

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 08 MAI 1945 GUELMA

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

Mémoire de projet de fin d'étude  
Master 2



Spécialité : CHIMIE PHYSIQUE ET ANALYTIQUE

*Présenté par :*

*ABED Meriem*

*RAHABI Fatima*

---

*Etude des structures, propriétés  
électroniques et les interactions du  
complexe d'inclusion de  
l'acide vanillique@ $\alpha$ -cyclodextrine  
par la méthode DFT*

---

Sous la Direction de :

Pr.NOUAR Leila

Septembre2020



## *Dédicace*

*A ma Mère, je la remercie avec affection pour ces sacrifices,  
son encouragement et pour le soutien moral qu'elle m'a toujours apporté;*

*sans elle je ne serai jamais arrivé jusque-là.*

*A la Mémoire de mon père paix à son âme.*

*A toute ma famille*

*A tous ceux que j'aime et m'aiment*

*Je dédie Ce Modeste Travail*

**FATIMA**



## *Dédicace*

*A la Mémoire de ma Mère ,  
Que La miséricorde de Dieu soit avec eux !*

*A mon père qui m'a éclairé mon chemin et qui m'a encouragé  
et soutenue toute au long de mes études.*

*A tout ma famille*

*A tous ceux que je ne nomme pas, mais qui se reconnaîtront.*

*Je dédie Ce Modeste Travail*

**MERIEM**



## REMERCIEMENTS

**Nous** voudrions tout d'abord exprimer notre gratitude à  
♥ ALLAH ♥  
qui nous a donné le pouvoir pour faire ce modeste travail.

Ce travail a été effectué au sein du Laboratoire de chimie computationnelle et nanostructure  
université (LCCN) à l'université 8 Mai 1945 Guelma.

Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance à M<sup>ME</sup> la **Professeure NOUAR LEILA**  
de nous avoir guidé durant notre travail avec une disponibilité permanente et de nous avoir  
fait  
bénéficier de ses connaissances en chimie Computationnelles.

Nous remercions la doctorante **Melle Djellela Imane et Melle Arar Nacira** , Ingénieur du  
laboratoire LCCN.

Nos vifs remerciements vont également aux membres de jury

Enfin, nous tenons également à associer à ces remerciements toutes les personnes, thésards  
notamment, qui nous ont soutenu tout au long de ce travail.

**Merci à tous, sincère**

## *Résumé*

Dans ce travail, nous avons étudié le processus d'inclusion de l'acide vanillique dans l' $\alpha$ -cyclodextrine ( $\alpha$ -CD). Dans cette étude, nous n'avons considéré que la stoechiométrie 1: 1.

L'inclusion de l'acide vanillique dans la  $\alpha$ -CD a été simulée par des calculs de mécanique quantique (QM) pour explorer le processus d'inclusion de l'acide vanillique (VA) dans l' $\alpha$ -cyclodextrine ( $\alpha$ -CD) dans la phase gazeuse, éthanol et solution aqueuse. Selon les résultats du calcul théorique, le processus d'encapsulation de VA dans la molécule hôte est thermodynamiquement favorable. Pour quantifier les interactions entre l'hôte et l'invité, les paramètres topologiques issus de l'approche AIM, la méthode du gradient de densité réduite (RDG) des interactions non-covalentes (NCI), l'analyse d'énergie de décomposition (EDA) et le potentiel électrostatique moléculaire (PEM) ont été calculés et interprétés.

**Mots clés :**  $\alpha$ -CD, acide vanillique, AIM, DFT, EDA , NCI-RDG

## *ABSTRACT*

In this work, we investigated the process of inclusion of Vanillic Acid in  $\alpha$ -cyclodextrin ( $\alpha$ -CD). In this study we considered only the 1: 1 stoichiometry.

Quantum mechanics (QM) calculations simulations were used to explore the inclusion process of vanillic acid (va) into  $\alpha$ -cyclodextrin ( $\alpha$ -CD) in the gaseous phase, ethanol phase and aqueous solution. According to the results from theoretical calculations, the encapsulation process of VA into host molecule is thermodynamically feasible. To quantify the non-covalent interactions between the host and the guest, the topological parameters deriving from the AIM approach, the reduced density gradient method (RDG) of non-covalent interactions (NCI), the decomposition energy analysis (EDA) and molecular electrostatic potential (PEM) were calculated and interpreted.

