibliothèque de programme. Dans certains cas, elles sont extraites d'une banque de données dans laquelle sont stockées les structures établies par radiocristallographie (Cambridge Structural Data, Protein Data Bank). Dans d'autres cas, elles sont construites à partir de données expérimentales, c'est-à-dire des résultats de radiocristallographie ou de RMN.

Pour passer du modèle initial au modèle final, il faut franchir plusieurs étapes d'optimisation faisant appel à différentes techniques de calculs de **mécanique moléculaire**, et/ou de **dynamique moléculaire**.

Ces techniques constituent donc un second volet de la modélisation moléculaire. Elles reposent sur l'emploi de différents logiciels permettant de faire des calculs d'énergie, des optimisations, des simulations de mouvements moléculaires à l'aide d'ordinateurs. Les logiciels de modélisation proprement dits sont donc interfacés avec des programmes de calculs [3].

II.2. Mécanique moléculaire

L'une des méthodes empiriques qui utilisent le champ de force moléculaire est la mécanique moléculaire, qui est un outil informatique mis à la disposition du chimiste pour appréhender la structure 3D des molécules et les propriétés physico-chimiques associées. La mécanique moléculaire s'est largement développée pour permettre de déterminer la conformation des molécules, leurs propriétés thermodynamiques et leurs spectres vibrationnels.

C'est une méthode empirique résultant de l'ajustement de résultats expérimentaux sur des fonctions mathématiques simples.

La mécanique moléculaire représente les atomes par des sphères et les liaisons entre les atomes par des ressorts.

Cette théorie présente donc la molécule comme une espèce de modèle moléculaire flexible [4]. Les calculs de la mécanique moléculaire constituent une méthode d'analyse conformationnelle quantitative.

Le but de la mécanique moléculaire est de prédire l'énergie associée à une conformation donnée d'une molécule. Bien que cette énergie n'ait aucun sens physique, les différentes conformations d'une même molécule peuvent être comparées aux propriétés physiques observables expérimentalement [5].

II.3. Dynamique moléculaire

Les premiers pas de la dynamique moléculaire n'ont pu se faire que grâce à l'arrivée des premiers ordinateurs (1957) [6]. Mais les premières simulations réelles ont été faites par Rahman [7], grâce à ses travaux sur la simulation de l'argon liquide en 1964. Cette simulation a été réalisée à un temps de 10^{-11} s. En 1971, il a effectué la simulation de l'eau liquide [8]. La mécanique moléculaire permet de calculer la position des atomes et des molécules dans leurs états énergétiques minima, à 0K c'est à dire sans la moindre vibration ni le moindre mouvement.

La dynamique moléculaire tente à simuler le mouvement des atomes et des molécules. Elle consiste à étudier la trajectoire d'une molécule en appliquant les lois de la mécanique classique Newtonienne et elle permet de simuler les mouvements intramoléculaires que l'on peut visualiser ensuite en temps réel. Ces mouvements correspondent à des vibrations autour d'un minimum d'énergie, ou au passage d'un minimum à un autre minimum [3].

II.4. Méthodes quantiques

II.4.1. L'équation de Schrödinger

Les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique [9] visent à décrire le système étudié par une fonction d'onde qui peut théoriquement être déterminée par résolution de l'équation de Schrödinger [10]. Cette équation relie les états stationnaires d'un système moléculaire et les énergies qui y sont associées à un opérateur Hamiltonien et à leur fonction d'onde.

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

où \hat{H} est l'opérateur Hamiltonien du système défini par

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2 + \hat{V}(\vec{r}, t) \quad (\text{II.2})$$

Le premier terme correspond à l'énergie cinétique, le deuxième au potentiel. Dans notre cas, nous utiliserons l'équation de Schrödinger indépendante du temps (stationnaire) qui, pour un système à N particules et M noyaux, s'écrit sous la forme :

$$\hat{H}\Psi_I(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_M) = E_i\Psi_i(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_M) \quad (\text{II.3})$$

\hat{H} étant l'opérateur Hamiltonien pour le système formé de M noyaux et de N électrons. Les coordonnées \vec{r}_i regroupent les variables d'espace et de spin de l'électron i , les coordonnées \vec{R}_k celles du noyau k . \hat{H} peut se décomposer ainsi :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2}\sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \frac{1}{2}\sum_{k=1}^M \nabla_k^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \frac{Z_k}{r_{ij}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^M \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{k=1}^M \sum_{l>k}^M \frac{Z_k Z_l}{r_{kl}} = \hat{T}_e + \hat{T}_n + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn} \quad (\text{II.4})$$

Les deux premiers termes désignent respectivement l'énergie cinétique des électrons \hat{T}_e et celle des noyaux \hat{T}_n . Les termes restants désignent les énergies potentielles et qui se répartissent en trois sommations : un premier attractif dû à l'interaction électrostatique entre les noyaux et les électrons \hat{V}_{ne} , deux autres répulsifs résultant des interactions coulombiennes entre électron-électron \hat{V}_{ee} et noyau-noyau \hat{V}_{nn} [11].

Devant l'impossibilité de trouver une solution exacte de l'équation (II.4) dans le cas des systèmes polyélectroniques à n corps, il est nécessaire d'utiliser des approches simplificatrices.

II.4.2. Approximation Born Oppenheimer

En 1927, Born et Oppenheimer [12] ont proposé de simplifier la résolution de l'équation (1) en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde Ψ .

De nombreux calculs en physique de la matière sont basés sur cette approximation [13]. Partant du simple constat que les électrons sont beaucoup moins lourds que les noyaux et que leur mouvement est beaucoup plus rapide, une première approximation prend en compte une évolution des électrons dans un potentiel créé par des atomes fixes [12]. La fonction d'onde électronique $\Psi_e(\vec{r}, \vec{R})$ dépend alors explicitement des coordonnées \vec{r} et paramétriquement des coordonnées \vec{R} . La fonction d'onde totale se réduira au produit d'une fonction d'onde électronique par une fonction d'onde nucléaire :

$$\Psi(\vec{r}, \vec{R}) = \Psi_n(\vec{R}) \Psi_e(\vec{r}, \vec{R}) \quad (\text{II.5})$$

L'Hamiltonien de l'équation (4) peut donc se réduire à un Hamiltonien électronique :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \frac{Z_k}{r_{ij}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^M \frac{1}{r_{ij}} = \widehat{T}_e + \widehat{V}_{ne} + \widehat{V}_{ee} \quad (\text{II.6})$$

Les solutions de l'équation de Schrödinger avec \widehat{H}_e sont des fonctions d'ondes électroniques Ψ_e et des énergies électroniques E_e . Comme pour l'hamiltonien, l'énergie totale se répartira en deux, l'énergie électronique et l'énergie nucléaire.

L'approximation de Born-Oppenheimer n'est valable que lorsque les couplages des mouvements électroniques et nucléaires sont négligeables.

La résolution exacte de cette équation n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes mono-électroniques. Pour les systèmes poly électroniques, on fait appel aux méthodes d'approximation, pour la résolution approchée de l'équation de SCHRÖDINGER : [14-16]

II.4.3. Méthode de Hückel

La méthode de Hückel ou méthode d'orbitales moléculaires de Hückel (HMO pour *Hückel molecular orbital method*), proposée par Erich Hückel en 1930, est une méthode de combinaison linéaire d'orbitales atomiques (CLOA) qui sert à déterminer les énergies des orbitales moléculaires des électrons π dans les systèmes d'hydrocarbures conjugués [17-21]. Elle constitue la base théorique de la règle de Hückel. Cette méthode étendue, développée par Roald Hoffmann a été plus tard amplement étendue à des molécules conjuguées contenant des atomes autres que le carbone, dénommés dans ce contexte des hétéroatomes[22].

C'est une méthode qui constitue un excellent outil pédagogique pour l'introduction à la chimie théorique.

II.4.4. Méthodes de champ auto-cohérent :(Self consistent Field, SCF)

Ces méthodes prennent en compte les électrons σ et reposent sur des calculs plus élaborés que ceux de la méthode de Huckel. On distingue deux variantes, suivant la manière dont les termes d'énergie électronique sont calculés [23] :

II.4.4.1. Méthodes ab initio

Elles n'utilisent aucune information empirique, sauf pour les constantes physiques fondamentales, telles que la masse de l'électron, la constante de Planck, la célérité de la lumière, etc. et ne sont donc pas limitées à une classe spécifique de systèmes. En ab initio, on tient compte de tous les électrons de la molécule ou du solide et on vise une solution rigoureuse de l'Hamiltonien.

Les méthodes ab initio se divisent en deux sous familles : les méthodes Hartree -Fock (HF) [24,25], et les méthodes post Hartree-Fock, (post HF) [26]. La plus simple utilisée pour le calcul de structures électroniques est la méthode Hartree-Fock (HF). La principale différence entre ces deux méthodes est que les interactions électroniques sont négligées dans les méthodes HF et réintroduites dans les méthodes post HF. Ces méthodes ne peuvent être appliquées qu'à des systèmes de quelques dizaines d'atomes pour les méthodes HF et d'une dizaine d'atomes seulement pour les méthodes post HF [27].

a. La méthode Hartree-Fock (HF)

Malgré l'approximation de Born Oppenheimer, une solution exacte de l'équation de Schrödinger n'est pas possible pour des systèmes contenant deux (02) électrons ou plus. D'autres approximations sont nécessaires. La théorie de Hartree-Fock (HF) est basée sur le principe variationnel qui postule que si E_1 est l'énergie de l'état fondamental d'un système, la valeur moyenne de l'énergie est supérieure ou égale à E_1 pour toutes les fonctions d'ondes possibles de ce système.

Une solution approximative de l'équation de Schrödinger est alors obtenue en cherchant la fonction d'onde qui minimise la valeur moyenne de l'énergie. Dans le cadre de la théorie de Hartree-Fock, on fait appel à une approximation spécifique aux systèmes multi-électroniques : l'approximation du champ auto-cohérent (SCF). Cette approximation consiste à considérer que chaque électron se déplace dans le champ moyen des autres. En conséquence, la fonction d'onde peut être écrite telle que le produit de fonctions mono-électroniques appelées orbitales moléculaires (OM).

$$\Psi_{el}(\vec{r}) = \Psi_1(\vec{r}_1)\Psi_2(\vec{r}_2) \dots \Psi_n(\vec{r}_n) \quad (\text{II.7})$$

Les fonctions d'ondes mono-électroniques Ψ_i sont les solutions de l'équation :

$$\hat{H}\Psi_i = E_i\Psi_i \quad (\text{II.8})$$

Où \hat{H} joue le rôle d'un hamiltonien monoélectronique effectif (opérateur de Fock) dont la forme est issue de l'application du principe variationnel. Dans le cas d'une molécule à couches électroniques complètes, chaque orbitale est doublement occupée.

b. Limites de la méthode de Hartree-Fock

Si l'on considère que chaque électron se déplace dans un champ moyen créé par les autres, cela revient à négliger les corrélations entre les mouvements des électrons. Cet inconvénient provoque dans la plupart des cas des erreurs non négligeables dans le calcul d'énergie [28].

II.4.4.2. Méthodes semi-empiriques

Dans les méthodes *ab-initio* la quasi totalité du temps de calcul est consommée par les calculs des intégrales, et afin de réduire ce temps de calcul, il est nécessaire de simplifier les équations de Roothann.

La méthode semi empirique est une méthode dans laquelle 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). En général, toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits donnés. Elles sont voisines de celles utilisées pour la paramétrisation.

Les méthodes semi empiriques ne tiennent compte que des électrons de la couche de valence ; les électrons des couches internes sont inclus dans le cœur nucléaire.

Les différentes méthodes semi-empiriques vont se différencier selon l'approximation utilisée. Il existe cependant plusieurs points communs entre toutes ces méthodes :

- Seuls les électrons de valence sont traités de manière explicite dans les calculs (cette approximation se base sur le fait que ce sont les électrons de valence qui interviennent dans les liaisons chimiques et définissent donc les propriétés du système.
- Beaucoup d'intégrales biélectroniques sont négligées (celles à 3 et 4 centres dont la valeur est souvent voisine de zéro)
- Les intégrales restantes sont remplacées par des paramètres empiriques

Concernant ce dernier point, il est à signaler que cette paramétrisation se fait à 2 niveaux :

- Les intégrales biélectroniques à 1 centre sont extraites de spectres atomiques expérimentaux
- Les autres sont paramétrisées de manière à reproduire au mieux des données expérimentales obtenues sur un grand nombre de systèmes

Les deux approximations sur lesquelles sont fondées les méthodes semi-empiriques, portent essentiellement sur l'évaluation des intégrales biélectroniques.

Ainsi, on distingue l'approximation **ZDO** (Zero Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre les paires d'orbitales différentes.

La deuxième approximation nommée **NDDO** (Neglect Diatomic Differential Overlap) dans laquelle les interactions électron-électron sont prises en compte seulement si les orbitales atomiques sont situées sur des atomes différents [3]. Les méthodes les plus utilisées dans cette approximation sont :

* **AM1 (Austin Modèle 1)**

Il s'agit d'une généralisation de l'approximation de la négligence modifiée du recouvrement différentiel diatomique. Des procédés associés sont PM3 et MINDO[29] .

AM1 a été développée par Michael Dewar et ses collègues et publiée en 1985. AM1 est une tentative pour améliorer le modèle MNDO [30] en réduisant la répulsion des atomes à des distances proches de séparation.

La complexité du problème de paramétrage augmentée en AM1 montre que le nombre de paramètres par atome est passé de 7 à MNDO à 13-16 par atome dans AM1.

Les résultats des calculs AM1 sont parfois utilisés comme points de départ pour les paramétrages de champs de force dans la modélisation moléculaire [31].

* **PM3 (Parametric Method 3)**

La méthode a été développée par JJP Stewart et publiée en 1989 [32]. Elle consiste à utiliser une procédure de paramétrisation automatique au cours des calculs.

La méthode PM3 utilise le même formalisme et les équations que ceux de la méthode AM1 . Les seules différences sont:

1- PM3 utilise deux fonctions gaussiennes pour la fonction de répulsion de base, au lieu du nombre variable utilisé par AM1 (elle utilise entre une et quatre gaussiennes par élément),

2- les valeurs numériques des paramètres sont différentes. Les autres différences résident dans la philosophie et la méthodologie utilisées lors du paramétrage: alors que AM1 prend quelques-unes des valeurs de paramètres à partir des mesures spectroscopiques, PM3 les traite comme des valeurs optimisables.

***Méthode PM6 (Parametric Method 6)**

C'est la méthode la plus récente proposée par James J. P. Stewart en 2007 [33], utilisée en chimie quantique, ré-écrite à partir de la base avec un nouveau paramétrage plus précis pour tous les principaux éléments et les métaux de transition. De plus de 9000 composés ont été utilisés pour développer la nouvelle méthode PM6 à partir de PM3 et PM5. Cela se compare à seulement 39 composés utilisés à MNDO, environ 200 composés utilisés à AM1, et d'environ 500 composés utilisés en PM3 [34]. Cette méthode est la plus utilisée pour les complexes d'inclusion [35-37].

II.4.5. Théorie de la fonctionnelle de densité DFT

Au cours des trente dernières années, la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité « DFT » (Density Functional Theory), venant compléter les méthodes HF et Post HF, s'est révélée comme particulièrement performante. Cette approche présente plusieurs avantages qui facilitent son utilisation dans différents domaines, surtout en chimie et sciences des matériaux.

- D'abord, elle inclut dans son formalisme une grande part de la corrélation électronique.
- Elle peut être appliquée à des systèmes aussi différents que les matériaux covalents, ioniques.
- L'aspect mono-électronique permet de donner une interprétation chimique de la fonction d'onde.

Dans le cas des méthodes Hartree-Fock, il s'agissait d'exprimer l'énergie du système en fonction de la fonction d'onde Ψ , alors que dans le cas de la DFT, l'énergie sera une fonctionnelle de la densité électronique ρ du système. Avant de passer aux fondements de la DFT, il nous faut d'abord définir ce qu'est la densité électronique.

II.4.5.1. Densité électronique

Dans les sections précédentes, nous avons défini les électrons comme étant des particules indissociables. Or, en tant que particule isolée, l'électron ne peut pas être localisé : nous parlerons plutôt de sa probabilité de présence dans un élément de volume dr , définissant ainsi la densité électronique ρ . En fait, les électrons sont considérés dans leur ensemble (nuage électronique). La densité électronique localisera les régions de l'espace où les électrons sont les plus probables. Cette probabilité de présence sera définie comme étant l'intégrale multiple du carré de la fonction d'onde.

Il s'agit d'une fonction positive dépendant uniquement des trois coordonnées spatiales (x, y, z). Cette quantité s'annule à l'infini ; intégrée sur l'espace, elle est égale au nombre total d'électrons N :

$$\rho(\mathbf{r} \rightarrow \infty) = 0 \quad (\text{II.9})$$

$$\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N \quad (\text{II.10})$$

Contrairement à la fonction d'onde, la densité électronique est une observable qui peut être mesurée par diffraction X neutronique. De ce fait, la densité électronique est riche d'informations : « La connaissance de la densité électronique est tout ce dont nous avons besoin pour une détermination complète des propriétés moléculaires » (E. Bright Wilson, 1965).

Vu l'importance de la densité électronique, plusieurs tentatives de mise en place d'un formalisme quantique basé sur cette quantité ont été proposées. Citons l'approche de Thomas-Fermi, consistant à exprimer toutes les contributions à l'énergie électronique totale en termes de densité électronique [38,39]. Le système inhomogène est subdivisé en volumes élémentaires d^3r , dans lesquels les électrons ont un comportement d'un gaz homogène de densité constante: un tel gaz est appelé *jellium* [16].

II.4.5.2. Objectif

L'objectif principal de la théorie de la fonctionnelle de la densité est de remplacer la fonction d'onde multiélectronique par la densité électronique en tant que quantité de base pour les calculs. Alors que la fonction d'onde multiélectronique dépend de $3N$ variables (où N est le nombre total de particules du système), la densité est seulement fonction de trois variables ; il s'agit donc d'une quantité plus facile à traiter tant mathématiquement que conceptuellement.

Le principe de la DFT consiste en une reformulation du problème quantique à N corps en un problème monocorps (ou, à la rigueur, bi-corps si l'on considère les problèmes de spin) avec pour paramètre la densité électronique. L'idée centrale de la DFT est que la seule densité électronique de l'état fondamental du système détermine entièrement les valeurs moyennes des observables, comme l'énergie.

La DFT trouve ses origines dans le modèle développé par Llewellyn Thomas et Enrico Fermi à la fin des années 20. Néanmoins il faudra attendre le milieu des années 60 et les

contributions de Pierre Hohenberg, Walter Kohn et Lu Sham pour que soit établi le formalisme théorique sur lequel repose la méthode actuelle.

II.4.5.3. La fonctionnelle d'échange-corrélation

La fonctionnelle de la densité $F[\rho(\mathbf{r})]$ pour le système interactif peut être exprimée par l'expression suivante :

$$F[\rho(\vec{r})] = T_0[\rho(\vec{r})] + E_H[\rho(\vec{r})] + E_{XC}[\rho(\vec{r})] + V_{ext}[\rho(\vec{r})] \quad (\text{II.11})$$

Où : $T_0[\rho(\vec{r})]$ est l'énergie cinétique du gaz d'électrons non interagissants, $E_H[\rho(\vec{r})]$ désigne le terme de Hartree (l'interaction de Coulomb classique entre les électrons, décrite à travers leur densité de charge), $E_{XC}[\rho(\vec{r})]$ est une fonctionnelle additionnelle qui décrit l'interaction interélectronique appelée énergie d'échange-corrélation et $V_{ext}[\rho(\vec{r})]$ inclut l'interaction coulombienne des électrons avec les noyaux et celle des noyaux entre eux.

La fonctionnelle d'échange-corrélation E_{XC} est une grandeur physique dépendante de plusieurs paramètres comme la densité électronique, l'énergie cinétique, etc. Afin d'obtenir une bonne approximation de cette fonction, cette fonctionnelle doit reproduire au mieux les caractéristiques physiques du trou d'échange-corrélation. Elle se base sur les propriétés d'un gaz homogène d'électrons ; la densité électronique et la fonction d'onde sont considérées localement comme constantes. La fonctionnelle d'échange-corrélation s'écrit :

$$E_{XC}[\rho(\mathbf{R})] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{xc}(\mathbf{r}) d^3r \quad (\text{II.12})$$

Où ε_{xc} représente la densité d'énergie d'échange-corrélation par quasi-particule. Elle se répartit en deux termes ε_x et ε_c qui désignent respectivement l'échange et la corrélation. Cette répartition permet d'utiliser l'énergie d'échange proposée par Dirac pour le gaz homogène d'électrons :

$$\varepsilon_{xc}[\rho] = -\frac{3}{4\pi} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \rho^{4/3} \quad (\text{II.13})$$

II.4.5.4. Approximations en DFT

a. Approximation locale de la densité (LDA)

Par le concept de LDA (Local Density Approximation) il est possible d'estimer l'énergie d'échange-corrélation d'un système inhomogène en utilisant les résultats d'un gaz homogène d'électrons de densité égale à la densité locale d'un système inhomogène. L'énergie de corrélation d'un gaz uniforme d'électrons n'est pas déterminée exactement. Cependant, certaines expressions approchées permettent de décrire les densités électroniques faibles ou élevées. Cette approximation considérée localement permet de décrire correctement les systèmes ayant une densité électronique variant faiblement dans l'espace. Par contre, la LDA, présente des inconvénients: certaines grandeurs sont surestimées, telles que les énergies de cohésion, d'autres sont sous-estimées, telles que les longueurs de liaisons. Nous noterons que la LDA traite l'échange localement, alors que la méthode HF le traite sur tout le système ce qui la rend mieux adaptée à ce genre de problème [1].

Cette approche notée LDA (Local Density Approximation) est adéquate pour l'étude de systèmes isotropes et toute une famille de fonctionnelles la propose : Wigner [40], Kohn et Sham [41], Vosko, Wilk et Nusair (VWN) [42] ou encore Perdew et Zunger [43]. Cependant, cette approximation atteint ses limites pour des systèmes où la densité électronique varie fortement et les liaisons à longue portée (liaisons hydrogène) sont présentes [44-46].

b. Approximation du gradient généralisé (GGA) :

Ainsi une amélioration peut donc être apportée sur ce point en utilisant des corrections qui prennent en compte les variations locales de la densité (gradient). Ces approximations sont définies comme semi-locales et sont regroupées sous le nom de GGA (Generalized Gradient Approximation). Les variations semi-locales impliquent à la fois l'échange et la corrélation. L'équation (12) prend alors la forme générale suivante :

$$E_{XC}^{GGA}[\rho(\vec{r})] = \int \varepsilon_{xc}[\rho(\vec{r}), \vec{\nabla}\rho(\vec{r})]\rho(\vec{r})d\vec{r} \quad (\text{II.14})$$

Ces fonctionnelles améliorent dans de nombreux cas les résultats structuraux et énergétiques. Les plus utilisées sont celles proposées par Perdew (P86) [47], Becke (B88) [48], Perdew et Wang (PW86 et PW91) [49-51] et par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) sous sa forme initiale [52] ainsi que sous sa forme modifiée [53]. La fonctionnelle d'échange

corrélation reste la seule approximation liée à la DFT, même si sa qualité s'améliore constamment avec par exemple l'apparition de fonctionnelles non locales [54]. Mais d'autres approximations sont nécessaires pour l'étude de nos systèmes [46].

c. Fonctionnelles hybrides pour le calcul moléculaire

Les fonctionnelles hybrides, quant à elles, reprennent l'énergie d'échange calculée par méthode HF qui peut être calculée de façon exacte contrairement aux fonctionnelles approximatives d'échange disponibles en DFT. Elles reprennent également une partie des énergies d'échange et de corrélation de fonctionnelles LDA et GGA, le tout pondéré par des coefficients bien déterminés [46].

II.4.5.5. La fonctionnelle B3LYP

Par exemple, l'énergie d'échange-corrélation dans le cas de la fonctionnelle hybride B3LYP, constituée de la fonctionnelle B88 de Becke [48] à trois paramètres et de la fonctionnelle de corrélation LYP de Lee, Yang et Parr [55], s'écrit :

$$E_{XC} = (1 - a)E_X^{LSD} + aE_X^{HF} + bE_X^{B88} + cE_C^{LYP} + (1 - c)E_C^{LSD} \quad (\text{II.15})$$

Avec les coefficients égaux à : $a=0,20$, $b=0,72$, $c=0,81$. Dans le cas de la B3LYP* proposée par Reiher, la contribution du terme d'échange 'a' a été diminuée de 0,20 à 0,15 [56].

La fonctionnelle B3LYP est comptée parmi les fonctionnelles hybrides les plus utilisées pour l'étude de systèmes moléculaires [46].