**Keywords :**  $\alpha$ -CD Vanillic acid, DFT, AIM, , EDA, NCI-RDG,

## ملخص

في هذا العمل ، قمنا بالتحقيق في عملية إدراج حمض الفانيليك في  $\alpha$ -CD ( $\alpha$ -cyclodextrin). في هذه الدراسة نظرنا فقط في القياس المتكافئ 1:1.

في هذا العمل تمت محاكاة تضمين حمض الفانيليك في قرص  $\alpha$ -CD من حسابات ميكانيكا الكم (QM) لاستكشاف عملية إدراج حمض الفانيليك في الفاسيكلوديكسترين  $\alpha$ -cyclodextrin في مرحلة الغاز والإيثانول والمحلول المائي. حسب نتائج الحساب النظري، تعتبر عملية تغليف الفانيليك في الجزيء المضيف يكون ديناميكي حراري ملائم. لتحديد التفاعلات بين المضيف والضيف ، المعلمات الطوبولوجية من نهج AIM ، طريقة التدرج المنخفض الكثافة (RDG) للتفاعلات غير التساهمية (NCI) ، تحليل طاقة التحلل (EDA) والإمكانات الكهروستاتيكية الجزيئية (PEM) تم حسابها وتفسيرها.

الكلمات المفتاحية:  $\alpha$ -CD ، حمض الفانيليك ، AIM ، RDG - NCI ، EDA ، NCI-RDG ، ADF

## Liste Des Figures

N°	<i>Intitulé de la figure</i>	<i>Page</i>
<b><i>Chapitre I : Molécules hôte, invitée et Complexes d'inclusion</i></b>		
<b><i>Figure I.1</i></b>	Représentation des $\alpha$ -CD (n=6), $\beta$ -CD (n=7) et $\gamma$ -CD (n=8).	5
<b><i>Figure I.2</i></b>	Propriété amphiphile des cyclodextrines.	6
<b><i>Figure I.3</i></b>	lastructure de l'acide vanillique.	19
<b><i>Figure I.4</i></b>	Représentation de la formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée.	11
<b><i>Figure I.5</i></b>	Diverses structures de complexes d'inclusion cyclodextrines-invitées.	12
<b><i>Chapitre II : La DFT et les approches théoriques</i></b>		
<b><i>Figure II.1</i></b>	Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.	21
<b><i>Chapitre III : résultats et discussion.</i></b>		
<b><i>Figure III.1</i></b>	Les structures géométriques initiales de l'acide Vanillique (a) et $\alpha$ -CD(b).	25
<b><i>Figure III.2</i></b>	Illustration schématique du mode d'inclusion de l'acide Vanillique à l'intérieur de la cavité $\alpha$ -CD formant les deux orientations A et B.	27
<b><i>Figure III.3</i></b>	Les énergies d'interaction pour le complexe de VA@ $\alpha$ CD à différentes positions (Z) et pour les deux orientations A et B.	28



<b>Figure III.4</b>	les structures géométriques.	31
<b>Figure III.5</b>	Les orbitales frontières HOMO-LUMO du complexe VA@ $\alpha$ CD pour les deux orientations A B par le calcul BP86-D3/6-31G+(d,p) et B3LYP-D3/6-31G+(d,p).	36
<b>Figure III.6</b>	Potentiel électrostatique moléculaire (PEM) .	38
<b>Figure III.7</b>	Analyse de la topographie moléculaire des deux orientations obtenues par analyse AIM.	42
<b>Figure III.8</b>	Isosurfaces RDG colorées représentant des régions d'interaction non covalente (NCI) dans les deux orientations calculées par la fonctionnelle BP86-D3.	43

## *Liste Des Tableaux*

<i>N°</i>	<i>Intitulé de la figure</i>	<i>Page</i>
<b><i>Chapitre I : Molécules hôte, invitée et Complexes d'inclusion</i></b>		
<b><i>Tableau I.1</i></b>	Principales caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines.	5
<b><i>Tableau I.2</i></b>	La structure des acides hydroxybenzoïques.	8
<b><i>Tableau I.3</i></b>	Propriétés physicochimique de l'acide gallique et l'acide vanillique.	10
<b><i>Chapitre III : résultats et discussion.</i></b>		
<b><i>Tableau III.1</i></b>	Les énergies d'interaction et de déformations en Kcal / mol des deux orientations en phases gazeuse, aqueuse et éthanol calculées avec les fonctionnelles B3LYP-D3/6-31G+(d,p) et BP86-D3/6-31G+(d,p).	29
<b><i>Tableau III.2</i></b>	Analyse de l'énergie de décomposition (EDA) en Kcal / mol desorientations A et B calculées par la fonctionnelle BP86-D3/6-31G+(d,p) .	33
<b><i>Tableau III.3</i></b>	résultats HOMO, LUMO, le potentiel électronique ( $\mu$ ), la dureté ( $\eta$ ), l'électronégativité( $\chi$ ) et l'indice d'électrophilicité global ( $\omega$ ) selon les fonctionnelles BP86-D3/6-31G+(d,p) et ( B3LYP-D3/6-31G+(d,p)) pour les deux orientations dans les trois phases.	35