II.4.5.6. La fonctionnelle M05-2X

Cette fonctionnelle a été proposée en 2005 par Truhlar et ses collaborateurs à l'université de Minnesota ('M') et '05' désigne l'année [57]. Elle appartient à la famille des fonctionnelles dites méta-GGA qui, en plus de considérer le gradient de la densité électronique (comme dans les méthodes GGA), font intervenir dans les équations le laplacien (c'est-à-dire la dérivée seconde) de la densité électronique. Ces fonctions permettent un gain de précision dans la détermination des propriétés moléculaires mais posent certains problèmes au niveau de la stabilité numérique. Le « 2X » signifie qu'il y a deux fois plus d'échange de type HF que dans la fonctionnelle M05.

Contrairement à B3LYP, le taux de la contribution HF dans le calcul de l'énergie d'échange est plus élevé (56% contre 20% pour B3LYP).

II.4.5.7. La fonctionnelle mPW1PW91

Cette fonctionnelle utilise un seul paramètre d'échange « Perdew-Wang » modifié par Adamo et Barone, combiné avec la corrélation non-locale fournie par Perdew / Wang 91 [58].

II.4.5.8. La fonctionnelle B3PW91

Cette fonctionnelle utilise la fonctionnelle B88 à trois paramètres avec la corrélation non-locale fournie par Perdew / Wang 91 [51].

II.4.5.9. Bases d'orbitales atomiques

Les orbitales moléculaires obtenues par les méthodes *ab-initio* ou DFT sont exprimées comme des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques (LCAO) [59]. Une orbitale atomique de type 1s, 2s, 2px, 2py peut être représentée mathématiquement par une ou plusieurs fonctions (proches des solutions de l'équation de Schrödinger pour l'atome H). L'ensemble de ces fonctions pour tous les atomes d'une molécule est appelé « base d'orbitales atomiques ». Cette dernière est nommée « base simple zêta » si chaque orbitale atomique d'un atome est représentée par une seule fonction, ou « base double zêta » si elle est représentée par deux fonctions.

Les deux fonctions de base généralement employées sont :

- des fonctions de type Slater (Slater-Type Orbitals ou STO).
- des fonctions gaussiennes (Gaussian-Type Orbitals ou GTO) [60].

1- Les orbitales de type Slater STO [61] qui sont les meilleures OA analytiques, de la forme $Nr^{n-l}e^{-\xi r}$.

Où: n et l correspondent respectivement au nombre quantique principal et angulaire de l'orbitale, N est une constante de normalisation, r est la distance de l'électron au noyau atomique, ξ est l'exponentielle orbitale (exposant de Slater, déterminant la taille de l'orbitale).

Les fonctions de type Slater (STO) présentent une forme analytique simple mais elles ne sont pas utilisées à grande échelle dans les programmes moléculaires. Cela est dû à la complexité du calcul d'intégrales moléculaires sur la base STO.

Les fonctions de type Slater décrivent mieux les orbitales que les fonctions gaussiennes.

L'utilisation des orbitales gaussiennes est cependant beaucoup plus répandue car les calculs sont beaucoup plus faciles avec les fonctions gaussiennes et, de plus, une fonction Slater peut être correctement approximée en faisant une combinaison de fonctions gaussiennes.

2- Les programmes de chimie quantique (Gaussian par exemple), utilisent le second type de base, *fonctions gaussiennes (GTO)* proposées par Boys [62], de la forme $Nr^{n-l}e^{-\alpha r^2}$.

Les gaussiennes sont des fonctions très utilisées en chimie quantique, car le produit de deux gaussiennes centrées sur deux atomes A et B différents peut s'écrire à l'aide d'une seule gaussienne centrée en un point situé sur le segment AB. Le calcul des intégrales biélectroniques en ressort est considérablement simplifié.

Les bases gaussiennes ont, par contre, une assez mauvaise représentation des orbitales atomiques car elles n'ont pas un comportement exact à l'origine (dérivée devant être nulle), et aux grandes distances (décroissance trop rapide avec r). Pour compenser la représentation incomplète des orbitales atomiques des fonctions gaussiennes, on utilise donc des combinaisons linéaires de gaussiennes comme fonctions de base. Ces fonctions sont appelées « fonctions gaussiennes contractées ». Il faut en général utiliser trois fonctions gaussiennes pour que l'ajustement des parties radiales soit satisfaisant [63].

Le choix de la base de calcul permet d'affiner le résultat en fonction des espèces étudiées. Ces bases sont présentées par ordre croissant de niveau de précision.

Base minimale

La base la plus simple est appelée base minimale. Dans cette base, les orbitales de cœur et de valence comprennent le même nombre de gaussiennes. Les bases minimales sont nommées STO-NG, où N est le nombre de gaussiennes par orbitale atomique.

La base la plus utilisée dans cette catégorie est la STO-3G (Slater Type Orbital-3 gaussienne) [64].

Bases de Pople

Pople *et coll.* ont proposé une famille de bases d'orbitales notées N-MLG [65], particulièrement utilisées pour les molécules organiques. Dans ces familles, chaque orbitale de cœur est représentée par une contraction de N gaussiennes. Les orbitales de valence sont

quant à elles représentées par deux contractions, l'une de M gaussiennes représentant les orbitales proches du noyau et l'autre de L gaussiennes représentant les orbitales les plus éloignées du noyau (comme la base 6-31G).

Le fait que les orbitales de valence soient représentées par deux contractions vaut à cette base le nom de double-zêta. Des bases du type N-MLKG ont ensuite été développées (comme la base 6-311G [66]) et portent le nom de bases triple-zêta.

Plus la base utilisée est grande, plus on diminue les erreurs numériques dues à la troncature, mais plus long est le calcul.

Orbitales de polarisation et orbitales diffuses

Prises telles quelles, ces bases ne permettent pas de retrouver des résultats quantitatifs. L'orbitale 1s d'un hydrogène par exemple a une forme sphérique contrainte ; on va chercher à la déformer afin de lui donner une forme ovoïde. Ceci est fait en ajoutant des orbitales dites de *polarisation* à la base considérée [67] : ce sont des orbitales de nombre quantique secondaire supérieur (OA *p* pour l'hydrogène ou OA *d* pour les éléments de la deuxième période). Le premier niveau d'amélioration ajoute ces orbitales de polarisation sur tous les atomes autres que l'hydrogène et se note 6-31G(d) (ou 6-31G*) ; le second niveau (noté 6-31G (d, p) ou 6-31G**) ajoute ces orbitales sur tous les atomes (sur les atomes lourds (première étoile) et sur les hydrogènes (deuxième étoile)).

La base 6-31G est en fait peu utilisée, 6-31G* étant celle de référence car elle reproduit mieux les géométries, en particulier les angles.

Le deuxième type d'augmentation de base est l'introduction d'orbitales *diffuses* [68]: une base qui décrit bien les molécules neutres décrira bien les cations (car on enlève un électron) mais ne décrira pas forcément bien les anions. Les orbitales diffuses ajoutées sont du même type que les orbitales de valence, mais ont une extension spatiale plus grande permettant alors de mieux décrire les anions. Là aussi, deux niveaux d'amélioration sont possibles : avec le premier (noté par +) on ajoute ces orbitales sur les atomes lourds, avec le deuxième (noté par ++) on les ajoute aussi sur les hydrogènes [69].

II.4.6. Orbitales Frontières HOMO-LUMO

Lorsque deux atomes se combinent, deux orbitales atomiques donnent naissance à deux orbitales moléculaires : une orbitale d'énergie inférieure (orbitale liante) et une autre orbitale d'énergie supérieure (orbitale antiliante). Si n_A et n_B sont les nombres des OM de A et B, le calcul des OM revient alors à traiter $n_A n_B$ problème à deux orbitales.

Une première simplification peut être faite en remarquant qu'une interaction à 2 électrons est stabilisante et une interaction à 4 électrons est déstabilisante.

Fukui (prix Nobel 1981) a alors introduit en 1952 une approximation [70] puisque plus les orbitales sont proches, plus leur interaction est forte, on ne considèrera que les interactions correspondantes aux deux paires d'OM occupées et vacantes les plus proches, et on négligera tout le reste.

La plus haute OM occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO) sont appelées par Fukui orbitales frontières car elles séparent les orbitales occupées des orbitales vacantes (figure II.1)

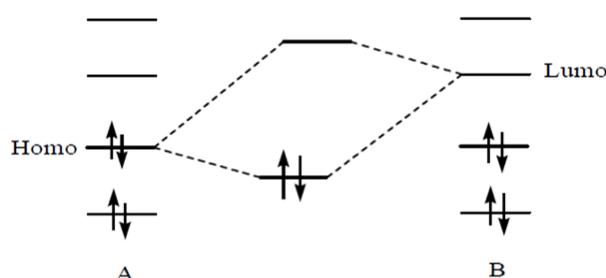


Figure II.1 : Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.

Le problème devient encore plus simple dans le cas d'une réaction à fort caractère ionique. En effet, un réactif nucléophile (ou n'importe quel composé riche en électrons) donne facilement des électrons. Il réagit donc essentiellement par sa HOMO, qui possède une énergie élevée. Inversement, un réactif électrophile (composé pauvre en électrons) tend à recevoir des électrons qu'il ne pourra loger que dans une orbitale vacante.

Un électrophile réagit par conséquent essentiellement par sa LUMO qui a une énergie basse. La stabilisation dépend de l'écart énergétique HOMO-LUMO et du recouvrement entre les orbitales en interaction [5].

II.4.7. Méthode ONIOM

La méthode ONIOM (Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics) [71,72] permet d'étudier des systèmes de grande taille à un niveau de calcul élevé et à un temps de calcul réduit. Elle consiste à découper le système étudié en plusieurs couches, chacune des couches étant traitée à un niveau de calcul différent.

Cette méthode permet donc de décrire de façon précise la partie du système qui présente un intérêt particulier pour l'étude, appelée couche interne ou encore système modèle. C'est une méthode qui permet également de décrire de façon moins précise le reste du système, appelé couche externe ou environnement. La couche interne et la couche externe constituent le système en entier, appelé système réel. La décomposition du système en ces deux couches est illustrée sur la figure II.2.

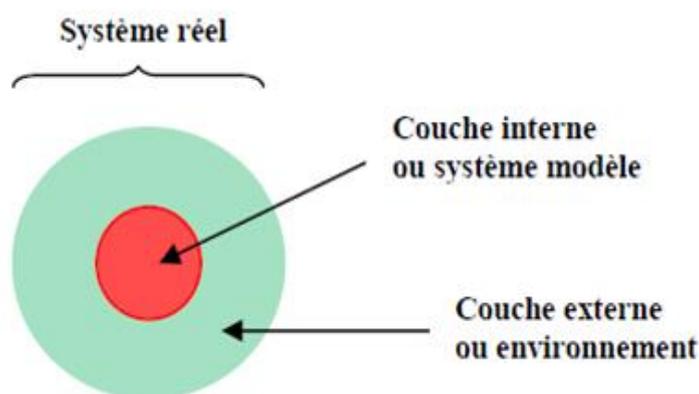


Figure II.2 : Décomposition d'un système en deux couches.

La méthode ONIOM permet d'obtenir l'énergie du système réel à un niveau de calcul élevé, appelé haut niveau, ($E(haut, réel)$) à partir de :

- l'énergie du système réel calculée à un niveau de calcul moins élevé, appelé bas niveau, ($E(bas, réel)$) et de
- l'énergie du système modèle calculée à haut niveau ($E(haut, modèle)$) et à bas niveau ($E(bas, modèle)$).

Le principe du calcul est schématisé sur la figure II.3.

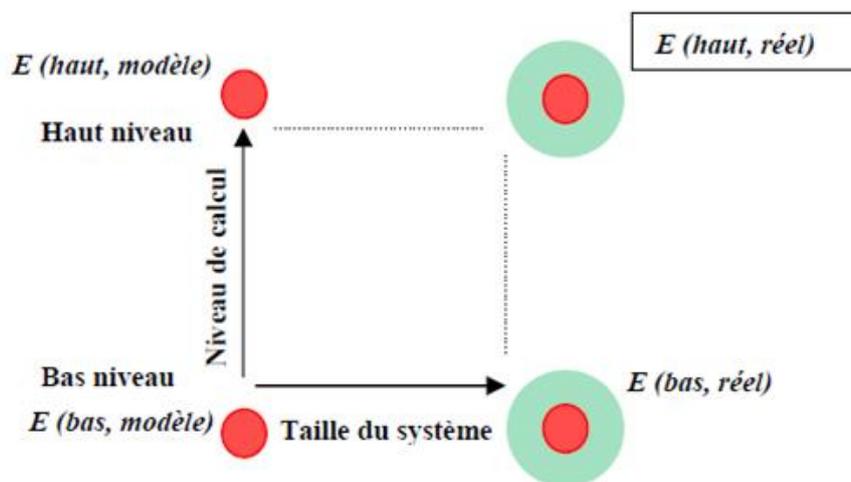


Figure II.3: Principe du calcul de l'énergie par la méthode ONIOM2.

D'après le schéma de la figure II.3, l'énergie du système réel peut donc être calculée au haut niveau selon la formule suivante :

$$E(\text{haut, réel}) = E(\text{bas, réel}) + E(\text{haut, modèle}) - E(\text{bas, modèle}) \quad (\text{II.16})$$

Dans cette méthode, les deux calculs sur le système modèle permettent donc d'obtenir un facteur correctif sur le calcul du système réel effectué à bas niveau. Les deux niveaux de calcul peuvent être très différents, comme par exemple le couple DFT / mécanique moléculaire [64].

Dans notre cas, la méthode utilisée pour traiter le haut niveau est la méthode DFT, avec différentes fonctionnelles et la base 6-31G*, et celle utilisée pour traiter le bas niveau est la semi empirique PM6.

II.4.8. Orbitale naturelle de liaison NBO (Natural bond orbital)

L'idée originale de la NBO est de proposer un découpage de la densité électronique d'un système moléculaire pour décrire la structure électronique de la molécule dans un schéma de type Lewis [73]. Ainsi la densité est décrite sur et entre les atomes avec des doublets de cœur (CR), des doublets non-liants (LP), des doublets de liaison (BD) résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons dans des orbitales hybrides.

La construction des NBO permet de déterminer une énergie E_{Lewis} de la fonction d'onde. La différence entre E et E_{Lewis} permet d'évaluer la qualité du schéma de Lewis proposé. Une analyse perturbative des interactions « donneuses-acceptrices », appelée

“analyse perturbative au second-ordre” est effectuée entre les NBO occupées (donneuses) type de Lewis et les NBO inoccupées (acceptrices), non-Lewis [74]. Elle traduit l’interaction « donneuse-acceptrice ». Elle mesure le transfert d’énergie engendré par la combinaison d’une NBO (i) occupée (donneuse) et une NBO (j) vacante (acceptrice).

L’énergie de stabilisation E liée à la délocalisation de i vers j , est explicitement estimée par l’équation suivante [75]:

$$E(2) = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_i - \epsilon_j} \quad (\text{II.17})$$

Où q_i est l’occupation de l’orbitale donneuse, $F(i,j)$ est l’opérateur de Fock et ϵ_i, ϵ_j sont les énergies des orbitales NBO [76].

II.4.9. Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge (GIAO)

L’usage de simples orbitales atomiques dans le calcul des propriétés moléculaires magnétiques conduit à des résultats différents, selon le système des coordonnées adopté ; ainsi, des calculs menés dépendront explicitement du choix de l’origine des coordonnées des atomes au sein de la molécule. Une telle contrainte est absolument inacceptable, d’où la nécessité de préserver l’invariance de ces propriétés vis-à-vis d’un tel choix. Le cadre théorique du magnétisme moléculaire tient compte de ce fait, et c’est ainsi que plusieurs solutions ont été introduites, parmi lesquelles la méthode des orbitales atomiques invariantes de jauge et qui est la plus souvent utilisée.

Elles furent introduites dès 1937 par London [77] dans le cadre de la théorie des susceptibilités magnétiques. Un peu plus tard, Pople [78,79] en fit usage pour le calcul des déplacements chimiques de RMN. Les premiers calculs magnétiques de type ‘ab initio’ ont été menés par Hameka [80] pour la molécule d’Hydrogène, puis par Zeroka et Hameka [81] sur la base des Orbitales de Type Slater (STO). La dénomination « Gauge Invariant Atomic Orbital » [82] est apparue la première fois en 1959 dans un article de Hameka relatif au calcul de susceptibilités magnétiques ; l’acronyme GIAO fut introduit en 1962 par ce même auteur [82]. La même année, Pople [83] suggéra l’appellation « Gauge-Dependant Atomic Orbital ». Notons qu’en français, on utilise le terme OAIJ (Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge). Dans le cadre du calcul des grandeurs magnétiques (susceptibilités, constantes d’écran ou couplages nucléaires), ces OAIJ s’expriment par :

$$X_v = \varphi_v \cdot \exp\left(-\frac{ie}{\hbar c} \cdot \vec{A}_i \cdot \vec{r}\right) \quad (\text{II.18})$$

Pour chaque orbitale atomique φ_v , centrée au point i et sur lequel règne un potentiel \vec{A}_i . Les résultats obtenus dans un cadre théorique relativiste et non-relativiste seront ainsi indépendants du choix de l'origine des coordonnées moléculaires [84].

Les calculs de RMN sont réalisés avec la méthode GIAO. Avec cette méthode, les déplacements chimiques des protons sont calculés sans prendre compte de la référence du solvant.

Références bibliographiques

- [1]. C. Audouze. : Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique. *Laboratoire de Mathématique, UMR CNRS 8628. Université Paris-Sud.* (2003) 1-8.
- [2]. J. Debord. : Introduction à la modélisation moléculaire. (2004) 37-41.
- [3]. MOSTEFAOUI Larbi. : Contribution à la description et à la compréhension de la solvation des biomolécules. *UNIVERSITE ABOU-BAKR BELKAID DE TLEMCEM.* 2011.
- [4]. N.L.Allinger.: Calculation of Molecular Structure and Energy by Force-field Methods. *Advances in Physical Organic Chemistry.* 13 (1976) 1-82.
- [5]. Abdelmalek Omar.: Etude structurale et électronique par modélisation moléculaire de nouveaux matériaux organiques à base de TTF (TetraThiafulValene). *Univ. Batna.* 2007.
- [6]. B.J. Alder, T. E. Wainwright.: Phase Transition for a Hard Sphere System. *J. Chem. Phys.* 27 (1957) 1208-1209.
- [7]. A. Rahman. : Correlations in the Motion of Atoms in Liquid Argon. *Phys. Rev.* 136 (1964) A 405-411.
- [8]. A. Rahman, F. H. Stillinger.: Molecular Dynamics Study of Liquid Water. *J. Chem. Phys.* 55 (1971) 3336-3359.
- [9]. A.R. Leach.: Quantum Mechanical Models, in *Molecular modelling: Principles and applications. Addison Wesley Longman Ltd.: Harlow.* (1996) 25-130.
- [10]. E. Schrodinger.: Quantisierung als Eigenwertproblem (Erste Mitteilung). *Ann. phys. Leipzig.* 79 (1926) 361.
- [11]. W. Koch, M. C. Holthausen.: *A Chemist's Guide to Density Functional Theory.* Wiley-VCH, (2000) Weinheim, Germany.
- [12]. M. Born, J. R. Oppenheimer. : Zur Quantentheorie der Molekeln. *Ann. Physik.* 389 (1927) 457-484.
- [13]. M. Levy.: Universal variational functionals of electron densities, first-order density matrices, and natural spin-orbitals and solution of the ν -representability problem. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 76 (1979) 6062-6065.

- [14]. J. P. Doucet, J. Weber.: Computer-aided molecular design: Theory and applications, *Academic Press, London, 1st edition.* (1996) 266.
- [15]. I. N. Levine.: *Quantum Chemistry, 5th edition,* (1999) 455.
- [16]. Lara KABALAN.: Approches modélisatrices des propriétés magnétiques, spectroscopiques et de commutation de complexes moléculaires. *UNIVERSITÉ BORDEAUX I.* 2010.
- [17]. E. Hückel.: Quantentheoretische Beiträge zum Benzolproblem. *Zeitschrift für Physik.* 70 (1931) 204-286.
- [18]. E. Hückel. : Quantentheoretische Beiträge zum Benzolproblem *Zeitschrift für Physik.* 72 (1931) 310-337.
- [19]. E. Hückel.: Quantentheoretische Beiträge zum Problem der aromatischen und ungesättigten Verbindungen. III. *Zeitschrift für Physik.* 76 (1932) 628-648.
- [20]. E. Hückel.: Die freien Radikale der organischen Chemie. *Zeitschrift für Physik.* 83 (1933) 632-668.
- [21]. C. A. Coulson, B. O'Leary and R. B. Mallion.: Hückel Theory for Organic Chemists. *Academic Press.* (1978).
- [22]. Andrew Streitwieser.: *Molecular Orbital Theory for Organic Chemists. Ed John Wiley & Sons, New York.* (1961).
- [23]. D. Liotta, *Advances in Molecular Modeling,1, Ed. JAI Press.* (1988).
- [24]. Hartree D.R.. : The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methods. *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 24 (1928) 89-110.
- [25]. Fock, V.: Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems. *Z., Physik.* 61 (1930) 126-148.
- [26]. Moller C., Plesset M.S.: Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. *Phys. Rev.* 46 (1934) 618-622.

- [27]. CHEMELLE Julie-Anne. : Etude par modélisation moléculaire de l'effet allergène des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, tant sur le plan immédiat que retardé. *UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1*. 2010.
- [28]. Catalina david. : Mécanismes de réduction des ponts S-S dans les protéines étudiés par spectroscopie Raman et modélisation moléculaire. *Université de Franche-Comté*. 2009.
- [29]. Bingham, Richard C.; Dewar, Michael JS; Lo, Donald H.: Ground states of molecules. XXV. MINDO/3. Improved version of the MINDO semiempirical SCF-MO method. *American Chemical Society*. 97 (1975) 1285-1293.
- [30]. Dewar Michael JS ; Thiel Walter. : Ground states of molecules. 38. The MNDO method. Approximations and parameters. *American Chemical Society*. 99 (1977) 4899-4907.
- [31]. Dewar Michael JS.; Zoebisch Eve G.; Healy Eamonn F.; Stewart James JP.: Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3902- 3909.
- [32]. Stewart, James JP. : Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method. *J. Comput. Chem.* 10 (1989) 209-220.
- [33]. J. J. P. Stewart.: Optimization of parameters for semiempirical methods V : Modification of NDDO approximations and application to 70 elements . *J. Mol Model.* 13(2007)1173-1213.
- [34]. Youness BENJALAL. : Étude théorique de la nanostructuration d'atomes métalliques en surface Au(111) induite par l'adsorption de molécules organiques. *Université Hassan II Mohammedia*. 2009.
- [35] J. Rezac, J. Fanfrlík, D. Salahub, P. Hobza.: Semiempirical Quantum Chemical PM6 Method Augmented by Dispersion and H-Bonding Correction Terms Reliably Describes Various Types of Noncovalent Complexes. *J. Chem. Theory Comput.* 5, 1749-1760 (2009).
- [36] M.V. Gaspar de Araujo, O.F.L. Macedo, C. da Cunha Nascimento, L.S. Conegero, L.S. Barreto, L.E. Almeida, N. Bezerra da Costa Jr., I.F. Gimenez.: Spectrochim. Study on the interaction of Basic Violet 2 with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 72, 165-170 (2009).

- [37] X. YONG, W. XUEYE, Z. YU.: Theoretical study on interactions of β -cyclodextrin with trans-dichloro (dipyridine) platinum (II). *Journal of Computational and Theoretical Chemistry* 967, 213-218 (2011).
- [38]. E. Fermi.: Un Metodo Statistico per la Determinazione di alcune Prioprietà dell'Atomo. *Rend. Accad. Lincei.* 6 (1927) 602-607.
- [39]. L.H. Thomas.: The calculation of atomic fields. *Proc. Camb. Phil. Soc.* 23(1927)542-548.
- [40]. E. P. Wignier. : Effects of the electron interaction on the energy levels of electrons in metals. *Trans. Faraday Soc.* 34 (1938) 678-685.
- [41]. W. Kohn L.J. Sham.: Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev. A.* 140 (1965) 1133-1138.
- [42]. S.H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair.: Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Can. J. Phys.* 58(1980)1200-1211.
- [43]. J.P. Perdew, A. Zunger. : Self-interaction correction to density-functional approximations for many-electron systems. *Phys. Rev. B.* 23 (1981) 5048-5079.
- [44]. F. Sim, A. St-Amant, I. Papai, D.R. Salahub. : Gaussian density functional calculations on hydrogen-bonded systems. *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 4391-4400.
- [45]. K. Schwarz, E. Nusterer, P. Margl, P.E. Blöchl.: Ab initio molecular dynamics calculations to study catalysis. *Int. J. Quant. Chem.* 61 (1997) 369-380.
- [46]. Thomas GUILLON. : Calculs DFT et propriétés électriques de complexes à transition de spin. *UNIVERSITÉ DE TOULOUSE.* 2007.
- [47]. J. P. Perdew.: Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev. B.* 33 (1986) 8822-24.
- [48]. A. D. Becke.: Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic-behavior. *Phys. Rev. A.* 38 (1988) 3098-100.
- [49]. J.P. Perdew, Y. Wang.: Accurate and simple density functional for the electronic exchange energy: Generalized gradient approximation. *Phys. Rev. B.* 33 (1986) 8800-8802.

- [50]. J.P. Perdew, Y. Wang.: Erratum: Accurate and simple density functional for the electronic exchange energy: Generalized gradient approximation. *Phys. Rev.B.40* (1989)3399.
- [51]. J. P. Perdew: in *Electronic Structure of Solids '91*, Ed. P. Ziesche and H. Eschrig (Akademie Verlag, Berlin, 1991) 11.
- [52]. J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof.: Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.* 77 (1996) 3865-3868.
- [53]. J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof.: "Errata: Generalized gradient approximation made simple." *Phys. Rev. Lett.* 78 (1997) 1396.
- [54]. J. P. Perdew, S. Kurth, A. Zupan, and P. Blaha.: Accurate density functional with correct formal properties: A step beyond the generalized gradient approximation. *Phys. Rev. Lett.* 82 (1999) 2544-2547, 5179-
- [55]. C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr.: Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B.* 37 (1988) 785-89.
- [56]. M. Reiher.: Theoretical Study of the Fe (phen)₂(NCS)₂ Spin-Crossover Complex with Reparametrized Density Functionals. *Inorg. Chem.* 41 (2002) 6928-6935.
- [57]. Y. Zhao, N. E. Schultz, and D. G. Truhlar: Exchange-correlation functional with broad accuracy for metallic and nonmetallic compounds, kinetics, and noncovalent interactions. *J. Chem. Phys.* 123 (2005) 161103.
- [58]. C. Adamo and V. Barone.: Exchange functionals with improved long-range behavior and adiabatic connection methods without adjustable parameters: The mPW and mPW1PW models. *J. Chem. Phys.* 108 (1998) 664-675.
- [59]. Mulliken R.S.: Electronic Population Analysis on LCAO–MO Molecular Wave Functions. I. *J. Chem. Phys.* 23 (1955) 1833-1846.
- [60]. Noura Metri.: Elaboration de molécules π -conjuguées à base de triphénylamine pour la réalisation de dispositifs photovoltaïques hybrides sensibilisés. *Université de Cergy-Pontoise.* 2011.
- [61]. J. C. Slater.: *Atomic Shielding Constants.* *Phys. Rev.* 36 (1930) 57–64.

- [62]. Boys, S. F.: Electronic Wave Functions. I. A General Method of Calculation for the Stationary States of Any Molecular System. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 200 (1950) 542–554
- [63]. CHARIF Imad Eddine. : Elaboration des corrélations quantitatives structure-acidité des acides carbonés. Etude théorique des effets de solvants sur les EQUILIBRES CETO-ENOLIQUES des composés β -DICARBONYLES cycliques et de leurs analogues à chaînes ouvertes. *UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD DE TLEMCEEN*. 2012.
- [64]. Béatrice Boulet. : Extraction sélective des actinides par les calixarènes. Application à l'analyse radiotoxicologique. *UNIVERSITE PARIS 6*. 2005.
- [65]. Warren J. Hehre, Robert F. Stewart, John A. Pople. : Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. I. Use of Gaussian Expansions of Slater-Type Atomic Orbitals. *J. Chem. Phys.* 51 (1969) 2657–2664.
- [66]. Raghavachari Krishnan, J. Stephen Binkley, Rolf Seeger et John A. Pople. : Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. *J. Chem. Phys.* 72 (1980) 650–654.
- [67]. Praveen C. Hariharan et John A. Pople. : The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. *Theor. Chim. Act.* 28 (1973) 213–222.
- [68]. Jayaraman Chandrasekhar, Juan G. Andrade et Paul von Ragué Schleyer.: Efficient and accurate calculation of anion proton affinities. *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 5609–5612.
- [69]. Nicolas CHERON. : Approche théorique de la réactivité des isonitriles en chimie organique. *Université de Lyon*. 2011.
- [70]. K.Fukui. : A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. *J. Chem. Phys.* 20 (1952) 722-725.
- [71]. K. Morokuma.: ONIOM and its applications to material chemistry and catalyses. *Bull. Korean Chem. Soc.* 24 (2003) 797-801
- [72]. M. Svensson, S. Humbel, K. Morokuma. : Energetics using the single point IMOMO (integrated molecular orbital + molecular orbital) calculations: Choices of computational levels and model system. *J. Chem. Phys.* 105 (1996) 3654-3661

- [73]. G. Lewis.: The atom and the molecule. *J. Am. Chem. Soc.* 38 (1916) 762-785.
- [74]. A. E. Reed, L. A. Curtiss, et F. Weinhold.: Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chem. Rev.* 88 (1988) 899–926.
- [75]. Mirabdullah S. Sadjadi , Babak Sadeghi, K. Zare.: Natural bond orbital (NBO) population analysis of cyclic thionylphosphazenes, [NSOX (NPCl₂)₂]; X = F (1), X = Cl (2). *THEOCHEM.* 817 (2007) 27–33.
- [76]. Maxime MERCY. : Coordination et Réactivité des ligands Bifonctionnels, une étude théorique. *UNIVERSITÉ DE TOULOUSE.* 2010.
- [77]. F. London. : Théorie quantique des courants interatomiques dans les combinaisons aromatiques. *J. Phys., Radium.* 8 (1937) 397–409.
- [78]. J. A. Pople.: The theory of chemical shifts in nuclear magnetic resonance. I. Induced current densities. *Proc. R. Soc., London.* 239 (1957) 541–549.
- [79]. J. A. Pople.: The theory of chemical shifts in nuclear magnetic resonance. II. Interpretation of proton shifts. *Proc. R. Soc., London.* 239 (1957) 550–556.
- [80]. H. F. Hameka.: On the nuclear magnetic shielding in the hydrogen molecule. *Mol. Phys.* 1 (1958)203–215.
- [81]. D. Zeroka, H. F. Hameka.: Calculation of magnetic shielding constants of diatomic molecules. I. General theory. *J. Chem. Phys.* 45 (1966) 300–311.
- [82]. H. F. Hameka.: Theory of magnetic properties of molecules with particular emphasis on the hydrogen molecule. *Rev. Mod. Phys.* 34 (1962) 87–101
- [83]. J. A. Pople. : Nuclear magnetic resonance in diamagnetic materials. The theory of chemical shifts. *Discuss. Faraday Soc.* 34 (1962) 7–14.
- [84]. Djebli Yacine.: Calculs des propriétés magnétiques de nouveaux composés à base de Platine. *UNIVERSITE MENTOURI DE CONSTANTINE.* 2008.

Partie B : computationnelle

Chapitre III : Calculs, Résultats et Discussions

III.1. Introduction

Dans une étude expérimentale, K. Srinivasan et al [1] ont proposé un modèle d'inclusion du complexe ortho-anisidine / β -cyclodextrine (O-AN/ β -CD). Selon cette étude, ils confirment la formation du complexe d'inclusion avec une stœchiométrie 1:1.

Nous proposons donc, d'envisager une étude théorique du complexe O-AN/ β -CD pour les deux espèces : neutre (O-AN1) et cationique (O-AN2) de l'O-AN en utilisant un ensemble de méthodes de calculs computationnels spécifiquement pour déterminer sa structure géométrique optimale et la nature des interactions intermoléculaires entre les molécules hôte et invitée. Ces méthodes sont également utilisées pour décrire les changements subis par l'O-AN suite de la complexation, ainsi que quelques propriétés électroniques et thermodynamiques.

III.2. Construction des molécules

Les deux structures initiales de l'O-AN ont été construites en utilisant l'interface graphique du logiciel hyperchem [2], le programme assigne des données standards à la structure dessinée (angle, longueur,...), et la transforme en une molécule à trois dimensions.

Quant à la structure de la β -Cyclodextrine, elle a été extraite du logiciel ChemOffice 3D Ultra (version 6, Cambridge Software) [3], en se basant sur les différentes données cristallographiques fournies par les auteurs.

L'O-AN et la β -Cyclodextrine ont été optimisées avec la méthode semi empirique PM6 [4-6] (Figures III.1 et III.2).

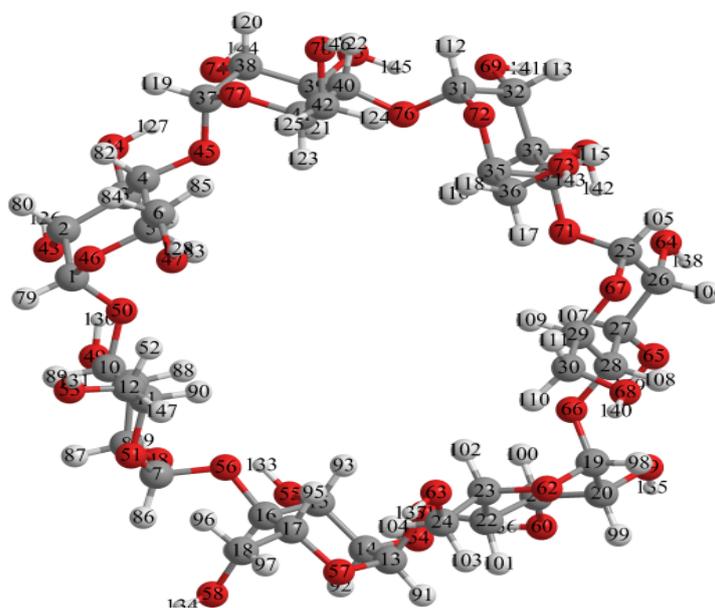


Figure III.1 : Structure géométrique de la β -CD.

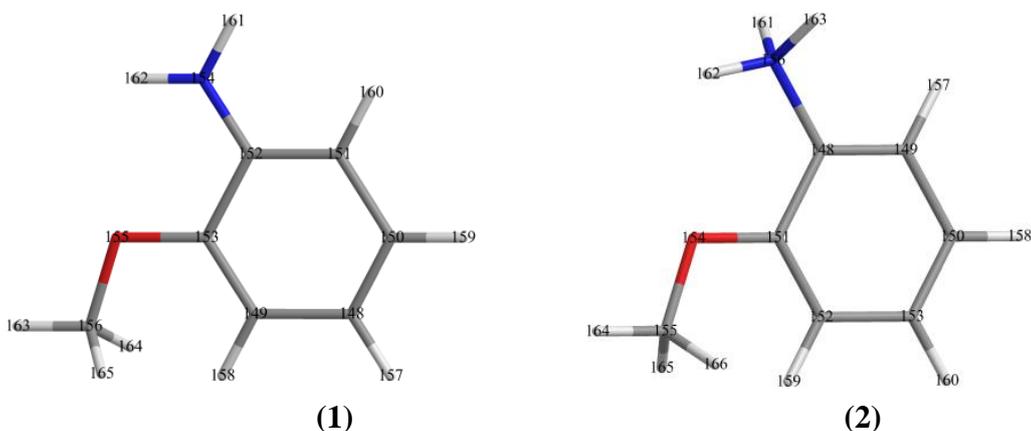


Figure III.2 : Les structures géométriques de l'O-AN neutre (1) et cationique (2) optimisées par la méthode PM6.

Tous les calculs ont été effectués en utilisant le logiciel Gaussian 09W [7].

III.3. La procédure d'inclusion

La modélisation a été réalisée par inclusion de la structure optimisée de la molécule invitée dans la cavité de la β -CD.

Les atomes d'oxygène glucosidiques de la β -cyclodextrine sont placés sur le plan XY et leur centre a été défini comme le centre du système de coordination, Les hydroxyles secondaires sont orientés vers la direction positive de l'axe Z, puis l'invitée a été placée sur l'axe Z [8]. La molécule de la β -cyclodextrine a été maintenue dans une position fixe tandis que la molécule invitée se translate de la face large vers la face étroite de la β -CD selon l'axe Z.

Deux modèles d'inclusion ont été pris en compte (Figure III.3). L'orientation A dans laquelle le groupement aromatique est orienté vers les hydroxyles secondaires de la β -CD et l'orientation B, dans laquelle le groupement méthoxy (O-CH₃) est orienté vers les hydroxyles secondaires de la β -CD.

La molécule invitée a été autorisée à s'approcher de l'ouverture large de la β -CD à une distance de 10 Å qui sépare le plan équatorial de la β -CD et l'atome de référence (C*) de la molécule O-AN (Figure III.3.). Le processus d'inclusion est alors achevé le long de l'axe Z à -10 Å avec un pas de 1Å.

Pour chaque étape, la géométrie du complexe a été entièrement optimisée par la méthode semi empirique PM6.

Une fois que le minimum d'énergie a été déterminé pour chaque orientation, l'O-AN subit des rotations autour de l'axe OZ par angle de 30° de 0° à 360° afin de trouver une

structure encore plus stable du complexe. Le système a été ré-optimisé à chaque position, sans imposer aucune restriction.

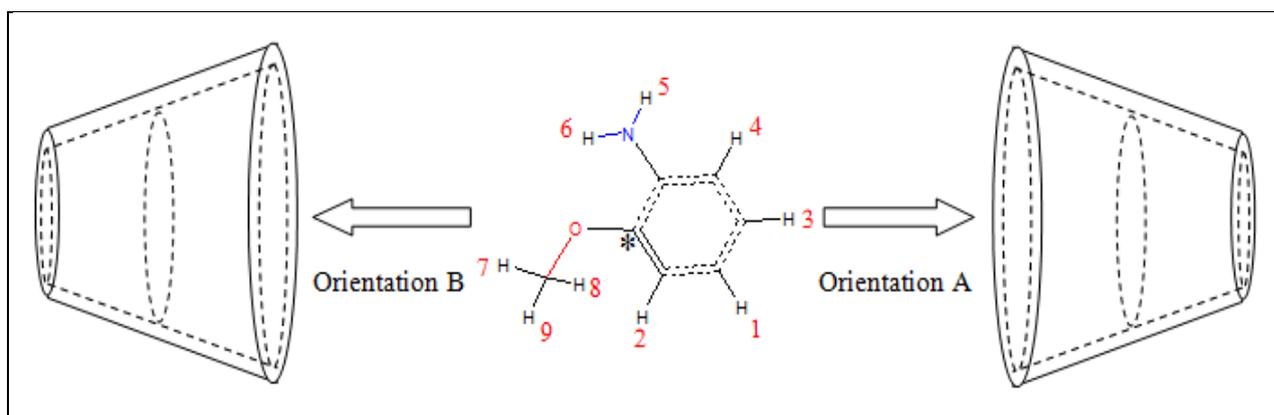


Figure III.3 : Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion de l'O-AN dans la β -CD.

Lors de cette thèse nous avons utilisé différentes formules permettant de caractériser les complexes d'inclusion.

Afin de quantifier l'interaction entre l'hôte et l'invitée des géométries optimisées, nous avons évalué les énergies de complexation ($E_{\text{complexation}}$ ou ΔE) en utilisant la formule suivante [9,10] :

$$\Delta E = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{O-AN libre}} + E_{\beta\text{-CD libre}}) \quad (\text{III.1})$$

Où E_{complexe} , $E_{\beta\text{-CD libre}}$ et $E_{\text{O-AN libre}}$ représentent respectivement l'énergie totale du complexe, l'énergie d'optimisation de la β -CD libre et l'énergie d'optimisation de l'O-AN libre. La grandeur de la variation d'énergie serait une mesure de la force motrice vers la complexation. Ces énergies de complexation déterminent tous les minimums locaux (à chaque point), il sera donc, possible de localiser le minimum global.

On note que l'utilisation de ces minimums locaux permet à la fois de tracer les courbes, des énergies des complexes en fonction de la distance et celle des énergies de complexation en fonction des angles.

L'énergie de déformation pour chaque composant (la molécule hôte ou la molécule invitée) tout au long de la formation du complexe, est définie comme la différence entre

l'énergie du composant totalement optimisé par rapport à son énergie dans le complexe Eq. (III.2) [11]

$$E_{\text{déformation}}(\text{composant}) = E[\text{composant}]_{\text{sp}}^{\text{opt}} - E[\text{composant}]_{\text{opt}} \quad (\text{III.2})$$

Pour une meilleure compréhension de la reconnaissance moléculaire, les géométries d'équilibres des deux complexes O-AN / β -CD ont été également complètement optimisées en utilisant la méthode ONIOM2.

Son énergie totale est donnée par :

$$E_{\text{ONIOM}} = E(\text{high; model}) + E(\text{low; real}) - E(\text{low; model}) \quad (\text{III.3})$$

Dans la terminologie de Morokuma et ses collègues [8], le système complet est appelé 'real'. Il est traité à un niveau inférieur de la théorie. La couche interne se nomme "model". Elle est traitée à la fois au niveau de théorie supérieur et inférieur.

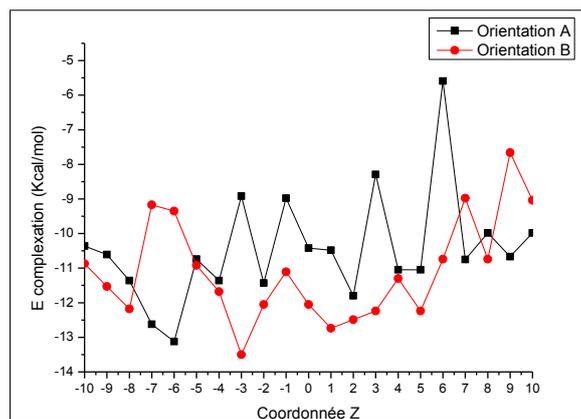
Où $E(\text{High ; model})$ est l'énergie de la couche interne (O-AN) au niveau de théorie élevé, $E(\text{low, real})$ est l'énergie du système réel au bas niveau de théorie (le complexe) et $E(\text{low, model})$ est l'énergie du système "modèle" (O-AN) au bas niveau de théorie, la β -CD représente la couche externe.

III.4. Résultats et discussions

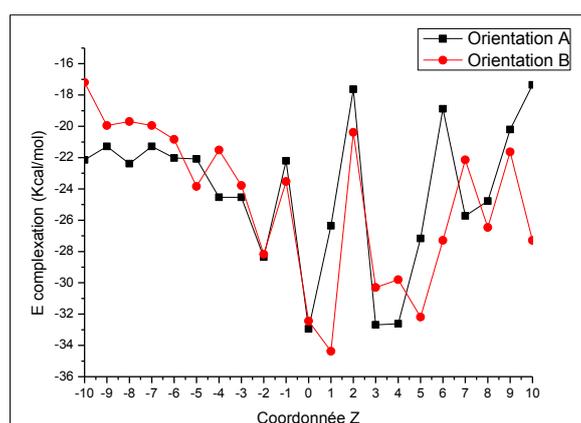
III.4.1. Calculs semi-empiriques et de mécanique quantique

Dans cette étude, nous avons considéré seulement les complexes d'inclusion de stœchiométrie 1:1 formés entre une molécule de la β -CD et une molécule de O-AN abrégée O-AN1/ β -CD (A), (O-AN1/ β -CD B), O-AN2/ β -CD (A) et O-AN2/ β -CD (B), (1 et 2 représentent respectivement les espèces : neutre et cationique de l'O-AN).

Nous avons adapté la méthode PM6 pour rechercher des structures de plus basse énergie. Différents minima ont été localisés pour l'ensemble du système. La représentation graphique des changements énergétiques impliqués au cours du processus d'inclusion aux différentes positions Z pour les deux orientations est illustrée dans la figure III.4.



(a)

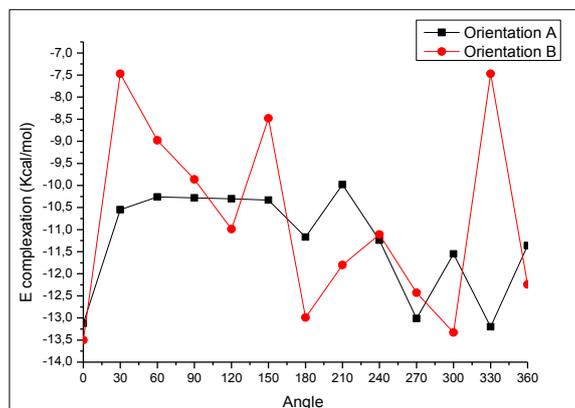


(b)

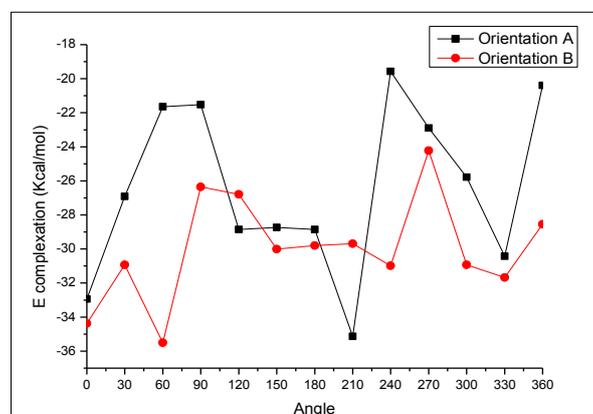
Figure III.4 : Variation de l'énergie de complexation au cours du processus d'inclusion de l'O-AN dans la β -CD pour différentes positions (Z), (a) espèce neutre et (b) espèce cationique de l'O-AN calculées par la méthode PM6.

Les valeurs des énergies de complexation calculées ($E_{\text{complexation}}$) sont négatives, cela démontre clairement que la β -CD peut former des complexes stables avec l'O-AN. La première remarque est que toutes les énergies de complexation sont négatives. Elles montrent que le processus d'inclusion de l'O-AN en β -CD est thermodynamiquement favorable. Deuxièmement, les courbes montrent plusieurs minima locaux, où l'énergie minimale la plus basse est située à la valeur Z égale à -6 \AA et 0 \AA respectivement pour les espèces neutre et cationique de l'O-AN pour l'orientation A. Le minimum d'énergie pour l'orientation B est situé à des valeurs Z de -3 \AA et 1 \AA respectivement pour les espèces neutre et cationique de l'O-AN.

L'O-AN du minimum d'énergie obtenu pour chaque orientation, subit une rotation autour de l'axe OZ par un angle θ de 30° et le système sera ré-optimisé à chaque position. Les changements d'énergie obtenus lors du processus de rotation sont illustrés dans la figure 5.



(a)



(b)

Figure III.5 : Variation de l'énergie de complexation au cours du processus d'inclusion de l'O-AN dans la β -CD pour différents angles (θ), (a) espèce neutre et (b) espèce cationique de l'O-AN calculées par la méthode PM6.

Selon cette figure Nous pouvons remarquer que l'énergie la plus faible est obtenue lorsque θ est égal à 330° et 210° respectivement pour les espèces neutre et cationique de l'O-AN pour l'orientation A. Par contre pour l'orientation B l'énergie la plus faible est située à 0° et 60° respectivement pour les espèces neutre et cationique de l'O-AN.

Les énergies HOMO, LUMO et moment dipolaire de la molécule invitée (O-AN1, O-AN2), le β -CD et leurs complexes les plus stables obtenus par la méthode PM6 sont résumés dans le tableau III.1.

Parmi les quatre complexes d'inclusion, ce sont les complexes O-AN1/ β -CD (B) et O-AN2/ β -CD (B) qui ont eu l'énergie la plus faible par rapport à l'orientation A de chaque complexe.

D'après ce tableau il n'est pas clair, que l'orientation la plus stable a été localisée précisément car la différence énergétique entre les deux orientations ne dépasse pas les 0.5 kcal/mol. Cela signifie que les deux structures sont probables (O-AN1/ β -CD -13,20 kcal / mol pour l'orientation A, -13,50 kcal/mol pour l'orientation B et pour O-AN2/ β -CD -35.13 kcal / mol, -35,51 kcal / mol respectivement pour l'orientation A et B).

Tableau III.1 : Grandeurs énergétiques et résultats des calculs HOMO-LUMO selon la méthode PM6 pour les complexes d'inclusion O-AN/ β -CD.

	O-AN1	O-AN2	β -CD	O-AN1/ β -CD		O-AN2/ β -CD	
				A	B	A	B
PM6							
E (Kcal/mol)	-14.05	127.38	-1564.63	-1591.88	-1592.18	-1472.38	-1472.76
ΔE (Kcal/mol)				-13.20	-13.50	-35.13	-35.51
E_{deformation} (O-AN1)	-	-	-	14.02	12.93	-	-
E_{deformation} (O-AN2)	-	-	-	-	-	11.63	11.28
E_{deformation} (β-CD)	-	-	-	8.79	11.73	11.29	13.91
E_{HOMO} (eV)	-10.149	-0.822	-10.757	-10.504	-10.458	-0.670	-0.633
E_{LUMO} (eV)	-0.056	0.207	1.34	-0.155	-0.181	0.244	0.183
E_{HOMO}-E_{LUMO} (eV)	-10.093	-1.029	-9.417	-10.349	-10.277	-0.914	-0.816
μ (D)	1.39	5.74	3.73	5.57	5.77	7.04	7.17

III.4.2. Energies HOMO-LUMO

L'écart ($E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$) est une échelle importante de stabilité [12] et les produits chimiques avec de grandes valeurs ($E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$) ont tendance à avoir une plus grande stabilité. Par conséquent, nous avons étudié la structure électronique de ces complexes en utilisant la méthode PM6. Les énergies HOMO et LUMO de l'invitée (espèces neutre et cationique de l'O-AN) et de leurs complexes d'inclusion sont présentées dans le tableau III.1.