<b>Tableau III.4</b>	Paramètres QTAIM (en a.u) et énergies des liaisons hydrogène $E_{HB}$ (en kcal / mol) pour le complexe VA@ $\alpha$ CD.	41
----------------------	---	----

## *Table Des Mastères*

Résumé .....	i
Liste Des Figures.....	vi
Liste Des Tableaux .....	iv
Table Des Matières.....	viii
Liste Des Abréviations.....	x
Introduction Générale.....	1
Références Bibliographiques.....	3

### **chapitre I : Molécules hôte, invitée et Complexes d'inclusion**

I.1 Les cyclodextrines (CDs).....	4
I.1.1 Introduction des CDs.....	4
I.1.2 Structure et propriétés des cyclodextrines.....	4
I.1.2.1 Structure.....	4
I.1.2.2 Propriétés.....	6
I.1.3 Domaines d'applications cyclodextrines.....	7
I.2 Les molécules invitées .....	8
I.2.1 Définition et structure.....	8
I.2.2 Propriétés physico-chimique générales des Acides hydroxybenzoïques.....	9
I.3 Acide vanillique.....	9
I.3.1 Définition .....	9
I.3.2 Structure de l'acide vanillique.....	10
I.3.3 Propriétés physicochimique de l'acide vanillique.....	10
I.4 Complexes d'inclusion .....	11
I.4.1 Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines.....	12
Références bibliographiques.....	13

### **Chapitre II : la DFT et les approches théoriques**

II.1. Théorie de la fonctionnelle de la densité.....	14
II.1.1. Théorèmes de Hohenberg et Kohn.....	14

II.1.2. Méthodologie de Kohn et Sham.....	15
II.1.3. Expression du terme d'échange-corrélation.....	16
II.2. Différent types de fonctionnelles.....	17
II.2.1. Approximation de la densité locale (LDA).....	17
II.2.2. Approximation du gradient généralisé (GGA).....	18
II.2.3 Fonctionnelles hybrides.....	18
II.3. Bases d'orbitales atomiques.....	19
II.4. Théorie de la fonctionnelle de la densité-D.....	20
II.5. Orbitales frontières HOMO-LUMO.....	21
II.6.Descripteurs globaux de réactivité dérivant de la DFT.....	22
II.7. Théorie des atomes dans les molécules (AIM).....	23
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>24</b>

### **Chapitre III : Résultats et discussions**

III.1. Introduction.....	25
III.2. Méthodologie d'inclusion .....	26
III.3. Résultats et discussions.....	27
III.3.1. Les énergies et les structures géométriques .....	27
III .3.2. Analyse de l'énergie de décomposition(EDA).....	32
III .3.3. Orbitale Moléculaire Frontière(OMF).....	33
III .3.4. Potentiel électrostatique moléculaire (PEM).....	38
III .3.5. Analyse par la théorie quantique des atomes dans les molécules (QTA.....	39
III .3.6. Interaction non -covalente - Analyse du gradient réduit de la densité (NCI-RDG)...	42
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>44</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>46</b>