L'écart ($E_{HOMO}-E_{LUMO}$) pour les complexes d'inclusion O-AN1/ β -CD (B) et O-AN2/ β -CD (B) est plus élevé, conduisant à conclure que ces deux complexes sont plus stables que les autres complexes d'inclusion abordés ci-dessus.

III.4.3. Moment dipolaire

Le moment dipolaire de l'O-AN2 (5,74 D) est significativement plus grand que la molécule O-AN1 isolée (tableau III.1). Le moment dipolaire des espèces neutre et cationique de O-AN et des complexes d'inclusion sont présents dans l'ordre suivant: O-AN2 / β -CD (B) > O-AN2 / β -CD (A) > O-AN1 / β -CD (B) > O-AN2 > O-AN1 / β -CD (A) > β -CD > O-AN1. Tous les complexes d'inclusion ont montré des valeurs du moment dipolaire supérieur à celui des molécules invitées correspondantes isolées, ou comparativement à la β -CD, les valeurs ont été hautes ou basses. Cela indique que la polarité de la cavité β -CD a changé après que l'invitée est entrée dans sa cavité. A partir de ces résultats, on peut conclure que les valeurs des moments dipolaires montrent une forte corrélation avec le comportement de complexation des molécules.

III.4.4. Les descripteurs globaux

Les descripteurs globaux qui sont entre autre le potentiel chimique, la dureté, la mollesse ou l'électrophilicité sont indépendants de l'espace, donc ils prennent la même valeur en tout point du système auquel ils se rapportent. Ils permettent donc de décrire la stabilité ou la réactivité globale d'une molécule.

Les résultats de ces quatre paramètres sont résumés dans le tableau III.2.

Le potentiel électrochimique μ [13,14] qui est un descripteur global, est lié à l'électrophilicité et la nucléophilie d'une molécule. Il est l'inverse de l'électronégativité de Mulliken (χ) [15]. En tenant compte des énergies de la HOMO et de la LUMO correspondant au théorème de Koopmans [16], le potentiel électrochimique peut être en fonction de l'énergie du potentiel d'ionisation (PI) et de la première affinité électronique (AE) comme suit :

$$\mu = \frac{1}{2} [PI + AE] = \frac{1}{2} [E_{LUMO} + E_{HOMO}] = -\chi \quad (\text{III.4})$$

La dureté globale η [17], exprime la résistance de la molécule au transfert de charge (eq.III.5) qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte, elle mesure donc la stabilité de la molécule [17].

Son inverse, la mollesse globale S , décrit la réponse de la molécule à un changement de densité électronique (eq.III.6). Plus la mollesse globale d'un système est élevée, moins ce système résiste à un transfert d'électrons (charge), donc, il est plus stable.

La dureté et la mollesse globales peuvent être décrites en fonction de la HOMO et la LUMO.

$$\eta = \frac{1}{2}[I - A] = \frac{1}{2}[E_{LUMO} - E_{HOMO}] \quad (\text{III.5})$$

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (\text{III.6})$$

Des études expérimentales menées en 1998 [18,19], ont conduit à penser que l'indice d'électrophilicité ω pouvait être un bon descripteur de la réactivité d'une molécule. L'électrophilicité (eq.III.7) est définie par la capacité d'une molécule à se lier fortement à une entité nucléophile par un transfert d'électrons. Autrement-dit c'est la capacité d'acquérir des électrons pour se stabiliser.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{III.7})$$

Tableau III.2 : Les descripteurs globaux des complexes d'inclusion O-AN/ β -CD calculés par la méthode PM6.

	O-AN1	O-AN1/ β -CD		O-AN2	O-AN2/ β -CD	
		A	B		A	B
		PM6				
E (Kcal/mol)	-14.05	-1591.88	-1592.18	127.38	-1472.38	-1472.76
ΔE (Kcal/mol)		-13.20	-13.50		-35.13	-35.51
E_{HOMO} (eV)	-10.149	-10.504	-10.458	-0.822	-0.670	-0.633
E_{LUMO} (eV)	-0.056	-0.155	-0.181	0.207	0.244	0.183
$E_{HOMO}-E_{LUMO}$ (eV)	-10.093	-10.349	-10.277	-1.029	-0.914	-0.816
μ	-5.102	-5.329	-5.319	-0.307	-0.307	-0.225
η	5.046	5.174	5.138	0.514	0.457	0.408
S	0.198	0.193	0.194	1.945	2.188	2.450
ω	2.579	2.744	2.753	0.091	0.049	0.062

III.4.5. Transfert de charge

Liu et Guo suggèrent que les interactions de transfert de charge jouent un rôle important dans la stabilisation des complexes d'inclusion [21]. Les « Milliken Charges » des atomes de O-AN 1 et O-AN 2, les transferts de charge des complexes O-AN 1 / β -CD et O-AN 2 / β -CD calculés par les méthodes PM6 et B3LYP/6-31G * sont résumés dans le tableau III.3. Les données montrent que la molécule β -CD accepte les électrons de O-AN et le transfert de charge O-AN 2 / β -CD en orientation B (PM6: 1.079 e, B3LYP/6-31G *: 1.018e) est le plus grand de tous les complexes.

Tableau III.3 : Les « Milliken Charges » des atomes de O-AN1 et O-AN2, le transfert de charge des orientations A et B calculées par les méthodes PM6 // B3LYP/6-31G*.

	O-AN1	O-AN1/ β -CD		O-AN2	O-AN2/ β -CD	
		A	B		A	B
C ₁₄₈	-0.040// -0.037	0.021// -0.035	0.058// -0.012	-0.305// 0.111	-0.224// 0.145	-0.230// 0.164
C ₁₄₉	-0.067// -0.075	-0.091// -0.031	-0.092// -0.038	0.146// 0.028	0.144// 0.001	0.143// 0.018
C ₁₅₀	0.047// -0.015	-0.005// 0.007	-0.046// -0.025	-0.032// 0.052	-0.060// 0.014	-0.060// -0.007
C ₁₅₁	-0.144// -0.088	-0.027// -0.055	-0.011// -0.035	0.377// 0.420	0.348// 0.409	0.350// 0.360
C ₁₅₂	0.201// 0.323	0.064// 0.227	0.032// 0.220	-0.135// 0.005	-0.148// -0.048	-0.120// 0.031
C ₁₅₃	0.136// 0.334	0.202// 0.345	0.214// 0.354	0.229// 0.074	0.201// 0.044	0.181// 0.030
N ₁₅₄	0.011// -0.162	-0.012// -0.139	-0.017// -0.147	-0.405// -0.569	-0.409// -0.566	-0.400// -0.304
O ₁₅₅	-0.394// -0.550	-0.404// -0.560	-0.402// -0.559	0.330// 0.356	0.317// 0.319	0.320// 0.295
C ₁₅₆	0.250// 0.272	0.269// 0.263	0.281// 0.287	0.793// 0.520	0.765// 0.420	0.775// 0.448
Somme	0.000// 0.000	0.016// 0.022	0.017 // 0.045	1.000// 1.000	0.934// 0.738	1.079// 1.018

III.4.6. Les énergies "Single point"

Par la suite nous avons calculé l'énergie « single point » des géométries des minimums obtenus avec PM6 par la méthode DFT aux différentes bases B3LYP/6-31G*, M05-2X/6-31G*, B3PW91/6-31G*, MPW1PW91/6-31G* et par la méthode HF/6-31G* [12] dans le but d'une comparaison avec la méthode PM6.

Les résultats trouvés sont illustrés dans le tableau III.4.

Tableau III.4 : Les énergies "Single point" des complexes d'inclusion de deux espèces d'O-AN en β -CD.

	O-AN1	O-AN2	β -CD	O-AN1/ β -CD		O-AN2/ β -CD	
				A	B	A	B
B3LYP/6-31G*							
E (Kcal/mol)	-252334.19	-252564.24	-2682649.17	-2934990.65	-2934997.74	-2935237.07	-2935239.76
ΔE (Kcal/mol)				-7.29	-14.38	-23.66	-26.35
M05-2X/6-31G*							
E (Kcal/mol)	-252300.93	-252528.66	-2682441.34	-2934744.22	-2934755.02	-2934987.57	-2934990.77
ΔE (Kcal/mol)				-1.95	-12.75	-17.57	-20.77
MPW1PW91/6-31G*							
E (Kcal/mol)	-252259.02	-252503.05	-2682040.49	-2934312.50	-2934315.52	-2934558.29	-2934560.86
ΔE (Kcal/mol)				-12.99	-16.01	-14.75	-17.32
B3PW91/6-31G*							
E (Kcal/mol)	-252215.09	-252468.85	-2681667.62	-2933890.06	-2933895.58	-2934145.10	-2934151.29
ΔE (Kcal/mol)				-7.35	-13.87	-8.63	-14.82
HF/6-31G*							
E (Kcal/mol)	-250721.62	-250985.48	-2667563.83	-2918294.99	-2918303.97	-2918562.21	-2918568.54
ΔE (Kcal/mol)				-9.54	-18.52	-12.90	-19.23

La différence énergétique entre les deux orientations est assez suffisante pour localiser la structure la plus stable. Ces résultats sont favorables pour l'orientation B des deux complexes O-AN1/ β -CD et O-AN2/ β -CD.

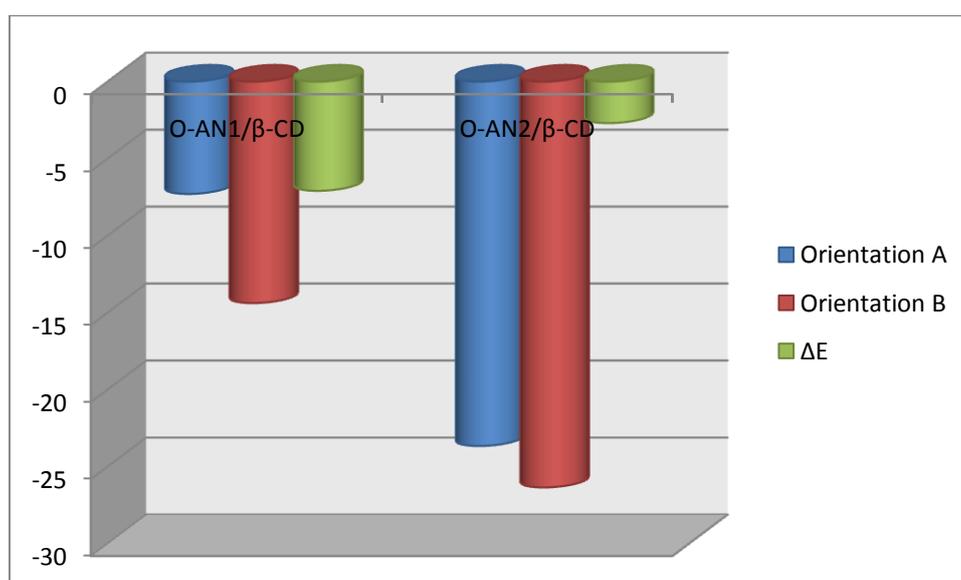


Figure III.6: Les énergies de complexation et la différence d'énergie entre les deux orientations A et B de l'O-AN1/ β -CD et O-AN2/ β -CD obtenues par la méthode B3LYP/6-31G*.

Ainsi, l'écart énergétique entre les quatre complexes, montre que c'est l'O-AN2/ β -CD en orientation B qui est le plus stable des trois autres complexes d'inclusion.

L'énergie de complexation de l'O-AN2/ β -CD (B) calculée par des différentes bases de la DFT et par la méthode HF, est représentée dans la figure III.7.

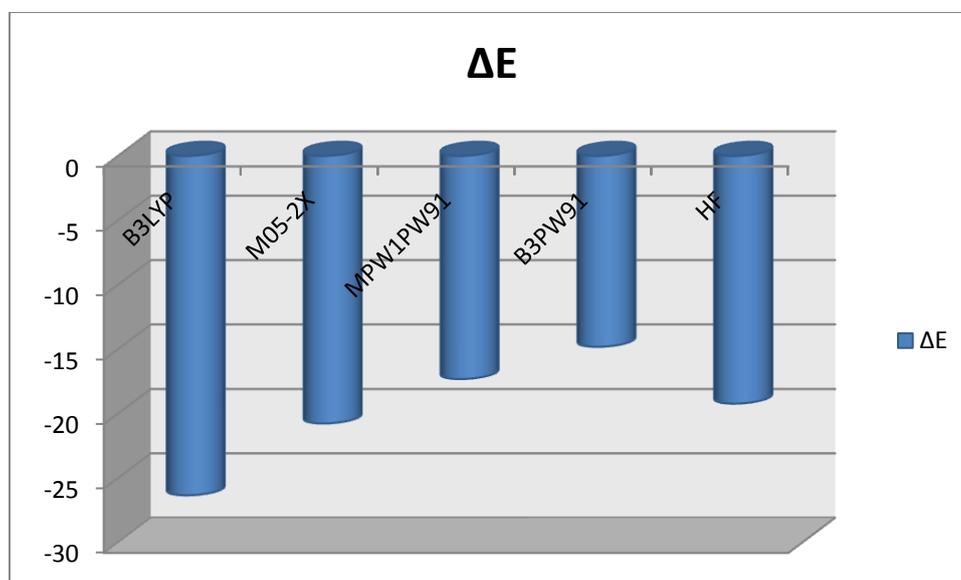


Figure III.7: L'énergie de complexation de l'O-AN2/ β -CD (B) calculée par des différentes méthodes.

III.4.7. Paramètres thermodynamiques

Pour étudier les paramètres thermodynamiques du processus de complexation, le calcul thermodynamique a été réalisé à une pression de 1 atm et une température de 298,15 K par la méthode PM6. Les grandeurs thermodynamiques : les variations d'enthalpie (ΔH), les changements d'énergie de Gibbs (ΔG) et les contributions d'entropie (ΔS) sont représentés dans le tableau III.5. L'énergie (ΔG), l'enthalpie (ΔH) et l'entropie (ΔS) pour tous les complexes d'inclusion sont plus négatives que les espèces isolées correspondantes. La variation négative d'énergie (ΔG) des complexes d'inclusion signifie que l'inclusion est un processus spontané à la température ambiante [20].

Le complexe d'inclusion O-AN2/ β -CD (B) a une valeur négative de ΔG plus basse (- 46,24 kcal/ mol) que les autres complexes, ce qui montre que son processus d'inclusion est plus spontané que celui des trois autres.

Les plus petites valeurs négatives de ΔH indiquent que la formation des complexes d'inclusion des invitées avec β -CD est exothermique.

ΔH pour O-AN2/ β -CD (B) est plus négative (-41,10 kcal / mol) que les trois autres complexes.

Cependant, les changements d'entropie calculés sont négatifs, ceci peut être expliqué par une perte dans la liberté de rotation et de translation du soluté suite à la complexation impliquant une augmentation de l'ordre dans le système.

Tableau III.5 : Grandeurs thermodynamiques calculées par la méthode PM6 pour les complexes d'inclusion O-AN/ β -CD.

	O-AN1	O-AN2	β -CD	O-AN1/ β -CD		O-AN2/ β -CD	
				A	B	A	B
H° (Kcal/mol)	75.30	226.53	-834.58	-774.59	-774.84	-649.03	-649.15
ΔH° (Kcal/mol)				-15.31	-15.56	-40.98	-41.10
G° (Kcal/mol)	50.20	199.92	-941.26	-913.34	-914.59	-786.89	-787.58
ΔG° (Kcal/mol)				-22.28	-23.53	-45.55	-46.24
S° (cal/mol K)	90.49	89.28	404.01	466.37	464.84	462.39	460.92
ΔS° (cal/mol K)				-28.13	-29.66	-28.49	-29.96

III.4.8. Structures géométriques

Selon la figure III.8 présentant les structures des quatre complexes d'inclusion, nous avons pu constater que l'O-AN2/ β -CD en orientation B présente plusieurs liaisons hydrogène intermoléculaires. La liaison hydrogène est définie comme O–H–O et N–H–O H avec une longueur de liaison plus courte que 3Å [22].

De toute évidence, les liaisons d'hydrogène de O-AN2/ β -CD sont plus nombreuses que celles des trois autres complexes. Cela explique pourquoi l'énergie de complexation du complexe O-AN2/ β -CD en orientation B est inférieure à celle des trois autres complexes.

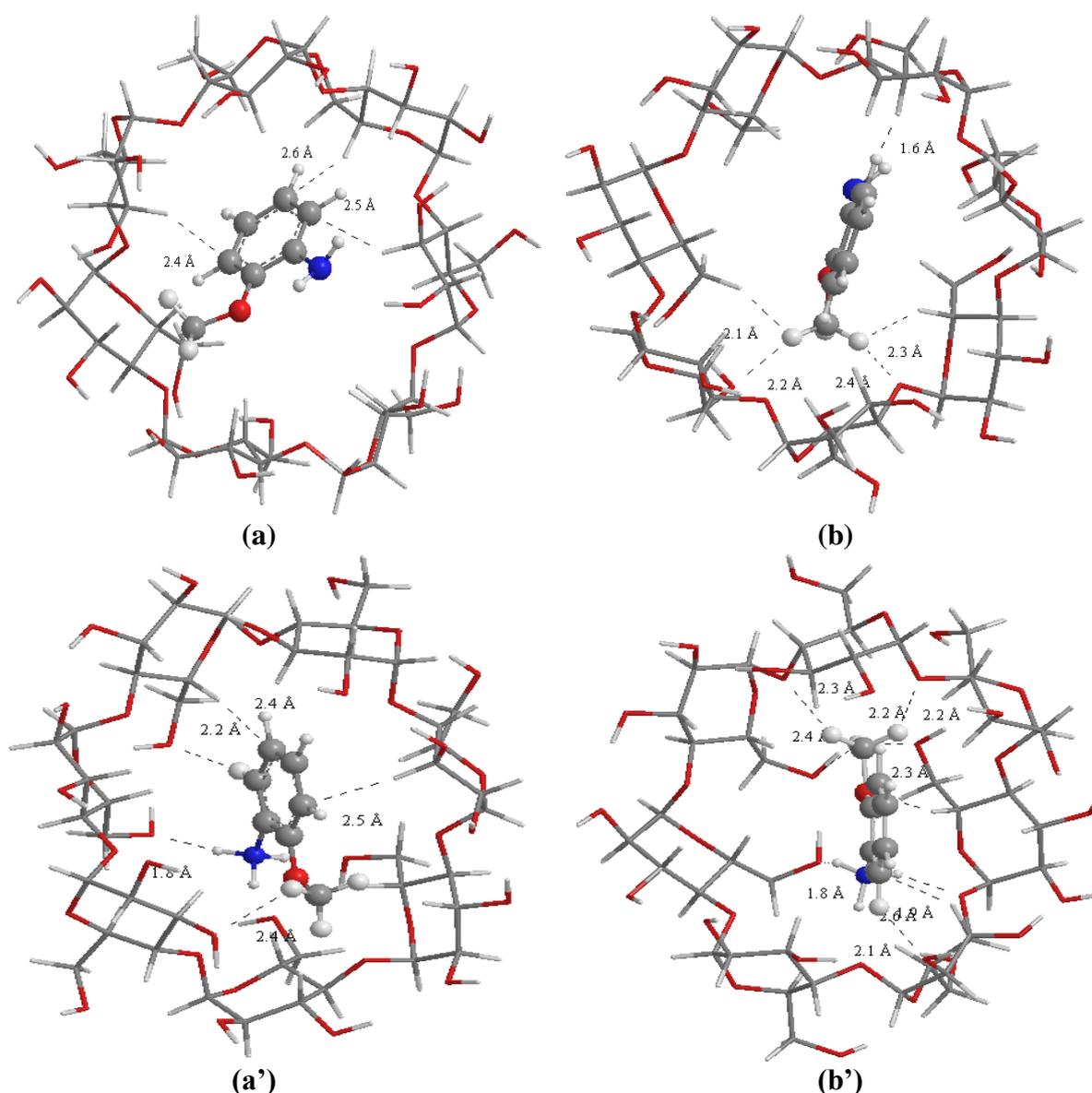


Figure III.8 : Structures géométriques de O-AN1/β-CD A (a), O-AN1/β-CD B (b), O-AN2/β-CD A (a') et O-AN2/β-CD B (b') obtenues par la méthode ONIOM2 (B3LYP/6-31G*:PM6). Les liaisons d'hydrogène sont indiquées par des pointillés.

Le tableau III.6 présente les plus importantes longueurs de liaison, les angles et les angles dièdres de l'O-AN avant et après complexation avec la β-CD, obtenus à partir des calculs PM6 et B3LYP/6-31G * pour les structures les plus stables.

Il est évident que, après complexation, la géométrie de l'O-AN a été modifiée. Les modifications ont été remarquées dans les angles, ce qui indique que l'O-AN a adopté une conformation spécifique pour former un complexe stable.

Tableau III.6 : Paramètres géométriques de l'O-AN1 et O-AN2 avant et après inclusion dans le β -CD, longueur de liaison (Å) et angle(°) calculés par les méthodes PM6 // B3LYP/6-31G*.

	O-AN1/ β -CD			O-AN2/ β -CD		
	O-AN 1	A	B	O-AN2	A	B
	PM6//B3LYP/6-31G*	PM6//B3LYP/6-31G*	PM6//B3LYP/6-31G*	PM6//B3LYP/6-31G*	PM6//B3LYP/6-31G*	PM6//B3LYP/6-31G*
Longueur de liaison (Å)						
C ₁₄₈ -C ₁₄₉	1.408//1.408	1.399//1.399	1.402//1.402	1.0390//1.389	1.394//1.394	1.392//1.392
C ₁₄₉ -C ₁₅₃	1.384//1.384	1.393//1.393	1.392//1.392	1.405//1.405	1.401//1.401	1.402//1.402
C ₁₄₉ -H ₁₅₈	1.085//1.085	1.093//1.093	1.088//1.088	1.091//1.091	1.089//1.089	1.100//1.100
C ₁₅₀ -H ₁₅₉	1.088//1.088	1.091//1.091	1.089//1.089	1.094//1.094	1.102//1.102	1.091//1.091
C ₁₅₂ -C ₁₅₃	1.437//1.437	1.423//1.423	1.427//1.427	1.414//1.414	1.414//1.414	1.415//1.415
C ₁₅₂ -N ₁₅₄	1.392//1.392	1.432//1.432	1.427//1.427	1.478//1.478	1.474//1.474	1.475//1.475
C ₁₅₃ -O ₁₅₅	1.389//1.389	1.392//1.392	1.386//1.386	1.364//1.364	1.368//1.368	1.365//1.365
N ₁₅₄ -H ₁₆₁	0.997//0.997	1.033//1.033	1.025//1.025	1.034//1.034	1.051//1.051	1.044//1.044
N ₁₅₄ -H ₁₆₂	1.002//1.002	1.023//1.023	1.019//1.019	1.041//1.041	1.047//1.047	1.053//1.503
Angles (°)						
C ₁₄₉ -C ₁₄₈ -C ₁₅₀	120.305//120.302	120.520//120.520	120.355//120.355	120.894//120.897	120.763//120.761	120.991//120.991
C ₁₄₉ -C ₁₄₈ -H ₁₅₇	119.171//119.172	119.525//119.525	119.447//119.447	119.813//119.814	119.814//119.813	119.536//119.532
C ₁₅₀ -C ₁₄₈ -H ₁₅₇	120.526//120.526	119.977//119.977	120.197//120.197	119.292//120.288	119.416//119.419	119.473//119.477
C ₁₄₈ -C ₁₅₀ -H ₁₅₉	120.151//120.151	120.765//120.765	120.160//120.160	119.331//119.332	119.784//119.781	119.622//119.619
C ₁₅₀ -C ₁₅₁ -H ₁₆₀	119.684//119.684	120.361//120.361	119.806//119.806	120.243//120.241	120.342//120.345	120.265//120.265
C ₁₅₂ -C ₁₅₁ -H ₁₆₀	120.234//120.234	119.289//119.289	119.727//119.727	120.446//120.441	120.471//120.465	120.189//120.185
C ₁₅₁ -C ₁₅₂ -N ₁₅₄	121.991//121.991	119.601//119.601	120.391//120.391	120.499//120.501	120.519//120.519	121.375//121.375

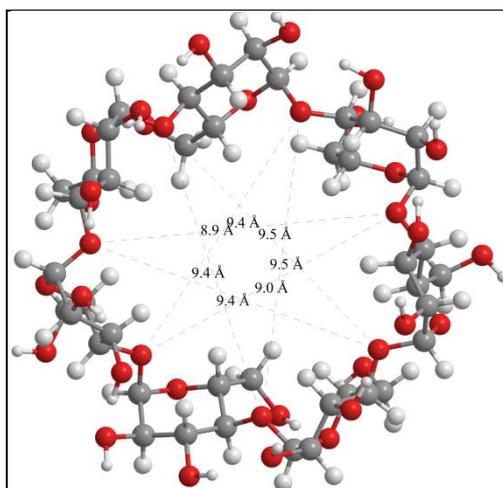
Le tableau III.7 présente les distances entre les oxygènes des hydroxyles primaires, secondaires et glycosidiques de la β -CD. Nous notons que les interactions entre O-AN et β -CD conduisent à une distorsion importante de la cavité de l'hôte.

Par rapport à la β -CD isolée, la distance O73-O68 est prévue pour être 7.56 Å et 6.72 Å respectivement pour les espèces neutre et cationique de l'O-AN pour l'orientation A et 6.43 Å et 7.01 Å respectivement pour les espèces neutre et cationique de l'O-AN pour l'orientation B et cette distance est de 6.55 Å en β -CD isolée.

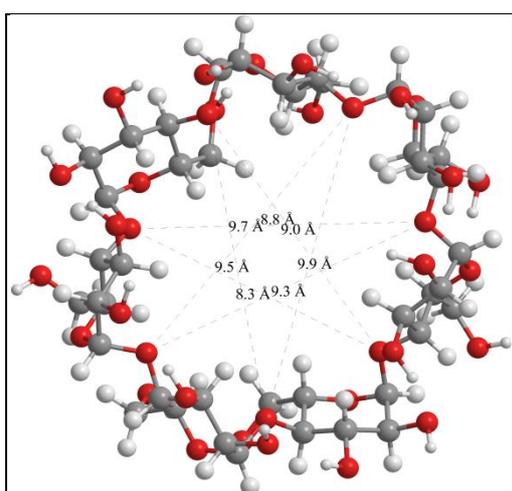
Au niveau de l'ouverture large (des groupes hydroxyles secondaires), la variation de distance est faible, contrairement à la variation des distances dans les hydroxyles primaires, car ces hydroxyles sont plus flexibles.

Tableau III.7 : Quelques distances (Å) de la β -CD avant et après complexation avec l'O-AN, calculées par la méthode PM6.

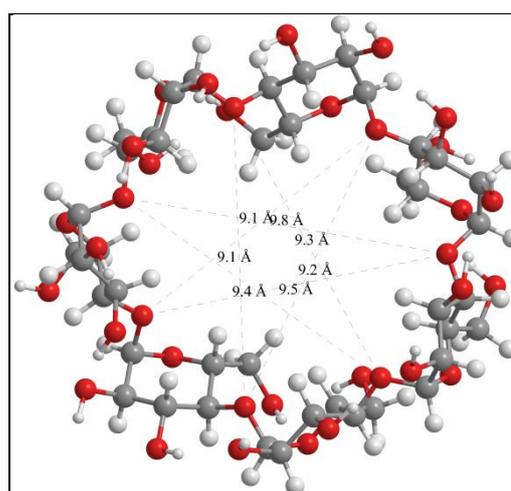
	β -CD seule	β -CD dans O-AN1/CD		β -CD dans O-AN2/CD	
		A	B	A	B
Hydroxyles primaires					
O(53)-O(47)	2.99	2.93	2.89	2.58	2.85
O(47)-O(78)	5.13	5.46	4.93	7.03	6.45
O(78)-O(73)	6.08	5.13	4.70	4.87	5.43
O(73)-O(68)	6.55	7.56	6.43	6.72	7.01
O(68)-O(63)	2.92	3.15	2.81	2.88	3.58
O(63)-O(58)	4.80	4.86	4.88	6.36	4.30
O(58)-O(53)	7.42	7.33	7.53	6.56	6.71
Hydroxyles secondaires					
O(74)-O(43)	5.86	5.88	5.89	5.11	5.33
O(43)-O(48)	5.58	5.57	5.52	5.90	5.81
O(48)-O(54)	5.43	5.46	5.45	5.56	5.79
O(54)-O(59)	5.97	5.99	5.94	5.75	6.03
O(59)-O(64)	5.67	5.43	5.66	5.06	4.72
O(64)-O(69)	5.81	5.41	5.84	5.69	5.71
O(69)-O(74)	5.78	5.21	5.80	5.43	5.98
Oxygènes glycosidiques					
O(56)-O(71)	8.93	8.34	9.05	10.04	8.47
O(56)-O(76)	8.98	8.79	9.51	9.50	9.40
O(61)-O(45)	9.37	9.70	9.41	8.08	9.12
O(61)-O(76)	9.42	9.25	9.81	8.36	9.24
O(50)-O(66)	9.41	9.49	9.07	9.73	8.42
O(66)-O(45)	9.49	9.90	9.28	8.61	8.70
O(71)-O(50)	9.45	8.97	9.24	10.36	8.23



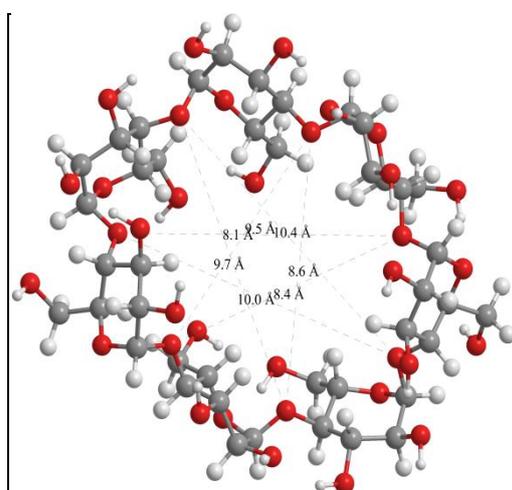
(a)



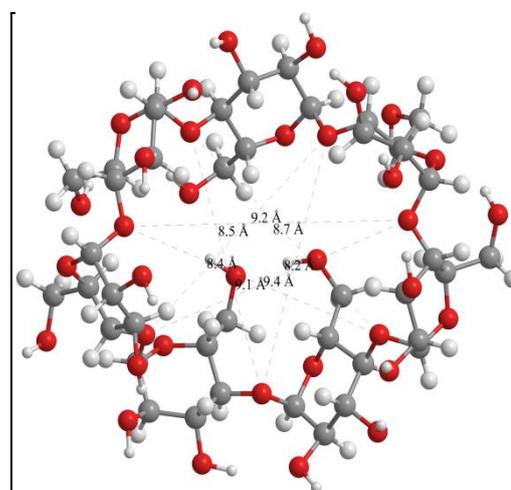
(b)



(c)



(d)



(e)

Figure III. 9 : Distance (Å) entre les atomes d'oxygène glycosidiques de la β -CD avant et après complexation avec l'O-AN, β -CD (a), O-AN1/ β -CD A (b), O-AN1/ β -CD B (c), O-AN2/ β -CD A (d) et O-AN2/ β -CD B (e).

III.4.9. Calcul ONIOM

Afin de mieux comprendre la reconnaissance moléculaire entre l'invitée et l'hôte, nous avons adopté des méthodes ONIOM2. Dans notre étude de modèle hybride, nous avons soumis la molécule hôte β -CD au faible niveau des calculs quantiques (PM6) car elle contient le plus grand nombre d'atomes, tandis que la molécule invitée O-AN (neutre et cationique) est traitée à un niveau de calcul élevé B3LYP/6-31G*, M05-2X/6-31G*, MPW1PW91/6-31G* et HF/6-31G*. Le tableau suivant (Tableau III.8) montre les énergies des complexes d'inclusion obtenues avec plusieurs méthodes ONIOM2 pour les espèces neutre et cationique de l'O-AN.

Tableau III.8 : E_{ONIOM2} des complexes O-AN1/ β -CD et O-AN2/ β -CD calculés pour les deux orientations A et B.

	O-AN1/ β -CD			O-AN2/ β -CD		
	A	B	ΔE	A	B	ΔE
E (PM6)	-1591.88	-1592.18	-0.30	-1472.38	-1472.76	-0.38
E_{ONIOM} (B3LYP/6-31G*:PM6)	-253912.57	-253913.17	-0.60	-254165.70	-254165.96	-0.26
E_{ONIOM} (M05-2X/6-31G*:PM6)	-253879.69	-253880.19	-0.50	-254130.88	-254131.28	-0.40
E_{ONIOM} (MPW1PW91/6-31G*:PM6)	-253851.89	-253852.26	-0.37	-254105.21	-254105.40	-0.19
E_{ONIOM} (HF/6-31G*:PM6)	-252334.58	-252335.07	-0.49	-252590.03	-252590.53	-0.50

Selon les résultats obtenus dans le tableau III.8, nous pouvons voir que toutes les méthodes utilisées dans cette étude, montrent que l'orientation B sous la forme cationique est plus favorable que les trois autres complexes. Les calculs ONIOM2 confirment les résultats PM6.

L'énergie de déformation est aussi un facteur important dans la stabilité du complexe, en particulier celle de la β -cyclodextrine. L'énergie de déformation de la β -CD et de l'O-AN pour tous les complexes, calculée par les différentes méthodes ONIOM, est portée dans le tableau III.9 et les figures III.10 et III.11.

Tableau III.9: Energies de déformation des deux complexes O-AN1/ β -CD et O-AN2/ β -CD pour les orientations calculées par la méthode ONIOM2

	O-AN1/ β -CD		O-AN2/ β -CD	
	A	B	A	B
B3LYP/6-31G*:PM6				
E _{deformation} (O-AN)	3.05	2.95	0.13	-1.41
E _{deformation} (β -CD)	8.56	11.43	7.98	11.77
M05-2X/6-31G*:PM6				
E _{deformation} (O-AN)	3.23	3.25	0.29	-0.97
E _{deformation} (β -CD)	8.79	11.25	8.06	11.70
MPW1PW91/6-31G*:PM6				
E _{deformation} (O-AN)	3.18	3.22	0.29	-1.32
E _{deformation} (β -CD)	8.68	11.36	7.95	11.68
HF/6-31G*:PM6				
E _{deformation} (O-AN)	2.99	2.66	3.07	1.89
E _{deformation} (β -CD)	8.37	11.12	8.02	11.44

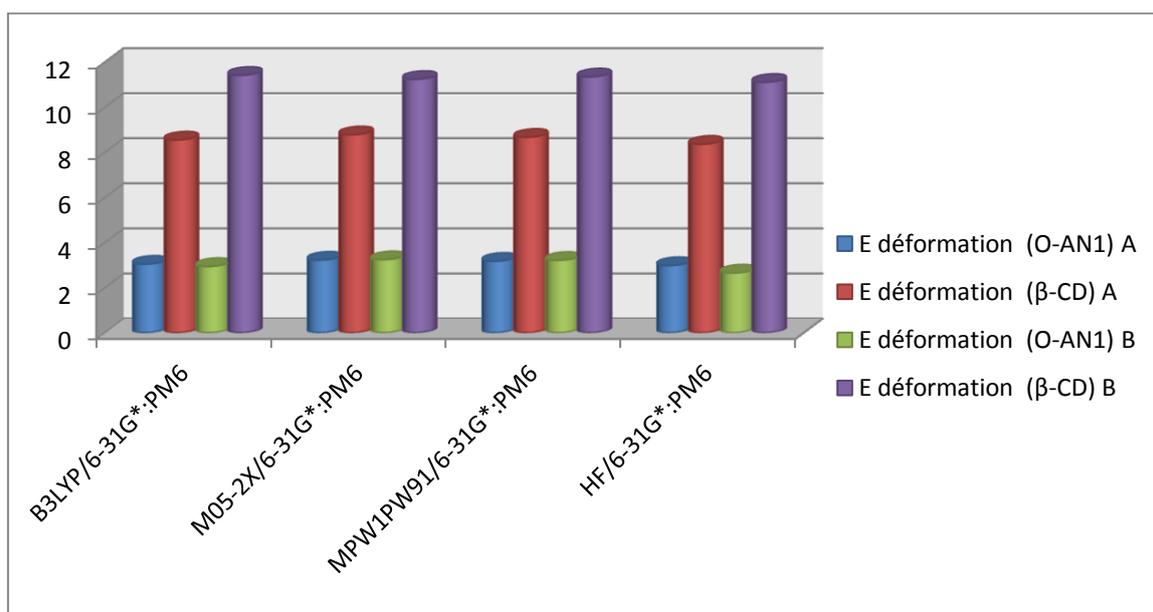


Figure III.10: Représentation de l'énergie de déformation de L'O-AN1 et la β -CD pour les deux orientations du complexe O-AN1/ β -CD.

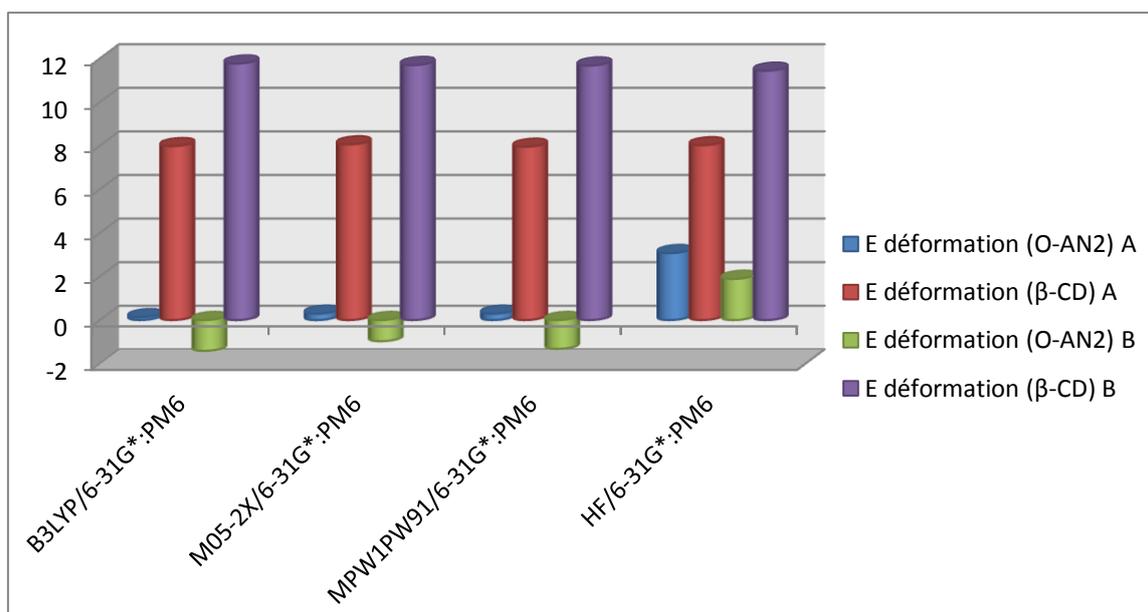


Figure III.11: Représentation de l'énergie de déformation de L'O-AN2 et la β-CD pour les deux orientations du complexe O-AN2/ β-CD.

D'après les figures III.10 et III.11, l'énergie de déformation de la β-CD dans l'orientation B des deux complexes O-AN1/ β-CD et O-AN2/ β-CD est estimée à des valeurs assez importantes par rapport à l'orientation A.

L'énergie de déformation de l'O-AN est trop faible par rapport à celle de la β-CD.

Ces valeurs de l'énergie de déformation peuvent expliquer les distorsions des paramètres géométriques, qui sont assez remarquables dans la β-CD du complexe O-AN2/ β-CD (B).

III.4.10. Analyse NBO

L'analyse NBO [23] fournit une méthode efficace pour étudier les liaisons intra et intermoléculaires, et fournit également une base pratique pour étudier le transfert de charge ou l'interaction dans les systèmes moléculaires.

L'évaluation de l'énergie de perturbation de stabilisation $E^{(2)}$ entre les orbitales donneuses de protons (liantes) et l'orbitale $\sigma^*(X-H)$ acceptrice de protons (anti liante) est mentionnée dans le tableau III.10.

Tableau III.10 : Les orbitales donneuses et acceptrices d'électrons, énergies correspondantes $E^{(2)}$, pour l'orientation B des complexes O-AN1/ β -CD et O-AN2/ β -CD.

donneuse	acceptrice	$E^{(2)}$ B3LYP/ 6-31G*	$E^{(2)}$ M05-2X/ 6-31G*	$E^{(2)}$ MPW1PW91/ 6-31G*	$E^{(2)}$ HF/6- 31G*
Orientation B de l'O-AN1/β-CD					
β-CD donneuse O-AN1 acceptrice					
δ (1) C 41 - H 123	$\delta^*(1)$ C 151 - H 160	4.19	4.18	4.17	4.23
LP (1) O 47	$\delta^*(1)$ N 154 - H 161	3.39	4.01	3.58	4.01
LP (1) O 56	$\delta^*(1)$ C 156 - H 164	0.83	0.96	0.89	0.77
LP (1) O 63	$\delta^*(1)$ C 156 - H 165	1.19	1.28	1.18	1.41
O-AN1 donneuse β-CD acceptrice					
δ (1) C 151 - H 160	$\delta^*(1)$ C 41 - H 123	4.19	4.12	4.18	4.02
δ (1) C 156 - H 165	$\delta^*(1)$ C 30 - H 110	0.78	0.90	0.90	0.48
LP (1) N 154	$\delta^*(1)$ C 12 - H 52	0.39	0.44	0.39	0.39
LP (1) N 154	$\delta^*(1)$ C 36 - H 118	0.45	0.51	0.45	0.44
Orientation B de l'O-AN2/β-CD					
β-CD donneuse O-AN2 acceptrice					
δ (1) C 15 - H 93	$\delta^*(1)$ C 155 - H 165	3.01	3.10	3.04	2.87
δ (1) O 53 - H 131	$\delta^*(1)$ C 155 - H 164	1.85	1.75	1.78	1.74
LP (1) O 47	$\delta^*(1)$ N 156 - H 161	1.67	1.62	1.69	1.32
LP (1) O 54	$\delta^*(1)$ C 152 - H 159	1.40	1.68	1.42	1.68
LP (1) O 56	$\delta^*(1)$ C 155 - H 165	1.78	1.78	1.74	1.90
LP (1) O 61	$\delta^*(1)$ C 155 - H 166	2.12	2.34	2.09	2.28
LP (1) O 71	$\delta^*(1)$ N 156 - H 162	3.94	4.37	4.24	4.00
O-AN2 donneuse β-CD acceptrice					
δ (1) C 155 - H 164	$\delta^*(1)$ O 53 - H 131	1.15	1.00	1.05	0.83
δ (1) C 155 - H 165	$\delta^*(1)$ C 11 - H 90	0.59	0.54	0.57	0.51
δ (1) C 155 - H 165	$\delta^*(1)$ C 15 - H 93	2.53	2.68	2.60	2.55
δ (1) C 155 - H 166	$\delta^*(1)$ C 23 - H 102	0.91	0.84	0.88	0.80
LP (1) O 154	$\delta^*(1)$ C 29 - H 109	1.35	1.51	1.31	1.48

À partir du tableau III.10, on peut voir un grand nombre d'interactions entre des orbitales donneuses σ C-H ou σ N-H et des orbitales acceptrices σ^* C-H. Ces interactions se produisent entre la cavité et la molécule invitée. Les énergies d'interactions de ces contacts sont dans la gamme de 0.39 à 4,19 kcal / mol. Les interactions sont en détail :

* Lorsque O-AN joue le rôle d'acceptrice : les plus importantes interactions sont observées entre δ (1) C 41 - H 123 et $\delta^*(1)$ C 151 - H 160 et entre LP (1) O 47 et $\delta^*(1)$ N 154 - H 161 (4.19 kcal / mol et 3.39 kcal / mol respectivement du calcul B3LYP / 6-31G *) pour le complexe de l'espèce neutre de l'O-AN.

Pour le complexe O-AN2/ β -CD, les plus importantes interactions sont observées entre δ (1) C 15 - H 93 et $\delta^*(1)$ C 155 - H 165 et entre LP (1) O 71 et $\delta^*(1)$ N 156 - H 162 (3.01 kcal / mol et 3.94 kcal / mol respectivement du calcul B3LYP / 6-31G *).

* Lorsque O-AN joue le rôle de donneuse : Pour le complexe O-AN1/ β -CD, une importante interaction est observée entre $\delta(1)$ C 151 - H 160 et $\delta^*(1)$ C 41 - H 123 (4.19 kcal / mol du calcul B3LYP / 6-31G*) et pour le complexe O-AN2/ β -CD, la plus importante interaction est celle observée entre $\delta(1)$ C 155 - H 165 et $\delta^*(1)$ C 15 - H 93 (2.53 kcal / mol pour le calcul B3LYP / 6-31G*).

III.4.11. Calcul GIAO / DFT

Basé sur les géométries optimisées obtenues par ONIOM2, la méthode Gauge-Including Atomic Orbital (GIAO) implémentée dans gaussian 09 a été employée pour la prédiction des calculs RMN ^1H en utilisant la théorie de la fonctionnelle de densité à la base B3LYP/6-31G* [24,25].

Tableau III.11: Les déplacements chimiques RMN ^1H (ppm) de O-AN avant et après complexation calculés par la méthode GIAO à B3LYP/6-31G*.

	O-AN1	O-AN1/ β -CD		O-AN2	O-AN2/ β -CD	
		(A)	(B)		(A)	(B)
H 1	5.95	6.76	6.40	7.85	8.65	7.04
H 2	5.88	7.31	6.53	6.98	6.64	8.18
H 3	6.28	7.52	6.53	7.29	7.99	6.57
H 4	5.78	7.43	7.37	7.04	8.34	8.94
H 5	1.95	2.39	3.74	5.35	8.86	8.99
H 6	2.89	3.19	2.99	6.83	6.36	6.97
H 7	3.73	3.40	3.23	4.45	5.20	5.27
H 8	3.31	4.33	4.09	3.94	4.02	4.88
H 9	3.31	5.10	4.66	3.94	4.17	4.50
H +	-	-	-	5.35	7.40	6.56

Les calculs RMN ^1H des espèces isolées de l'ortho-anisidine et tous les complexes étudiés ont été présentés dans le tableau III.11 et fig.III.12.

Comme on peut le voir dans le tableau III.10, les signaux de protons H4, H5 et H9 de O-AN1 après complexation, présentent une modification de déplacement chimique remarquable. Tandis que les signaux des autres protons ont de faibles modifications des déplacements chimiques.

Pour le complexe O-AN2/ β -CD, les modifications des déplacements chimiques sont importantes pour les protons H2, H4, H5, H+ et faibles pour les autres protons.

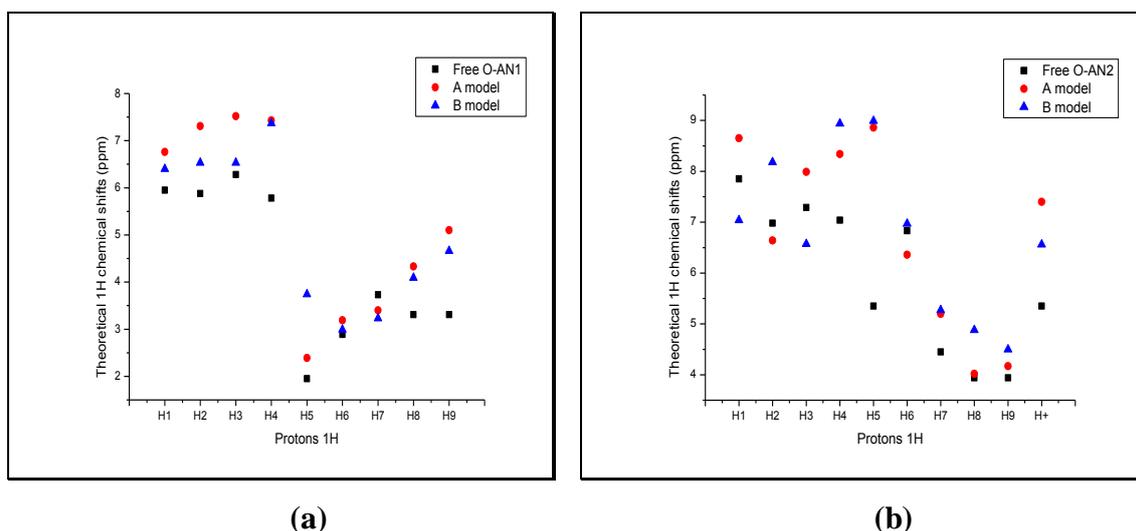


Figure III.12 : Les déplacements chimiques RMN ¹H (ppm) de O-AN1 (a) et O-AN2 (b) avant et après complexation calculés par la méthode GIAO à B3LYP/6-31G *.

III.4.12. Etude de spectroscopie infrarouge

Concernant les fréquences d'absorption en IR, il nous a été impossible de les calculer avec les méthodes B3LYP, mais seulement avec la méthode semi-empirique PM6.

Les spectres obtenus sont représentés sur la figure.III.13.

Dans le spectre de l'O-AN les deux pics qui caractérisent l'élongation asymétrique et symétrique de l'amine primaire sont observés à 2855.21 cm⁻¹ et à 2821.45 cm⁻¹. Le pic qui caractérise la vibration d'élongation –C-N pour l'amine primaire aromatique apparaît à 1285.13 cm⁻¹.