## *Liste Des Abréviations*

**CDs** :Cyclodextrines.

**$\alpha$ -CD** : Alpha – Cyclodextrine.

**$\beta$ -CD**: Beta – Cyclodextrine.

**$\gamma$ -CD**: Gamma – Cyclodextrine.

**$\alpha$ -CD (n=6)** : Cucurbite (6) uril.

**$\beta$ -CD (n=7)** :Cucurbite (6) uril.

**$\gamma$ -CD (n=8)** :Cucurbite (6) uril.

**UV** : Ultraviolet.

**M** : Masse molaire.

**V** :Volume de la cavité .

**CCM** :chromatographie sur couche mince .

**CPG** :La chromatographie en phase gazeuse.

**HPLC** :chromatographie liquide haute pression.

**DFT** :la théorie de la fonctionnelle de la densité.

**LDA** : Approximation de la densité locale.

**GGA** : Approximation du gradient généralisé.

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

**B88** :Becke 88.

**BLYP** :Becke - Lee ,Yang, Parr .

**PW91** :Perdew et Wang 1991.

**HF** :HartreeFock.

**LCAO** :Combinaisons Linéaires d'Orbitales Atomiques.

**DFT- D3** : Terme de correction d'énergie de dispersion.

**HOMO** : La plus Haute Orbitale Moléculaire Occupé.

**LUMO** :La plus Basse Orbitale Moléculaire Vacante.

**OM** : Orbitale Moléculaire.

**AE** :Affinité électronique.

**PI** : Potentiel d'ionisation.

**AIM** :Atome dans la molécule.

**PCL** :Point Critique de Liaison.

---

# **INTRODUCTION GENERALE**

---



# *Introduction Générale*

---

Ces derniers temps de nombreux groupes de recherche de diverses disciplines (synthèse organique, biochimie, chimie supramoléculaire etc...) ont marqué des progrès significatifs dans l'étude des grands systèmes moléculaires.

Dans ce contexte, la chimie supramoléculaire a été considérée comme l'une des plus importantes et les plus prometteuses de la science moderne. La chimie supramoléculaire utilise les forces intermoléculaires de type non covalent. La complexation sélective des molécules hôtes et invités se traduit par des structures polyvalentes et particulièrement utiles. Les oligomères macrocycliques, tels que les cyclodextrines, les calixarènes, les cucurbituriles, ect..., sont les cavitands macrocycliques les plus fréquemment appliqués [1].

Les processus d'auto-assemblage se produisent via des interactions moléculaires faibles, telles que la liaison hydrogène, les forces de van der Waals, les interactions hydrophobes ou la coordination des métaux. La plupart du temps, la taille de la cavité détermine si une molécule invitée peut être hébergée par un hôte. La forme, la surface électrostatique de l'invité et la phase interne de l'hôte influencent également l'existence d'interactions et la possibilité de générer une manipulation chimique ou un piégeage de l'invité. Dans les applications biologiques, la disponibilité naturelle, une bonne solubilité dans l'eau et la biocompatibilité sont également des considérations importantes [2].

Dans l'administration de médicaments, les cavitands les plus fréquemment étudiés sont probablement les cyclodextrines, qui augmentent la solubilité dans l'eau des médicaments hydrophobes et améliorent ainsi considérablement leur biodisponibilité. La complexation supramoléculaire hôte-invité peut fournir une protection contre les dégradations photo-initiées, hydrolytiques et oxydantes des agents actifs.

De nombreuses études expérimentales et théoriques ont été réalisées ces dernières années pour mieux prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires des systèmes supramoléculaires. Une combinaison entre les approches, expérimentale et théorique, s'est avérée très efficace dans la résolution des problèmes liés à la formation des complexes d'inclusion [3].

Au début des années 80 la plupart des études théoriques développées sur ces complexes d'inclusion ont été réalisées à l'aide de la mécanique moléculaire (MM) [3,4] et la dynamique moléculaire (DM) [5, 6] basées sur les notions de champs de force empirique issues de la mécanique classique.

# Introduction Générale

---

Or ces méthodes ne peuvent pas expliquer l'effet électronique mis en jeu d'une manière explicite (chimie des boules et ressort), à cet effet il est indispensable d'appliquer un niveau de théorie plus performant pour avoir une connaissance approfondie sur le détail de la structure électronique du système moléculaire.

L'accès à cet objectif est évidemment réalisable en utilisant la théorie de la mécanique quantique, avec les méthodes *ab initio* et la DFT, incluant les effets de la corrélation électronique. Mais le coût computationnel sera considérable à cause du nombre élevé des atomes dans les complexes d'inclusions.

Dans le présent travail, dans une première partie, nous décrivons la formation des complexes entre la molécule hôte ( $\alpha$ -CD) et l'acide vanillique comme molécule invitée pour localiser les structures de plus basses énergies. Dans la seconde partie, les énergies des orbitales moléculaires de frontière ont été estimées, les descripteurs globaux ont été discutés : les paramètres topologiques dérivant de l'approche AIM, la méthode de gradient de densité réduite (RDG) des interactions non-covalentes (NCI), l'analyse de l'énergie de décomposition (EDA) et le potentiel électrostatique moléculaire (PEM) ont été calculés et interprétés.