Les pics des vibrations d'élongation –C=C- du noyau aromatique sont aperçus à 1656.53 cm⁻¹ et à 1628.72 cm⁻¹. Pour le benzène dissubstitué le pic apparaît à 793.36 cm⁻¹.

Dans le spectre du complexe, les deux pics asymétrique et symétrique de 2855.21 cm⁻¹ et 2821.45 cm⁻¹ sont invisibles à cause de l'encapsulation de l'amine primaire dans la cavité de la β-CD. Ceci est confirmé par l'absence de la vibration d'élongation – C-N (1285.13 cm⁻¹) en raison de l'encapsulation de la fraction aniline dans la cavité de la β-CD.

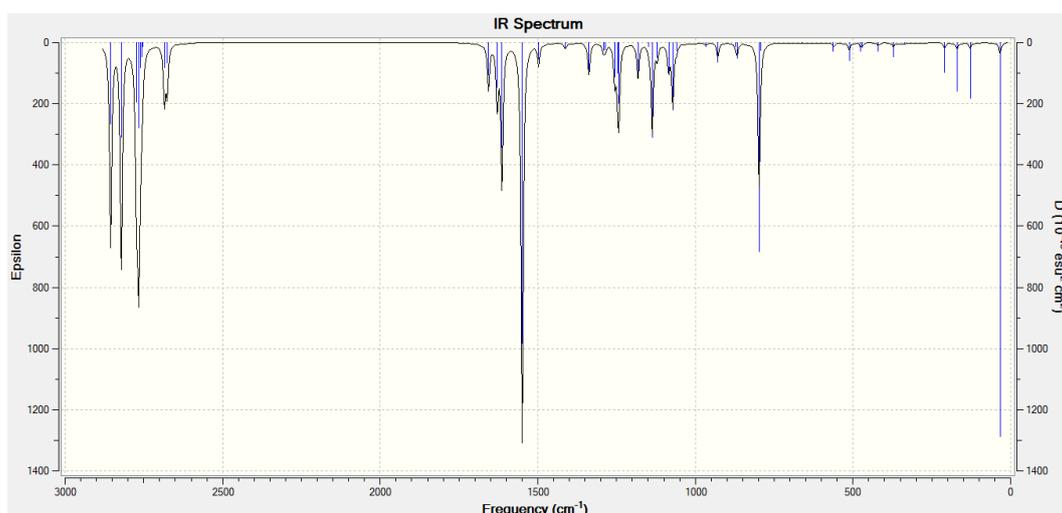
L'intensité des pics des vibrations d'élongation qui caractérisent le groupement –C=C- (à 1656.53 cm⁻¹ et à 1628.72 cm⁻¹) est réduite et décalée à 1639.62 cm⁻¹ et à 1636.12 cm⁻¹. Ceci est dû à l'inclusion du benzène dans la cavité de la β-CD.

Les vibrations d'élongation asymétrique et symétrique du groupement méthyle (-CH₃) apparaissent à 2756.35 cm⁻¹ et à 2684.49 cm⁻¹. Elles sont invisibles dans le spectre du complexe.

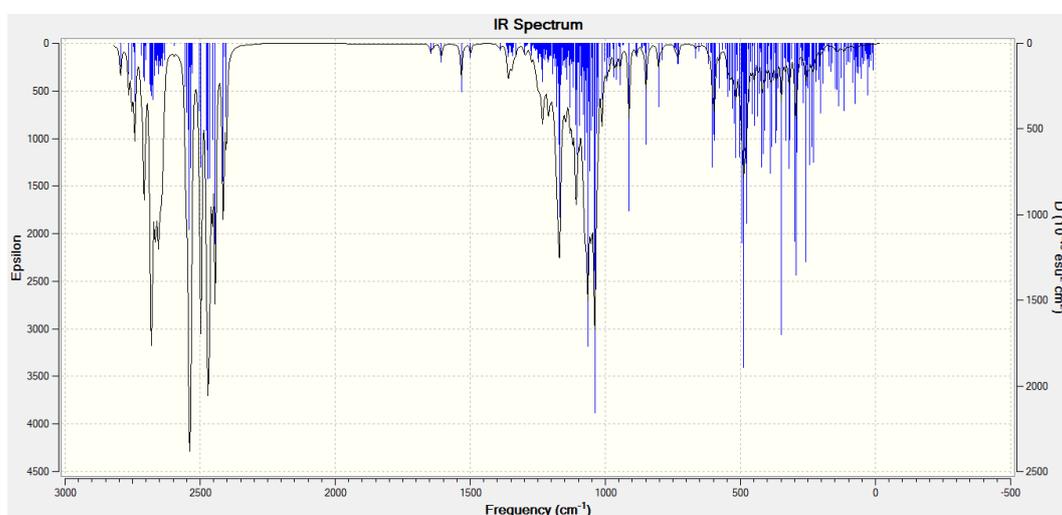
Etant donné que l'intensité de la bande d'élongation du groupement $-C-O$ observée à 1137.09 cm^{-1} et à 1084.96 cm^{-1} dans le spectre de l'O-AN, est réduite et décalée à 1120.57 cm^{-1} et à 1145.29 cm^{-1} dans le spectre du complexe, le groupement $O-CH_3$ est inclus dans la cavité de la β -CD. Ceci est confirmé par la vibration de flexion asymétrique de $-C-H$ du groupement $-CH_3$ observé à 1246.22 cm^{-1} dans le spectre de l'O-AN mais invisible dans le spectre du complexe.

Le pic caractérisant le benzène dissubstitué dans le spectre de l'O-AN (apparu à 793.36 cm^{-1}) est invisible dans le spectre du complexe. Donc le groupement bifonctionnel (groupement amine et le groupement méthoxy) est inclus dans la cavité de la β -CD.

A partir des discussions ci-dessus, nous pouvons conclure que la molécule O-AN a été incluse dans la cavité de la β -CD.



(a)



(b)

Figure. III. 13 : Spectres infrarouges obtenus par la méthode PM6, (a) O-AN, (b) complexe d'inclusion.

Tableau III. 12: Fréquence d'absorption des principaux groupements fonctionnels de l'O-AN avant et après complexation.

Groupement fonctionnel		Fréquence d'absorption (résultats expérimentaux) [1]	Fréquence d'absorption (résultats obtenus par PM6)
-NH2 primaire	avant complexation	3456.30cm ⁻¹ et 3372.03cm ⁻¹	2855.21cm ⁻¹ et 2821.45cm ⁻¹
	après complexation	Absence du pic	Absence du pic
-C-N primaire aromatique	avant complexation	1272cm ⁻¹	1285.13 cm ⁻¹
	après complexation	Absence du pic	Absence du pic
-C=C- noyau aromatique	avant complexation	1613.72 cm ⁻¹ et 1502.17 cm ⁻¹	1656.53 cm ⁻¹ et 1628.72 cm ⁻¹
	après complexation	1615.32 cm ⁻¹ et 1506.36 cm ⁻¹ avec une intensité réduite	1639.62 cm ⁻¹ et 1636.12 cm ⁻¹ avec une intensité réduite
-Benzène disubstitué	avant complexation	735.1 cm ⁻¹	793.36 cm ⁻¹
	après complexation	Absence du pic	Absence du pic
-C-H du CH3	avant complexation	2950.7 cm ⁻¹ et 2836 cm ⁻¹	2756.35 cm ⁻¹ et 2684.49 cm ⁻¹
	après complexation	Absence du pic	Absence du pic
-C-O	avant complexation	1220.1 cm ⁻¹ et 1340.6 cm ⁻¹	1084.96 cm ⁻¹ et 1137.09 cm ⁻¹
	après complexation	1222.9 cm ⁻¹ et 1330.7 cm ⁻¹ avec une intensité réduite	1120.57 cm ⁻¹ et 1145.29 cm ⁻¹ avec une intensité réduite
-CH3 flexion	avant complexation	1458.64 cm ⁻¹	1246.22
	après complexation	Absence du pic	Absence du pic

Comme le montre le tableau III.12, la différence entre les fréquences d'absorption expérimentales et celles calculées par la méthode PM6 des groupements de l'O-AN est assez grande. Cela est dû à la performance de la méthode utilisée dans le calcul.

III.5. Conclusion

Dans cette étude, les structures stables et le processus d'inclusion pour les espèces : neutre (O-AN 1) et cationique (O-AN 2) du complexe d'inclusion d'Ortho-Anisidine (O-AN) / β -cyclodextrine ont été étudiés en utilisant les méthodes PM6, DFT, HF et plusieurs combinaisons de calculs hybrides ONIOM2.

Les résultats indiquent que l'énergie de complexation de l'O-AN 2 / β -CD en orientation B est plus favorable que les autres. Les calculs thermodynamiques suggèrent que le processus de l'inclusion de β -CD avec des espèces neutre et cationique de l'O-AN est une réaction exothermique accompagnée de ΔS négative. En outre, l'analyse NBO montre que les interactions réciproques entre les orbitales donneuses et acceptrices des molécules O-AN et β -CD jouent un rôle important pour la stabilisation de ces complexes.

L'étude des spectres infrarouges a mené à conclure que la molécule invitée a été encapsulée dans la cavité de la β -CD.

Références bibliographiques

- [1]. K. Srinivasan, J. Vaheethabanu, P. Manisankar, T. Stalin.: Study of inclusion complex of β -cyclodextrin and Ortho-Anisidine; photophysical and electrochemical behaviors. *J. Mol. Struct.* 987 (2011) 214-224.
- [2]. Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002 Hypercube. Inc.
- [3]. Chem 3D Version 6.0, Cambridge software.
- [4]. Wei Li , Bitai Lu, Feifei Chen, Feng Yang, Zhendong Wang : Host–guest complex of cypermethrin with β -cyclodextrin: A spectroscopy and theoretical investigation. *J. Mol. Struct.* 990 (2011) 244-252.
- [5]. Dos Santos, H.F., Duarte, H.A., Sinisterra, R.D., De Melo Mattos, S.V., De Oliveira, L.F.C., De Almeida, W.B.: Quantum mechanical study of the interaction of α -cyclodextrin with methyl mercury chloride. *Chem. Phys. Lett.* 319 (2000) 569–575.
- [6]. Avakyan, V.G., Nazarov, V.B., Alfimov, M.V., Bagatur Oyants, A.A., Voronezheva, N.I.: The role of intra- and intermolecular hydrogen bonds in the formation of β -cyclodextrin head-to-head and head-to-tail dimers. The results of ab initio and semi empirical quantum-chemical calculations. *Russ. Chem. Bull.* 50 (2001) 206–216.
- [7]. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009. 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, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox.
- [8]. Liu, L., Guo, Q.-X.: Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 50 (2004) 95–103.

- [9]. Leila Nouar, Sakina Haiahem, Bouhadiba Abdelaziz, Madi Fatiha: Theoretical study of inclusion complexation of 3-amino- 5-nitrobenzisothiazole with β -cyclodextrin. *J. Mol. Liq.* 160 (2011) 8–13.
- [10]. Lelia, N., Sakina, H., Bouhadiba, A., Madi, F.: Theoretical study of the inclusion processes of the phenylurea herbicide metobromuron in β -cyclodextrin. *J.Biol.Sci.* 11 (2011) 1-9.
- [11]. Subashchandrabose, S., Krishnan, A.R., Saleem, H., Parameswari, R., Sundaraganesan, N., Thanikachalam, V., Manikandan, G.: Vibrational spectroscopic study and NBO analysis on bis (4-amino-5-mercapto-1, 2, 4-triazol-3-yl) methane using DFT method. *Spectrochim. Acta A.* 77 (2010) 877–884.
- [12]. Karelson, M., Lobanov, V.S., Katritzky, R.: Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies. *Chem. Rev.* 96 (1996)1027–1044.
- [13]. R.G. Parr and W. Yang.: Density-functional theory of atoms and molecules. *Oxford University Press, New York, Oxford.* 1989.
- [14]. P. Geerlings , F. De Proft , and W. Langenaeker. : Conceptual Density Functional Theory. *Chem. Rev.* 103 (2003) 1793–1874
- [15]. Robert S. Mulliken.: A New Electroaffinity Scale; Together with Data on Valence States and on Valence Ionization Potentials and Electron Affinities. *J. Chem. Phys.* 2 (1934) 782-793.
- [16]. T Koopmans. : Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms. *Physica.* 1 (1934) 104-113.
- [17]. Ralph G. Pearson. : Recent advances in the concept of hard and soft acids and bases. *J. Chem. Educ.* 64 (1987) 561-567.
- [18]. A. T. Maynard, M. Huang, W. G. Rice, and D. G. Covell. : Reactivity of the HIV-1 nucleocapsid protein p7 zinc finger domains from the perspective of density-functional theory. *Pro. Natl. Acad. Sci.USA.* 95 (1998) 11578-11583.

- [19] Mingjun Huang , Andrew Maynard , Jim A. Turpin, Lisa Graham , George M. Janini , David G. Covell , and William G. Rice. : Anti-HIV Agents That Selectively Target Retroviral Nucleocapsid Protein Zinc Fingers without Affecting Cellular Zinc Finger Proteins. *J. Med. Chem.* 41 (1998) 1371–1381
- [20]. Uccello-Barretta, G., Balzano, F., Sicoli, G., Paolino, D., Guccione, S.: Combining NMR and molecular modelling in a drug delivery context: investigation of the multi-mode inclusion of a new NPY-5 antagonist bromobenzenesulfonamide into β -cyclodextrin. *Bioorg. Med. Chem.* 12 (2004) 447–458.
- [21]. Liu L, Song KS, Li XS, Guo QX.: Charge-transfer interaction: A driving force for cyclodextrin inclusion complexation. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 40 (2001) 35–39.
- [22]. Aki H, Niiya T, Iwase Y, Kawasaki Y, Kumai K, Kimura T. :Multimodal inclusion complexes of ampicillin with β -cyclodextrins in aqueous solution. *Thermochim. Acta.* 416 (2004) 87–92.
- [23]. Morpurgo, S., Bossa, M., Moepurgo, J.: Critical test of PM3- calculated proton transfer activation energies: a comparison with ab initio and AM1 calculations. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM).* 429 (1998) 71–80.
- [24]. H.Yukse, I.cakmak, S.sadi, M.alkan, H.baykara, Synthesis and GIAO NMR Calculation for some novel 4-heteroarilidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives: Comparison of theoretical and experimental ^1H - and ^{13}C - Chemical shifts. *Int.J.Mol.Sci.* 6 (2005) 219.
- [25]. João V. de Assis, Milena G. Teixeira, Cássia G.P. Soares, Juliana F. Lopes, Guilherme S.L. Carvalho, Maria C.S. Lourenço, Mauro V. de Almeida, Wagner B. de Almeida, Sergio A. Fernandes. Experimental and theoretical NMR determination of isoniazid and sodium p-sulfonatocalix[n]arenes inclusion complexes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 47 (2012) 539–548

Conclusion générale

Conclusion générale

Nous avons présenté dans cette thèse les résultats obtenus par l'application des méthodes de la modélisation moléculaire telle que : la méthode semi empirique PM6, la théorie de la fonctionnelle de la densité, la méthode HF et la méthode ONIOM avec différentes bases sur les complexes d'inclusions.

Nous avons étudié la complexation des différentes espèces d'O-AN (la forme neutre (1) et cationique(2)) dans la β -CD. Les complexes étudiés sont des complexes de stœchiométrie 1:1.

L'étude par la méthode PM6 nous a permis de suggérer que l'orientation B du complexe O-AN2/ β -CD est la plus favorisée, cela est dû aux interactions entre atomes non liés.

En effet, les deux méthodes DFT et HF donnent faveur à l'orientation B du même complexe. Le calcul des charges atomiques montre qu'il y a une variation considérable après complexation.

L'analyse de la géométrie des complexes montre que des modifications ont été remarquées dans les angles dièdres de l'O-AN, ce qui indique que cette molécule a adopté une conformation spécifique, ces distorsions ont été remarquées aussi au niveau des paramètres géométriques de la β -CD et cela favorise l'établissement des liaisons hydrogène. Et c'est cet arrangement qui donne une grande stabilité à l'O-AN à l'intérieur de la cavité de la β -CD.

L'analyse NBO montre que les interactions réciproques entre les orbitales donneuses et acceptrices des molécules O-AN et β -CD jouent un rôle important pour la stabilisation de ces complexes.

La prédiction des déplacements chimiques des protons de l'O-AN avant et après complexation a été étudiée par la méthode GIAO avec la base B3LYP/6-31G* et elle a montré certaines modifications de ces déplacements. Cela est dû aux interactions qui ont eu lieu après complexation.

L'étude des spectres infrarouges de l'O-AN et du complexe d'inclusion a montré que les groupements fonctionnels de l'O-AN ont été encapsulés dans la cavité de la β -CD.

Annexe

Liste des publications

- ❖ Djilani Imene, Nouar Leila, Madi Fatiha Haiahem Sakina, Bouhadiba Abdelaziz, Khatmi DjamelEddine. : Inclusion complexes of ortho-anisidine and β -cyclodextrin: A quantum mechanical calculation. *C. R. Chimie*. 16 (2013) 696-703.
- ❖ I. Djilani, L. Nouar, F. Madi, S. Haiahem, A. Bouhadiba, and D. Khatmi. : Molecular Modeling Study of Neutral and Cationic Species of Ortho-Anisidine by β -Cyclodextrin. *Advances in Quantum Chemistry*. 68 (2014) 279-291.
- ❖ Sakina Haiahem, Leila Nouar, Imen Djilani, Abdelazize Bouhadiba, Fatiha Madi, Djamel Eddine Khatmi. : Host-guest inclusion complex between β -cyclodextrin and paeonol: A theoretical approach. *C. R. Chimie*. 16 (2013) 372–379.
- ❖ Haiahem Sakina • Bouhadiba Abdelaziz • Nouar Leila • Djilani Imene • Madi Fatiha Khatmi Djamel Eddine. : Molecular docking study on β -cyclodextrin Interactions of metobromuron and [3-(p-bromophenyl)-1-methoxy-1-methylurea]. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*. 74 (2012) 191-200.
- ❖ Bouhadiba Abdelaziz, Nouar Leila, Haiahem Sakina, Djilani Imene, Madi Fatiha, Khatmi DjamelEddine. : Theoretical investigation study based on PM3MM and ONIOM2 calculations of β -Cyclodextrin complexes with diphenylamine. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*. 77 (2013) 455-462.



Full paper/Mémoire

Inclusion complexes of ortho-anisidine and β -cyclodextrin: A quantum mechanical calculation

Djilani Imene, Nouar Leila ^{*}, Madi Fatiha Haiahem Sakina, Bouhadiba Abdelaziz, Khatmi DjamelEddine

Laboratory of computational chemistry and nanostructures, Department of material sciences, Faculty of mathematical, informatics and material sciences, University of 08 Mai 1945, Guelma, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 November 2012

Accepted after revision 11 February 2013

Available online 16 March 2013

Keywords:

Cyclodextrin
Ortho-anisidine
PM6
ONIOM2
NBO

ABSTRACT

The structural aspects for the complexation of ortho-anisidine (O-AN)/ β -cyclodextrin were explored by using PM6, density function theory B3LYP/6-31G^{*}, M05-2X/6-31G^{*}, B3PW91/6-31G^{*}, MPW1PW91/6-31G^{*}, HF/6-31G^{*} methods and several combinations of ONIOM2 hybrid calculations. Calculations were performed upon the inclusion complexation of β -cyclodextrin (β -CD) with neutral (O-AN1) and cationic (O-AN2) species of ortho-anisidine. The obtained results with PM6 method clearly indicate that the formed complexes are energetically favored, the complex of O-AN2/ β -CD in B orientation is significantly more favorable than the others energetically. The structures show the presence of several intermolecular hydrogen bond interactions that were studied on the basis of natural bonding orbital (NBO) analysis, employed to quantify the donor–acceptor interactions between ortho-anisidine and β -CD.

© 2013 Académie des sciences. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Cyclodextrins (CD) are cyclic oligosaccharides that present a hydrophilic external part and a relatively hydrophobic cavity in which guest molecules can be encapsulated by inclusion complex formation [1,2]. The most widely used (CDs) are α -, β - and γ (CDs). The ability of β -CD to form inclusion complexes with different products is well known. In particular, β -CD (Fig. 1a) has an internal cavity, shaped like a truncated cone of about 8 Å deep and 6.0–6.4 Å in diameter. This cavity possesses a relatively low polarity that can accommodate guest organic molecules inside. The formation of inclusion complexes of organic molecules with cyclodextrins is

important for their pharmaceutical and technological applications [3–6].

The applications of O-AN (Fig. 1b) in various fields like catalysis and chemicals processing, chemical synthesis, colorants for paper, dyestuffs, pigments and optical brighteners. In electrochemical synthesis of polymer material using the O-AN [7] to form thin films and composite material. O-AN used as reducing agent in gold nano particle preparation in aqueous solution. Formulation and practical application of O-AN are often rendered difficult due to their adverse physicochemical properties such as poor solubility, instability, toxicity, and volatility [8]. The complexation between O-AN and cyclodextrins can result in products with superior performance (e.g., enhanced OAN solubility and stability, reduction of volatility).

Srinivasan et al. [9] prepared and characterized by XRD, SEM and FT-IR techniques, the solid complex of both species (neutral and cationic) of O-AN with β -CD. The

^{*} Corresponding author.

E-mail address: leilanoua@yahoo.fr (N. Leila).

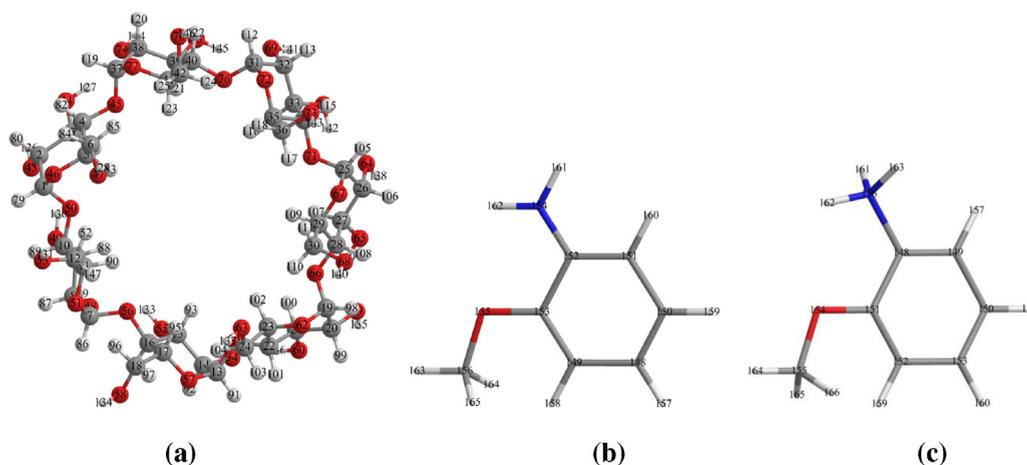


Fig. 1. Geometrical structures of β -CD (a), neutral (b) and cationic (c) species of O-AN optimized at PM6 method.

results indicate that the O-AN molecule is entrapped in the β -CD cavity to form an inclusion complex. The thermodynamic parameters in this inclusion process show that the reaction of β -CD with both species of O-AN is exothermic and accompanied with a negative entropy (ΔS).

Recently, the new semi-empirical method PM6 (parameterized model 6) was introduced [10–14], which is superior to other semi-empirical QM methods in various aspects. As compared to the earlier semi-empirical methods AM1 and PM3, several modifications have been made to the neglect of diatomic differential overlap (NDDO) core–core interaction term and to the parameter optimization method.

In this study, the complexation and deformation energies of both β -CD and O-AN during the formation of inclusion complexes were studied, using PM6 semi-empirical method in order to localize the minimum energy structures, which are used as starting structures for subsequent optimizations. After that, the structures are subjected to higher-level calculations, such HF, DFT and ONIOM2 methods to approach the ideal geometry and provide further insight into the complexation process of O-AN with β -CD. Furthermore, the natural bonding orbital (NBO) analysis is employed to quantify the donor–acceptor interactions between host and guest.

2. Computational method

In this study, we have considered only the inclusion compounds in molar proportion 1:1 formed between one molecule of β -CD and one of O-AN, abbreviated O-AN1/ β -CD (A), O-AN1/ β -CD (B), O-AN2/ β -CD (A) and O-AN2/ β -CD (B), (1 and 2 represent neutral and cationic species of O-AN respectively).

The initial structures of the cationic and the neutral species of O-AN were constructed using Hyperchem 7.5 molecular modeling package [15]. The starting geometry of β -CD was taken from Chem-Office 3D ultra (version 10, Cambridge software). The two structures O-AN and β -CD were then optimized by means of PM6 semi-empirical

method prior to using Gaussian09 [16] for all relevant calculations.

The inclusion model is shown in Fig. 2. It contains one passing process and one circling process.

For the construction of O-AN/ β -CD complex, the glycosidic oxygen atoms of the cyclodextrin molecule were placed on the XY plane and their center was defined as the center of the coordinate system. The secondary hydroxyl groups of the β -CD were placed pointing toward the positive Z axis. The hydroxyl group of the guest molecule was initially placed along the Z axis. Two possible orientations of the guest molecule in the complex were considered. The orientation in which the hydroxyl group of O-AN points toward the secondary hydroxyl of β -CD was called the “A orientation”, the other, in which the hydroxyl group of the guest points toward the primary hydroxyl of β -CD was called the “B orientation”, (Fig. 2).

The relative position between the host and the guest was measured by the Z-coordinate of the labeled carbon atom (C^*) of the guest (Fig. 2). The inclusion process emulation was then achieved along the Z axis from 10 to -10 Å with a step of 1 Å. The generated structures at each step were optimized by PM6 methods without imposing any symmetrical restrictions.

In order to find an even more stable structure of the complex, each guest molecule is calculated for all of the structures obtained by scanning θ , clock wisely circling around Z-axis, at 30° intervals from 0° to 360° .

Complexation energy upon complexes between O-AN and the β -CD is calculated for the minimum energy structure according to Eq. (1).

$$\Delta E = E_{\text{complex}} - (E_{\text{free O-AN}} + E_{\text{free } \beta\text{-CD}}) \quad (1)$$

where E_{complex} , $E_{\text{free } \beta\text{-CD}}$ and $E_{\text{free O-AN}}$ represent respectively the total energy of the complex, the free optimized β -CD and the free optimized O-AN energy. The magnitude of the energy change would be a metric of the driving force toward complexation.

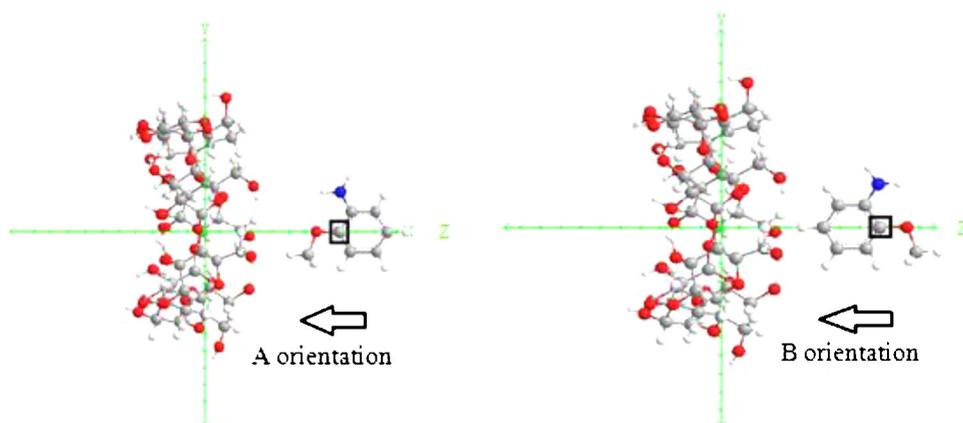


Fig. 2. Coordinate systems to describe inclusion processes of O-AN with β -CD.

The deformation energy for each component, the guest or the host molecule, throughout the formation of the complex, was defined as the difference in the energy of the totally optimized component compared to its energy in the complex as Eq. (2)

$$E_{\text{deformation}}(\text{component}) = E[\text{component}]_{\text{sp}}^{\text{opt}} - E[\text{component}]_{\text{opt}} \quad (2)$$

For the purpose of this work, the B3LYP [17–22] and B3PW91 [23–27] density functional were employed as they are the most widely used density functional and the most popular. In addition to the above-mentioned functional, we have also used the Minnesota density M05-2X functional, a member of the M05 families of density functionals developed by Zhao, Truhlar and Schultz, which gave good results [28,29] and is beginning to be increasingly used [30–32], and which gives us a good result in our study of the O-AN/ β -CD complex.

3. Results and discussion

3.1. Passing and circling process

The graphical representation of the energy changes involved during the inclusion passing process of O-AN in

β -CD at different Z positions for both orientations are illustrated in Fig. 3.

The first remark is that all complexation energies are negative, which show that the inclusion process of O-AN in β -CD is thermodynamically favorable. Second, the curves show several local minima, where the lowest minimum energy is precisely located at Z value of -6 \AA and 0 \AA respectively for neutral and cationic species of O-AN for the A orientation. The energy minimum for the B orientation is located at Z values of -3 \AA and 1 \AA respectively for neutral and cationic species of O-AN.

We can also notice that the lowest energy is obtained when θ is equal to 330° and 210° respectively for neutral and cationic species of O-AN for A orientation, but for the B orientation, it is located at 0° and 60° respectively for neutral and cationic species of O-AN. The energy changes of 1 and 2 complexes are exhibited in Fig. 4.

3.2. The optimization

The calculated energies for the most stable structures obtained by PM6 study are summarized in Table 1. The values of the energy minimum for both A orientation and B orientation in anionic and cationic forms are respectively equal to -13.20 , -13.50 , -35.13 and -35.51 kcal/mol,

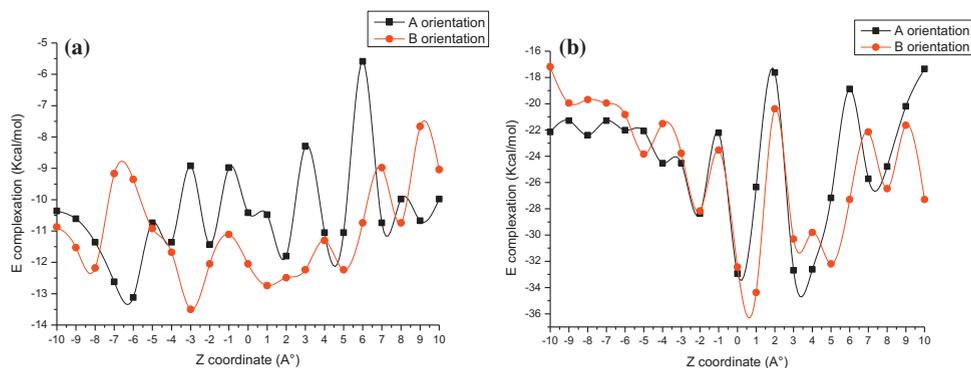


Fig. 3. Binding energies of the inclusion complexation of O-AN1/ β -CD (a) and O-AN2/ β -CD (b) at different positions (Z) and for both orientations.

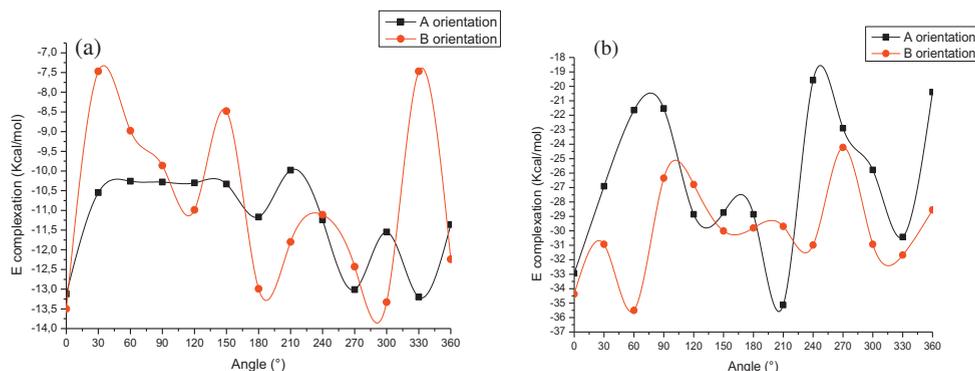


Fig. 4. Stability energies of the inclusion complexation of O-AN1/ β -CD (a) and O-AN2/ β -CD (b) at different angles (θ), PM6 calculations.

which indicates that the complexation energy is slightly in favor of the B orientation in cationic form. This weak difference in the complexation obtained with PM6 does not allow determining the nature of the driving forces and their relative contributions. So, we did consider a higher level of calculation.

The gap energetic between the two orientations for neutral and cationic species of O-AN obtained with PM6 is increased using single point calculations at B3LYP/6-31G*, M05-2X/6-31G*, B3PW91/6-31G*, MPW1PW91/6-31G* and HF/6-31G* levels and confirm the preference for the

B orientation (O-AN2/ β -CD) over the other three complexes (Table 1).

The results of the investigation of deformation energy reported in Table 1 show that the cationic form of O-AN molecule for orientation B requires slightly more energy than for orientation A (in neutral and cationic species) in order to adapt its structure to bind within the cavity of β -CD as indicated by the DEF [O-AN] of about 11.28 kcal/mol. This can be supported by the fact that flexibility of the guest structure is an important structural requirement for β -CD upon complexation.

Table 1

Thermodynamic parameters of the complexes A and B for neutral and cationic O-AN calculated by PM6 method.

	O-AN	O-AN+1	β -CD	O-AN1/ β -CD		O-AN2/ β -CD	
				A	B	A	B
<i>PM6</i>							
E (kcal/mol)	-14.05	127.38	-1564.63	-1591.88	-1592.18	-1472.38	-1472.76
ΔE (kcal/mol)				-13.20	-13.50	-35.13	-35.51
$E_{\text{deformation}}$ (O-AN1)	-	-	-	14.02	12.93	-	-
$E_{\text{deformation}}$ (O-AN2)	-	-	-	-	-	11.63	11.28
$E_{\text{deformation}}$ (β -CD)	-	-	-	8.79	11.73	11.29	13.91
H° (kcal/mol)	75.30	226.53	-834.58	-774.59	-774.84	-649.03	-649.15
ΔH° (kcal/mol)				-15.31	-15.56	-40.98	-41.10
G° (kcal/mol)	50.20	199.92	-941.26	-913.34	-914.59	-786.89	-787.58
ΔG° (kcal/mol)				-22.28	-23.53	-45.55	-46.24
S° (kcal/mol)	90.49	89.28	404.01	466.37	464.84	462.39	460.92
ΔS° (kcal/mol)				-28.13	-29.66	-28.49	-29.96
<i>B3LYP/6-31G*</i>							
E (Kcal/mol)	-252334.19	-252564.24	-2682649.17	-2934990.65	-2934997.74	-2935237.07	-2935239.76
ΔE (kcal/mol)				-7.29	-14.38	-23.66	-26.35
<i>M05-2X/6-31G*</i>							
E (kcal/mol)	-252300.93	-252528.66	-2682441.34	-2934744.22	-2934755.02	-2934987.57	-2934990.77
ΔE (kcal/mol)				-1.95	-12.75	-17.57	-20.77
<i>MPW1PW91/6-31G*</i>							
E (kcal/mol)	-252259.02	-252503.05	-2682040.49	-2934312.50	-2934315.52	-2934558.29	-2934560.86
ΔE (kcal/mol)				-12.99	-16.01	-14.75	-17.32
<i>B3PW91/6-31G*</i>							
E (kcal/mol)	-252215.09	-252468.85	-2681667.62	-2933890.06	-2933895.58	-2934145.10	-2934151.29
ΔE (kcal/mol)				-7.35	-13.87	-8.63	-14.82
<i>HF/6-31G*</i>							
E (kcal/mol)	-250721.62	-250985.48	-2667563.83	-2918294.99	-2918303.97	-2918562.21	-2918568.54
ΔE (kcal/mol)				-9.54	-18.52	-12.90	-19.23

Table 2

Mulliken charges of the atoms of O-AN1 and O-AN2, charge transfer of the A and B orientations calculated by PM6//B3LYP/6-31G* method.

	O-AN	O-AN1/ β -CD		O-AN+1	O-AN2/ β -CD	
		A	B		A	B
C ₁₄₈	-0.040// -0.037	0.021// -0.035	0.058// -0.012	-0.305// 0.111	-0.224// 0.145	-0.230// 0.164
C ₁₄₉	-0.067// -0.075	-0.091// -0.031	-0.092// -0.038	0.146// 0.028	0.144// 0.001	0.143// 0.018
C ₁₅₀	0.047// -0.015	-0.005// 0.007	-0.046// -0.025	-0.032// 0.052	-0.060// 0.014	-0.060// -0.007
C ₁₅₁	-0.144// -0.088	-0.027// -0.055	-0.011// -0.035	0.377// 0.420	0.348// 0.409	0.350// 0.360
C ₁₅₂	0.201// 0.323	0.064// 0.227	0.032// 0.220	-0.135// 0.005	-0.148// -0.048	-0.120// 0.031
C ₁₅₃	0.136// 0.334	0.202// 0.345	0.214// 0.354	0.229// 0.074	0.201// 0.044	0.181// 0.030
N ₁₅₄	0.011// -0.162	-0.012// -0.139	-0.017// -0.147	-0.405// -0.569	-0.409// -0.566	-0.400// -0.304
O ₁₅₅	-0.394// -0.550	-0.404// -0.560	-0.402// -0.559	0.330// 0.356	0.317// 0.319	0.320// 0.295
C ₁₅₆	0.250// 0.272	0.269// 0.263	0.281// 0.287	0.793// 0.520	0.765// 0.420	0.775// 0.448
Somme	0.000// 0.000	0.016// 0.022	0.017// 0.045	1.000// 1.000	0.934// 0.738	1.079// 1.018

3.3. Thermodynamics parameters

The statistical thermodynamic calculation was carried out at 1 atm pressure and 298.15 K temperature by PM6 method. The thermodynamic quantities the enthalpy changes (ΔH), Gibbs energy changes (ΔG) and entropy changes (ΔS) contributions are depicted in Table 1. As can be seen from Table 1, ΔG is negative which suggests that the inclusion process proceeded spontaneously at 298K. ΔH and ΔS are also negative, which indicates that the inclusion process is an exergonic and enthalpy-controlled process. The negative enthalpy change (ΔH) arose from the

van der Waal's interaction, while the negative entropy change (ΔS) is the steric barrier caused by molecular geometrical shape and the limit of β -CD cavity to the freedom of shift and rotation of O-AN molecule. The same results are also given with the experimental observation [9].

3.4. Charge transfer

Liu and Guo suggest that charge-transfer interactions play a relevant role in the stabilization of their inclusion complexes [33]. The Mulliken charges of the heavy atoms

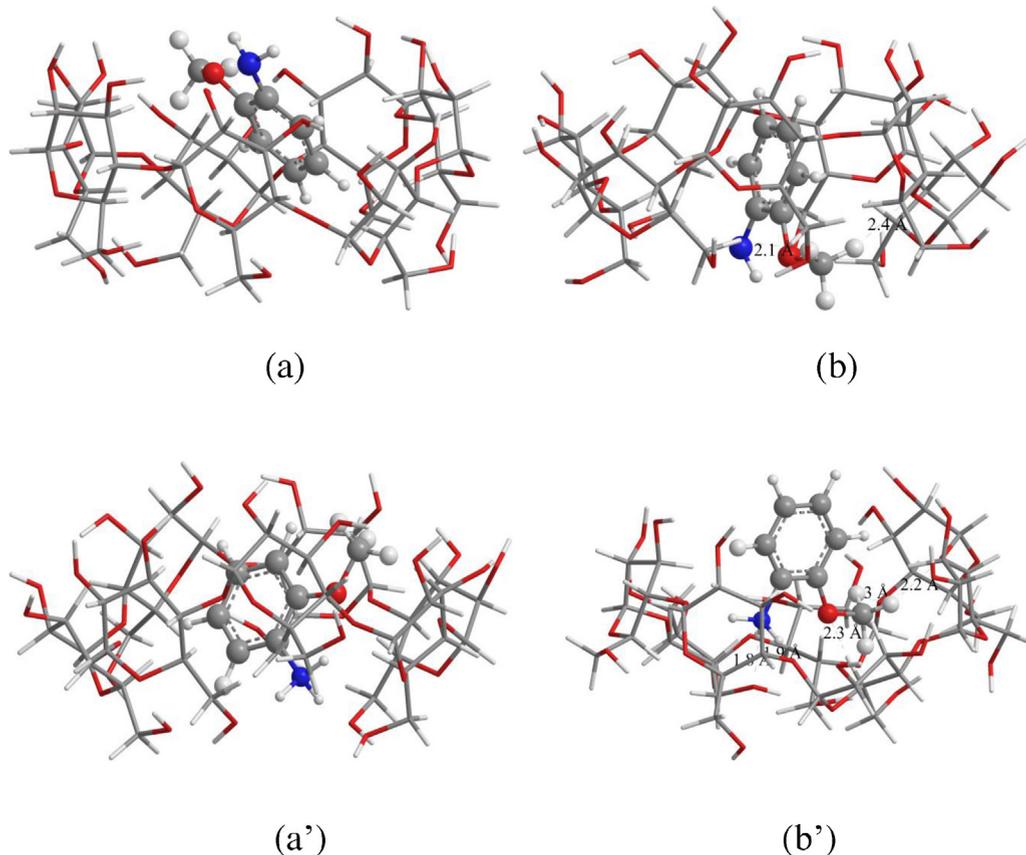


Fig. 5. ONIOM2 energy minimized structure of the O-AN1/ β -CD A (a), O-AN1/ β -CD B (b), O-AN2/ β -CD A (a') and O-AN2/ β -CD B (b'). Top view. Hydrogen bonds are indicated by dotted lines.

of O-AN1 and O-AN2, charge transfer of complexes O-AN1/ β -CD and O-AN2/ β -CD are summarized in Table 2 by B3LYP/6-31G* and PM6 methods. The data show that the β -CD molecule accepts the electron from O-AN and the charge transfer of O-AN2/ β -CD in B orientation (PM6: **1.079e**, B3LYP/6-31G*: **1.018e**) is the largest of all complexes.

For the O-AN1/ β -CD complex, Mulliken charge distribution indicates that there is a small but non-trivial transferred charge. The amount of this charge is pretty similar in both A and B orientation. Hence, in spite of that charge–transfer interaction, is a non-trivial driving force in the complexation of O-AN1 and β -CD, the stability of the A orientation in relation to the B one is not necessary assessed by this interaction [34,35].

3.5. The structure parameters of inclusion complexes

Among the structures of the four inclusion complexes shown in Fig. 5, we could notice that O-AN2/ β -CD in B orientation presents several intermolecular H-bonds in the structure. Here, the H-bond is defined as C–H–O or O–H–O and the N–H–O H bond lengths are less than 3 Å, which is in agreement with the reported data [36]. Obviously, the hydrogen bonds of O-AN2/ β -CD are more than those of the other three. This explains why the complexation energy of

the inclusion O-AN2/ β -CD in B orientation is lower than the other three complexes.

Table 3 presents the most interesting bond distances, bond angles and dihedral angles of the O-AN before and after complexation in β -CD obtained from PM6 and B3LYP/6-31G* calculations for the most stable structure (Fig. 5). It was evident that after complexation, the conformation of O-AN was completely altered. The alterations were significant in dihedral angles, which indicated that the O-AN adopted a specific conformation to form a stable complex.

3.6. ONIOM calculations

In order to further understand molecular recognition between the guest and the host, we adopted ONIOM2 methods. In our hybrid model study, we submitted the host molecule β -CD to the low level of quantum calculations (PM6) since we assumed it provides only an environmental effect and contains the larger number of atoms, while the guest molecule O-AN (neutral and cationic species) is treated at a high level of calculation HF/6-31G*, B3LYP/6-31G*, M05-2X/6-31G* and MPW1PW91/6-31G*. Table 4 emphasizes the computational results of the ONIOM2 study. It is interesting to note that the results indicate that the complexation according to the B

Table 3

Geometrical parameters of O-AN1 and O-AN2 before and after inclusion in β -CD, bond distances (Å), angle (°) and dihedral angles (°) calculated by PM6//B3LYP/6-31G* methods.

	O-AN 1	O-AN2	O-AN1/ β -CD		O-AN2/ β -CD	
	PM6//B3LYP/6-31G*	PM6//B3LYP/6-31G*	A	B	A	B
			PM6//B3LYP/6-31G*		PM6//B3LYP/6-31G*	
Bond lengths (Å)						
C ₁₄₈ –C ₁₄₉	1.408//1.408	1.0390//1.389	1.399//1.399	1.402//1.402	1.394//1.394	1.392//1.392
C ₁₄₉ –C ₁₅₃	1.384//1.384	1.405//1.405	1.393//1.393	1.392//1.392	1.401//1.401	1.402//1.402
C ₁₄₉ –H ₁₅₈	1.085//1.085	1.091//1.091	1.093//1.093	1.088//1.088	1.089//1.089	1.100//1.100
C ₁₅₀ –H ₁₅₉	1.088//1.088	1.094//1.094	1.091//1.091	1.089//1.089	1.102//1.102	1.091//1.091
C ₁₅₂ –C ₁₅₃	1.437//1.437	1.414//1.414	1.423//1.423	1.427//1.427	1.414//1.414	1.415//1.415
C ₁₅₂ –N ₁₅₄	1.392//1.392	1.478//1.478	1.432//1.432	1.427//1.427	1.474//1.474	1.475//1.475
C ₁₅₃ –O ₁₅₅	1.389//1.389	1.364//1.364	1.392//1.392	1.386//1.386	1.368//1.368	1.365//1.365
N ₁₅₄ –H ₁₆₁	0.997//0.997	1.034//1.034	1.033//1.033	1.025//1.025	1.051//1.051	1.044//1.044
N ₁₅₄ –H ₁₆₂	1.002//1.002	1.041//1.041	1.023//1.023	1.019//1.019	1.047//1.047	1.053//1.503
Bond angles (°)						
C ₁₄₉ –C ₁₄₈ –C ₁₅₀	120.305//120.302	120.894//120.897	120.520//120.520	120.355//120.355	120.763//120.761	120.991//120.991
C ₁₄₉ –C ₁₄₈ –H ₁₅₇	119.171//119.172	119.813//119.814	119.525//119.525	119.447//119.447	119.814//119.813	119.536//119.532
C ₁₅₀ –C ₁₄₈ –H ₁₅₇	120.526//120.526	119.292//120.288	119.977//119.977	120.197//120.197	119.416//119.419	119.473//119.477
C ₁₄₈ –C ₁₅₀ –H ₁₅₉	120.151//120.151	119.331//119.332	120.765//120.765	120.160//120.160	119.784//119.781	119.622//119.619
C ₁₅₀ –C ₁₅₁ –H ₁₆₀	119.684//119.684	120.243//120.241	120.361//120.361	119.806//119.806	120.342//120.345	120.265//120.265
C ₁₅₂ –C ₁₅₁ –H ₁₆₀	120.234//120.234	120.446//120.441	119.289//119.289	119.727//119.727	120.471//120.465	120.189//120.185
C ₁₅₁ –C ₁₅₂ –N ₁₅	121.991//121.991	120.499//120.501	119.601//119.601	120.391//120.391	120.519//120.519	121.375//121.375
Dihedral angle (°)						
C ₁₅₀ –C ₁₄₈ –C ₁₄₉ –C ₁₅	0.000//0.000	0.000//0.000	0.827//0.827	–0.304//–0.304	1.520//1.524	0.320//0.317
C ₁₅₀ –C ₁₄₈ –C ₁₄₉ –H ₁₅₈	–180.000//	180.000//180.000	–178.695//	178.998//178.998	–179.142//	–179.739//
	–180.000		–178.695		–179.143	–179.739
H ₁₅₇ –C ₁₄₈ –C ₁₄₉ –C ₁₅₃	0.000//–180.000	0.000//–180.000	–179.074//	–179.917//	–177.498//	–179.831//
			–179.074	–179.917	–177.496	–179.829
C ₁₄₉ –C ₁₄₈ –C ₁₅₀ –C ₁₅₁	0.000//0.000	0.000//0.000	–0.937//–0.937	0.556//0.556	–0.898//–0.899	0.031//0.032
C ₁₄₉ –C ₁₄₈ –C ₁₅₀ –H ₁₅₉	–180.000//	180.000//180.000	179.732//179.732	–179.512//	178.817//178.816	–179.873//
	–180.000		–179.512		–179.873	
H ₁₅₇ –C ₁₄₈ –C ₁₅₀ –C ₁₅₁	180.000//0.000	180.000//	178.964//178.964	–179.833//	178.23//178.125	–179.818//
		–180.000		–179.833		–179.823
C ₁₄₈ –C ₁₄₉ –C ₁₅₃ –C ₁₅₂	0.000//0.000	0.000//0.000	1.046//1.046	–0.641//–0.641	–0.796//–0.800	–0.355//
						–0.352

Table 4Relative energy for the optimized structures of complexes O-AN1/ β -CD and O-AN2/ β -CD in both orientations as calculated by ONIOM2 method.

	O-AN1/ β -CD			O-AN2/ β -CD		
	A	B	ΔE	A	B	ΔE
E (PM6)	-1591.88	-1592.18	-0.30	-1472.38	-1472.76	-0.38
E_{ONIOM} (B3LYP/6-31G*:PM6)	-253912.57	-253913.17	-0.60	-254165.70	-254165.96	-0.26
E_{ONIOM} (M05-2X/6-31G*:PM6)	-253879.69	-253880.19	-0.50	-254130.88	-254131.28	-0.40
E_{ONIOM} (MPW1PW91/6-31G*:PM6)	-253851.89	-253852.26	-0.37	-254105.21	-254105.40	-0.19
E_{ONIOM} (HF/6-31G*:PM6)	-252334.58	-252335.07	-0.49	-252590.03	-252590.53	-0.50

Table 5Donor–acceptor interactions and stabilization energies $E^{(2)}$ (kcal/mol).