Après une introduction **générale**, Ce travail est divisé en deux parties, la partie bibliographique et la partie des résultats, Les chapitres de ce manuscrit seront donc organisés de la manière suivante :

La première partie correspond à l'étude bibliographique, qui est constituée de deux chapitres :

**Le premier chapitre** sera réservé aux cyclodextrines, la molécule invitée et les complexes d'inclusion.

**Le deuxième chapitre** concernera une étude bibliographique bref sur la théorie de la fonctionnelle de la densité.

Dans la deuxième partie, **le chapitre trois** seront présentés en détail l'analyse des résultats computationnels obtenus pour le complexes d'inclusion de l'acide vanillique dans la  $\alpha$ -CD.

Finalement, **une conclusion générale** rassemblera les principaux résultats obtenus.

# *Introduction Générale*

---

## **Références bibliographiques**

- [1]. HimriSafia. Thèse de doctorat soutenue le     à l'Université 8 Mai 1945 Guelma.
- [2]. CherietMouna. Thèse de doctorat soutenue le     à l'Université 8 Mai 1945 Guelma.
- [3] Jiang P., Sun H-W., Shen R-X., Shi J., Lai C-M., *J. Mol. Struc. (Theochem)*, **2000**, 528, 211.
- [4] Tabushi I., Kiyosuke Y-O., Sugimoto U., Yamamura K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 916-919.
- [5] Khaldoun A. Al-Sou'od, *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.*, **2006**, 54, 123-127.
- [6] Koehler J.E.H., Saenger W., Van Gunsteren W.F., *Eur. Biophys. J.*, **1988**, 16, 153.

---

# **PARTIE THEORIQUE**

---

---

# CHAPITRE I

## Molécules hôte, invitée et complexes d'inclusion

---

## I.1 Les cyclodextrines (CDs)

### I.1.1 Introduction des CDs

Une cyclodextrine (dite parfois cycloamylose) est une molécule-cage ou cage moléculaire d'origine naturelle qui permet d'encapsuler diverses molécules [1]. Les cyclodextrines se rencontrent aujourd'hui dans un grand nombre de produits agroalimentaires et pharmaceutiques et sont donc l'objet de nombreuses recherches scientifiques.