β -CD donor O-AN acceptor	$E^{(2)}$ B3LYP/6-31G*	$E^{(2)}$ M05-2X/6-31G*	$E^{(2)}$ MPW1PW91/6-31G*	$E^{(2)}$ HF/6-31G*	
<i>B orientation for cationic O-AN</i>					
$\delta(1)$ C 15 - H 93	$\delta^*(1)$ C 155 - H 165	3.01	3.10	3.04	2.87
$\delta(1)$ O 53 - H 131	$\delta^*(1)$ C 155 - H 164	1.85	1.75	1.78	1.74
LP (1) O 47	$\delta^*(1)$ N 156 - H 161	1.67	1.62	1.69	1.32
LP (1) O 54	$\delta^*(1)$ C 152 - H 159	1.40	1.68	1.42	1.68
LP (1) O 56	$\delta^*(1)$ C 155 - H 165	1.78	1.78	1.74	1.90
LP (1) O 61	$\delta^*(1)$ C 155 - H 166	2.12	2.34	2.09	2.28
LP (1) O 71	$\delta^*(1)$ N 156 - H 162	3.94	3.37	3.24	3.00
<i>O-AN donor β-CD acceptor</i>					
	$E^{(2)}$ B3LYP/6-31G*	$E^{(2)}$ M05-2X/6-31G*	$E^{(2)}$ MPW1PW91/6-31G*	$E^{(2)}$ HF/6-31G*	
<i>B orientation for cationic O-AN</i>					
$\delta(1)$ C 151 - H 160	$\delta^*(1)$ C 41 - H 123	4.19	4.12	4.18	4.02
$\delta(1)$ C 156 - H 165	$\delta^*(1)$ C 30 - H 110	1.78	1.90	1.90	1.48
LP (1) N 154	$\delta^*(1)$ C 12 - H 52	1.39	1.44	1.39	1.39
LP (1) N 154	$\delta^*(1)$ C 36 - H 118	2.45	2.51	2.45	2.44

orientation in cationic species is significantly more favorable than the other three complexes. ONIOM2 calculations confirm PM6 results.

Furthermore, it can be seen that the gap of the complexation energy between the two orientations in the four calculations vary considerably to -0.37 at -0.60 kcal/mol and -0.19 at -0.50 kcal/mol respectively in neutral and cationic species of O-AN. The more stable complex is obtained with [(B3LYP/6-31G*:PM6)] and [(HF/6-31G*:PM6)] level.

3.7. Natural Bond Orbital (NBO) analysis

NBO analysis provides an efficient method for studying intra- and intermolecular bonding and interaction between bonds, and also provides a convenient basis for investigating charge transfer or conjugative interaction in molecular systems. Some electron donor orbital, acceptor orbital and the interacting stabilization energy resulted from the second-order micro-disturbance theory are reported [37,38]. The second-order Fock matrix was carried out to evaluate the donor–acceptor interactions in the NBO analysis [39]. For each donor (i) and acceptor (j), the stabilization energy $E^{(2)}$ associated with the delocalization $i \rightarrow j$ is estimated as:

$$E^{(2)} = AE_{ij} = \frac{q_i F(i,j)}{\varepsilon_j - \varepsilon_i} \quad (3)$$

where q_i is the donor orbital occupancy, ε_i and ε_j are diagonal elements and $F(i,j)$ is the off diagonal NBO Fock

matrix element [40]. The electron donor orbital, electron acceptor orbital, and their corresponding $E^{(2)}$ energies for the B orientation in cationic form are shown in Table 5

From Table 5, it can be seen that a great number of donor σ C–H or σ N–H and acceptor σ^* C–H interactions occur between the cavity and the guest molecule. The interactions energies of these contacts are in the range of 1.32–4.19 kcal/mol. The interactions are in detail:

- when O-AN plays the role of acceptor, the important interaction is observed between LP (O 71) and σ^* N 156 - H 162 (3.94 kcal/mol from B3LYP/6-31G* calculations);
- vacant orbital σ^* C–H of β -CD accepts donor σ C–H from guest molecule, where the greater interaction is formed between σ C 151 - H 160 and σ^* C 41 - H 123 (4.19 kcal/mol from B3LYP/6-31G* calculations).

4. Conclusions

The stable structures and the inclusion process for neutral (O-AN1) and anionic (O-AN2) species of ortho-anisidine (O-AN)/ β -cyclodextrin inclusion complexes were studied by use of PM6, DFT, HF methods and several combinations of ONIOM2 hybrid calculations.

The result suggests that the complexation energy of the O-AN2/ β -CD in B orientation is significantly more favorable than the others. The statistical thermodynamic calculations suggest that the formation of the inclusion of β -CD with neutral and cationic species of O-AN was an exothermic reaction accompanied with negative ΔS . In addition, NBO analysis gives that mutual interactions

between donor and acceptor orbital of each O-AN and β -CD plays an important role to the stabilization of such complex.

The solvent effect that is not considered in this study plays probably an important role of complexation between O-AN and cyclodextrins. Nevertheless, the present work represents a preliminary result, which gives an idea of the inclusion process of O-AN in CDs.

Acknowledgments

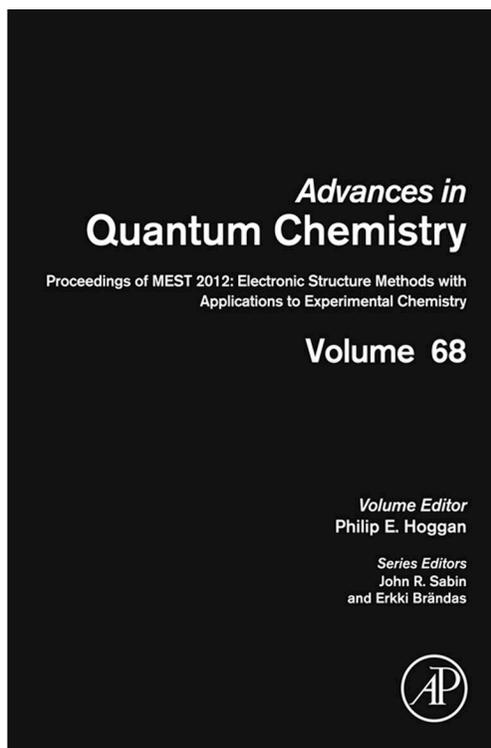
This study was supported by the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research and the General Direction of Scientific Research as a part of projects CNEPRU (No. **B01520090002**) and PNR (**8/u24/4814**).

References

- [1] O.K. Abou-Zied, A.T. Al-Hinai, *J. Phys. Chem.* 110 (2006) 7835.
- [2] J. Szejtli, *Chem. Rev.* 98 (1998) 1743.
- [3] M.V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* 98 (1998) 1875.
- [4] K.B. Lipkowitz, *Chem. Rev.* 98 (1998) 1829.
- [5] R.K. Sankaranaryanan, S. Siva, A. Antony Muthu Prabu, N. Rajendiran, *J. Mol. Liq.* 161 (2011) 107.
- [6] G. Venkatesh, A. Antony Muthu Prabu, N. Rajendiran, *J. Fluoresc.* 21 (2011) 1485.
- [7] S. Patil, J.R. Mahajan, M.A. More, P.P. Patil, S.W. Gosavi, S.A. Gangal, *Poly. Inter.* 46 (1998) 99.
- [8] P. Bertoncello, A. Notargiacomo, D.J. Rile, M.K. Ram, C. Nicolini, *Electrochem. Commun.* 5 (2003) 787.
- [9] K. Srinivasan, J. Vaheethabanu, P. Manisankar, T. Stalin, *J. Mol. Struct.* 987 (2011) 214.
- [10] J. James, P. Stewart, *J. Mol. Model.* 13 (2007) 1173.
- [11] J. Rezac, J. Fanfrlík, D. Salahub, P. Hobza, *J. Chem. Theory Comput.* 5 (2009) 1749.
- [12] M.V. Gaspar de Araujo, O.F.L. Macedo, C. da Cunha Nascimento, L.S. Conegero, L.S. Barreto, L.E. Almeida, N. Bezerra da Costa Jr., I.F. Gimenez, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 72 (2009) 165.
- [13] M.V. Gaspar de Araújo, E.K. Barbosa Vieira, G.S. Lázaro, L.S. Conegero, L.E. Almeida, L.S. Barreto, N. Bezerra da Costa Jr., I.F. Gimenez, *Bioorg. Med. Chem.* 16 (2008) 5788.
- [14] X. Yong, W. Xueye, Y. Zhang, L. Benhua, *Comput. Theor. Chem.* 967 (2011) 213.
- [15] Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002 Hypercube. Inc.
- [16] 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, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian, Inc. Wallingford CT, 2009.
- [17] J.J.P. Stewart, *J. Mol. Model.* 14 (2008) 499.
- [18] M. Juan, B. Giusti, A. Gastaca, M.S. Albesa, P.E. Cortizo, Allegretti, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 78 (2011) 868.
- [19] K. Morokuma, *Bull. Korean Chem. Soc.* 24 (6) (2003) 797.
- [20] M.J. Huang, Z. Quan, Y.M. Liu, *Int. J. Quantum Chem.* 109 (1) (2009) 81.
- [21] A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648.
- [22] W. Li, L. Bitai, F. Chen, F. Yang, Z. Wang, *J. Mol. Struct.* 990 (2011) 244.
- [23] S. Ramalingama, S. Periandy, *Spectrochim. Acta A* 78 (2011) 1149.
- [24] L. Liu, H. Gao, *Spectrochim. Acta A* 89 (2012) 201.
- [25] B.G. Willis, K.F. Jensen, *J. Phys. Chem. A* 102 (1998) 2613.
- [26] M.S. Sadjadi, B. Sadeghi, K. Zare, *J. Mol. Struct.* 817 (2007) 27.
- [27] A.F. Jalbout, F. Nazari, L. Turker, Gaussian-based computations in molecular science, *J. Mol. Struct.* 671 (2004) 1.
- [28] K. Helios, R. Wysokiński, A. Pietraszko, D. Michalska, *Vibrational Spectrosc.* 55 (2011) 207.
- [29] J. Gu, J. Wang, J. Leszczynski, *Chem. Phys. Lett.* 512 (2011) 108.
- [30] Y. Li, W. Guo, W. Fan, Z. Qin, J. Wang, *Chin. J. Catal.* 31 (2010) 1419.
- [31] Y. Zhao, N.E. Schultz, D.G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* 2 (2006) 364.
- [32] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* 3 (2007) 289.
- [33] L. Liu, K.S. Song, L.I. Xiao-Song, G. Qing-Xiang, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 40 (2001) 35–39.
- [34] L. Liu, K.S. Song, X.S. Li, Q.X. Guo, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 40 (2001) 35.
- [35] A.D. Sayede, A. Ponchel, G. Filardo, A. Galia, E. Monflier, *J. Mol. Struct.* 777 (2006) 99.
- [36] H. Aki, T. Niiya, Y. Iwase, Y. Kawasaki, K. Kumai, T. Kimura, *Thermochim. Acta* 416 (2004) 87.
- [37] C. James, A. Amal Raj, R. Reghunathan, I.H. Joe, V.S. Jayakumar, *J. Raman Spectrosc.* 37 (2006) 1381.
- [38] J.N. Liu, Z.R. Chen, S.F. Yuan, *J. Zhejiang Univ. Sci. B* 6 (2005) 584.
- [39] M. Szafran, A. Komasa, E. Bartoszak-Adamska, *J. Mol. Struct.* 827 (2007) 101.
- [40] E. Kavitha, N. Sundaraganesan, S. Sebastian, M. Kurt, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 77 (2010) 612.

**Provided for non-commercial research and educational use only.
Not for reproduction, distribution or commercial use.**

This chapter was originally published in the book *Proceedings of MEST 2012: Electronic Structure Methods with Applications to Experimental Chemistry*. The copy attached is provided by Elsevier for the author's benefit and for the benefit of the author's institution, for non-commercial research, and educational use. This includes without limitation use in instruction at your institution, distribution to specific colleagues, and providing a copy to your institution's administrator.



All other uses, reproduction and distribution, including without limitation commercial reprints, selling or licensing copies or access, or posting on open internet sites, your personal or institution's website or repository, are prohibited. For exceptions, permission may be sought for such use through Elsevier's permissions site at:

<http://www.elsevier.com/locate/permissionusematerial>

From Imene Djilani et al., Molecular Modeling Study of Neutral and Cationic Species of Ortho-Anisidine by β -Cyclodextrin. In: Philip E. Hoggan, editor, Proceedings of MEST 2012: Electronic Structure Methods with Applications to Experimental Chemistry. Vol 68, Chennai: Academic Press, 2014, p. 279-291.

ISBN: 978-0-12-800536-1

© Copyright 2014 Elsevier Inc.

Academic Press.

Molecular Modeling Study of Neutral and Cationic Species of Ortho-Anisidine by β -Cyclodextrin

I. Djilani, L. Nouar, F. Madi, S. Haiahem, A. Bouhadiba, and D. Khatmi

Laboratory of Computational Chemistry and Nanostructures, Department of Material Sciences, Faculty of Mathematical, Informatics and Material Sciences, University of 08 Mai 1945, Guelma, Algeria.

Contents

1. Introduction	279
2. Calculation procedure	280
3. Results and discussions	282
3.1 Natural bond orbital (NBO) analysis	286
3.2 GIAO/DFT calculation	288
4. Conclusion	288
Acknowledgments	289
References	290

Abstract

Two models namely A and B were considered to investigate the inclusion process of neutral (O-AN 1) and cationic (O-AN 2) species of ortho-anisidine into β -CD cavity by means of PM6 and B3LYP/6-31G*. The obtained results with PM6 method clearly indicate that the formed complexes are energetically favored; the O-AN2/ β -CD (B) complex is found more favored than the other complexes. The calculated deformation energies show that the geometry of β -CD is deformed in the complexation process. Finally, from NBO analysis, the donor and acceptor interactions between O-AN and β -CD were analyzed and discussed.

1. INTRODUCTION

Cyclodextrins (CDs) are cyclic oligosaccharides with central hydrophobic cavities and hydrophilic exterior edges. Cyclodextrins are composed of 5–12 α -(1-4)-linked D(+) glucopyranose units linked in macrocyclic ring. The most widely used (CDs) are α -, β -, and γ (CDs). The ability of β -CD to form inclusion complexes with different products is well known.^{1,2} In particular, β -CD has an internal cavity shaped like a



Full paper/Mémoire

Host-guest inclusion complex between β -cyclodextrin and paeonol: A theoretical approach

Sakina Haiahem, Leila Nouar^{*}, Imen Djilani, Abdelazize Bouhadiba, Fatiha Madi, Djamel Eddine Khatmi

Laboratory of Computational Chemistry and Nanostructures, Department of Material Sciences, Faculty of Mathematical, Informatics and Material Sciences, University of 08 Mai 1945, Guelma, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 April 2012

Accepted after revision 14 November 2012

Available online 11 January 2013

Keywords:

Cyclodextrin

Paeonol

PM3

DFT

HF

ONIOM2

NBO

ABSTRACT

Host-guest interactions of β -cyclodextrin (β -CD) with paeonol (PAE) were simulated using semi-empirical PM3 and both ONIOM2 [(B3LYP/6-31G*:PM3), (HF/6-31G*:PM3)] methods. The results obtained with PM3 method clearly indicate that the complexes formed are energetically favored with or without solvent, the model 1 (PAE entering into the cavity of β -CD from its wide side by OCH₃ group) is found more favored than the model 2 (PAE entering into the cavity of β -CD from its wide side by COCH₃ group). Finally, natural bonding orbital (NBO) analysis was performed based on ONIOM2 optimized complexes to quantify the donor-acceptor interactions between PAE and β -CD.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Académie des sciences.

1. Introduction

Naturally occurring cyclodextrins (CDs) are α -1, 4-linked cyclic oligomers of D-glucopyranose which possess the remarkable property of forming inclusion complexes with a variety of small molecules of appropriate size through the influence of non-covalent interactions. The resultant inclusion complexes can induce modification of the physicochemical properties of the 'guest' molecules, particularly in terms of water solubility and solution stability [1–3]. Therefore, it is important to clarify the structures of the inclusion complexes from a viewpoint of enzyme-substrates within the hydrophobic cavities of CDs [4]. The most common CDs are α , β and γ -CDs, which consist of 6–8 glucopyranose units, respectively. Nevertheless, β -cyclodextrin (β -CD) (Fig. 1(a)) is by far the most widely used compound owing to the optimal size of its

internal cavity (8 Å), the most accessibility, and the lowest price for the encapsulation of molecules [5].

Paeonol (2' hydroxy-4' methoxyacetophenone, PAE), as shown on Fig. 1(b), is the main active compound of the *Paeonia lactiflora* Pallas, a traditional Chinese herb used commonly in Asia and Europe. PAE has antioxidant and anti-inflammatory activity as well as the ability to suppress tumor formation [6]. PAE can also inhibit melanin synthesis and down-regulate melanin transfer [7], whose effects can be exploited in cosmetic applications. Despite its many features that make it appropriate for potential medical uses, PAE is hydrophobic and has a low aqueous solubility, possibly limiting its range of applications. Tsai et al. [8] have synthesized and characterized the inclusion complex of PAE and β -CD in which PAE penetrated β -CD under the influence of the intermolecular hydrogen bond between PAE and β -CD. In continuation of the work of Tsai et al., the current study examines the detailed inclusion complexation of PAE and β -CD by means of PM3 semi-empirical method, density functional theory (DFT), Hartree-Fock (HF) and hybrid method (ONIOM2).

^{*} Corresponding author.

E-mail address: leilanoua@yahoo.fr (L. Nouar).

Molecular docking study on β -cyclodextrin Interactions of metobromuron and [3-(p-bromophenyl)-1-methoxy-1-methylurea]

Haiahem Sakina · Bouhadiba Abdelaziz ·
Nouar Leila · Djilani Imene · Madi Fatiha ·
Khatmi Djamel Eddine

Received: 23 December 2010 / Accepted: 15 December 2011 / Published online: 4 March 2012
© Springer Science+Business Media B.V. 2012

Abstract The inclusion process involving β -cyclodextrin (β -cyclodextrin-CD) and phenylurea herbicide metobromuron (MB) has been investigated by using the MM+, PM3, B3LYP, HF, ONIOM2 and NBO methods. The binding and complexation energies for both orientations considered in this research are reported. The geometry of the most stable complex shows that the aromatic ring is deeply self-included inside the hydrophobic cavity of β -CD also an intermolecular hydrogen bond is established between host and guest molecules. This suggests that hydrophobic effect and hydrogen bond play an important role in the complexation process. The statistical thermodynamic calculations by PM3 demonstrate that 1:1 MB/ β -CD complex is favored by a negative enthalpy change. Moreover, NBO calculations proved also that are a very useful means to quantify the interaction energies of the hydrogen bonds.

Keywords β -cyclodextrin · MM+ · PM3 · DFT · HF · ONIOM2 · NBO

Introduction

Cyclodextrins (CDs) are cyclic oligosaccharides with a small number of glucose units. The most common CDs are α -, β - (Fig. 1a) and γ -CDs that differ in the number of D-glucopyranose ($C_6H_{10}O_5$) units: 6, 7 and 8, respectively [1]. The resultant inclusion complexes can induce modification of the physicochemical properties of the 'guest'

molecules, particularly in terms of water solubility and solution stability [2]. Therefore, it is important to clarify the structures of the inclusion complexes from a viewpoint of enzyme-substrates within the hydrophobic cavities of CDs [3]. Formulation and practical application of pesticides are often rendered difficult due to their adverse physicochemical properties such as poor solubility, chemical and thermal instability, mammalian toxicity, malodor, volatility, high soil mobility, persistence and poor wettability. Complexation between pesticides and cyclodextrins can result in products with superior performance (e.g., enhanced pesticide solubility and stability, reduction of volatility) [4]. Metobromuron (3-(p-bromophenyl)-1-methoxy-1-methylurea) (Fig. 1b, c) is a phenylurea herbicide that is used for the control of broadleaf weeds in cereal and vegetable crops, acting through the inhibition of photosynthesis [5, 6]. The compound has a relatively low aqueous solubility ($3.3 \cdot 10^{-4}$ g/mL at 25 °C).

Recently, Smith et al. [7] have studied experimentally the encapsulation of phenylurea herbicide metobromuron (MB) in β -CD to test its affinity for CD. To our knowledge, the complexation of CD with MB has not yet been studied theoretically. So, the aim of this investigation is to study the inclusion complex between MB and β -CD with stoichiometry 1:1 specifically to determine its optimum geometrical structure, to describe the nature of intermolecular binding, the conformational changes of MB inside the β -CD cavity, the stability of the complex as well as the inclusion energetic of the formation process between the guest molecule and the host CD including thermodynamic parameters. Currently, there is great interest in the theoretical study of supramolecular systems. For this purpose, molecular mechanics (MM) [8] or semi empirical methods [9, 10] are the most widely used as ab initio and density functional theory (DFT) methods are prohibitively

H. Sakina · B. Abdelaziz · N. Leila (✉) · D. Imene ·
M. Fatiha · K. D. Eddine
Laboratory of Computational Chemistry and Nanostructure,
Guelma University, BP: 401, 24000 Guelma, Algeria
e-mail: leilanoua@yahoo.fr

Theoretical investigation study based on PM3MM and ONIOM2 calculations of β -Cyclodextrin complexes with diphenylamine

Bouhadiba Abdelaziz · Nouar Leila ·
Haiahem Sakina · Djilani Imene · Madi Fatiha ·
Khatmi DjamelEddine

Received: 21 October 2012 / Accepted: 15 November 2012 / Published online: 2 December 2012
© Springer Science+Business Media Dordrecht 2012

Abstract The inclusion complex of β -cyclodextrin (β -CD) and diphenylamine (DPA) was investigated by using PM3MM, DFT, HF and ONIOM2 methods. The most stable structure was obtained at the optimum position and angle. The results indicate that the inclusion complex formed by DPA entering into the cavity of β -CD from its wide side (the secondary hydroxyl group side) is more stable than that formed by DPA entering into the cavity of β -CD from its narrow side (the primary hydroxyl group side). The structures show the presence of several intermolecular hydrogen bond interactions that were studied on the basis of natural bonding orbital (NBO) analysis, employed to quantify the donor–acceptor interactions between diphenylamine and β -CD. A study of these complexes in solution was carried out using the CPCM model to examine the influence of solvation on the stability of the diphenylamine β -CD complex.

Keywords Diphenylamine · β -CD · PM3MM · ONIOM2 · NBO

Introduction

The study of inclusion complexes of organic molecules with cyclodextrins (CDs) has attracted the interest of many experimental and theoretical chemists during the past decades [1, 2].

CDs (Fig. 1) are cyclic oligosaccharides obtained by the enzymatic degradation of starch. They are formed by the association of six, seven or eight units of glycopyranose linked by a (1, 4) connections and named respectively α , β and γ -CD. They bear hydrophobic cavities capable of forming inclusion complexes with a variety of organic molecules. CDs are known for their ability to bind organic molecules by noncovalent interactions and it has been reported that the hydrophobic effects, van der Waals interactions, dipole dipole interactions and charge transfer interactions are the possible driving forces for the inclusion complex [3]. In particular, β -cyclodextrin (β -CD) has an internal cavity shaped like a truncated cone of about 8 Å deep and 6.0–6.4 Å in diameter. This cavity possesses a relatively low polarity, so it can accommodate guest organic molecules inside [4]. By this means, β -CD can improve the stability, dispersing and dissolving properties of some drugs, and enhance its physical and chemical activity through the inclusion complexes [5]. Therefore, β -CD is by far the most widely used in pharmaceutical sciences and different fields of chemistry ranging from analytical to synthetic chemistry in CDs [6, 7].

DPA, as a guest molecule, could be easily encapsulated inside β -CD to form 1:1 inclusion complexes.

Experimental results reported by R. Rajamohan and Swaminathana [8] that the ratio between β -CD and DPA complex is of 1:1 type, and our calculation indicate that β -CD and DPA can form 1:1 inclusion complex. This inclusion complex formation from DPA and β -CD was, revealed by UV and confirmed by the FT-IR spectral study and SEM image analysis. In continuation of the work of R. Rajamohan and Swaminathana [8], the current study examines the detailed inclusion complexation of DPA and β -CD by means of PM3MM, DFT, HF and ONIOM2 methods.

B. Abdelaziz · N. Leila (✉) · H. Sakina · D. Imene ·
M. Fatiha · K. DjamelEddine
Laboratory of Computational Chemistry and Nanostructures,
Department of Material Sciences, Faculty of Mathematical,
Informatics and Material Sciences, University of 08 Mai 1945,
Guelma, Algeria
e-mail: leilanoua@yahoo.fr