### I.1.2 Structure et propriétés des cyclodextrines

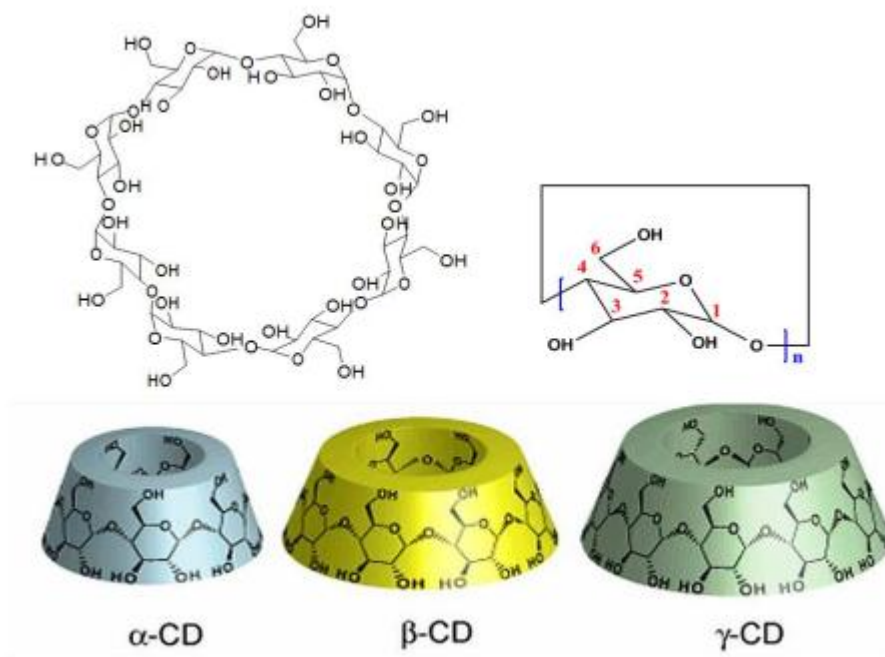
#### I.1.2.1 Structure

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques non réducteurs constitués généralement de 6 à 12 motifs de glucose de conformation  $4C_1$  reliés entre eux par des liaisons  $\alpha(1\rightarrow4)$ . Les trois cyclodextrines les plus rencontrées comportent 6, 7 et 8 unités glucosidiques, et sont nommées respectivement  $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -cyclodextrine. Il existe de nombreuses nomenclatures pour ces composés : ainsi la  $\beta$ -cyclodextrine peut être désignée par les termes  $\beta$ -dextrine de Schardinger, cyclomaltoheptaose, cycloheptaglucone, cycloheptaamylose ou encore cyclo- $\alpha(1\rightarrow4)$ -glucoheptaoside.

Les cyclodextrines ont attiré l'attention des chercheurs grâce à leurs propriétés spécifiques qui sont principalement dues à leurs structures uniques. Ces molécules se présentent sous une forme conique tronquée dont les dimensions varient selon le nombre d'unités de glucose. La face la plus étroite est constituée par les groupements hydroxyles primaires (un par glucose en position C6) alors que les groupements hydroxyles secondaires (en position C2 et C3) sont situés à l'opposé sur la partie large de la couronne (**Figure I.1**).

La proximité des deux types d'hydroxyles secondaires conduit à la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires, et ce d'une unité de glucose à une autre. De telles liaisons conduisent à une stabilisation du macrocycle [2].

# Chapitre I : Molécules hôte, Invitée et Complexes d'inclusion



**figure I.1** Représentation des  $\alpha$ -CD ( $n=6$ ),  $\beta$ -CD ( $n=7$ ) et  $\gamma$ -CD ( $n=8$ ).

Les cyclodextrines se présentent sous une forme cristalline blanche. Leurs dimensions et certaines caractéristiques physico-chimiques [3] sont présentées dans le **tableau I.1**.

**Tableau I.1:** Principales caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines.

	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
<b>Nombre d'unités glucopyranose</b>	6	7	8
<b>Formule brute</b>	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
<b>Masse molaire (g/mol)</b>	972	1135	1297
<b>Diamètre externe (nm)</b>	$1.46 \pm 0.04$	$1.54 \pm 0.04$	$1.75 \pm 0.04$
<b>Hauteur (nm)</b>	$0.79 \pm 0.01$	$0.79 \pm 0.01$	$0.79 \pm 0.01$
<b>Diamètre de la cavité (nm)</b>	0.47–0.53	0.60–0.65	0.75–0.83
<b>Volume de la cavité (nm<sup>3</sup>)</b>	0.174	0.262	0.472
<b>Solubilité dans l'eau (g/L à 25°C)</b>	145	18.5	232
<b>pKa à 25°C</b>	12.3	12.2	12.1
<b>[<math>\alpha</math>]D à 25°C</b>	$150 \pm 0.5$	$162.5 \pm 0.5$	$177.4 \pm 0.5$

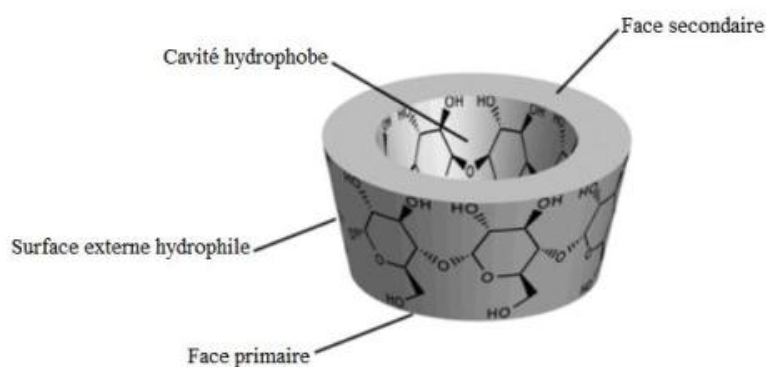
# Chapitre I : Molécules hôte, Invitée et Complexes d'inclusion

## I.1.2.2 Propriétés

Le caractère hydrophile de l'extérieur du cône (**Figure I.2**) est dû à la présence des groupements hydroxyles alors que l'existence des protons H3 et H5 et des ponts osidiques à l'intérieur du macrocycle confère à la cavité un caractère apolaire. La surface hydrophile fournit une relativement bonne solubilité dans l'eau et la cavité produit un environnement favorable pour une molécule hydrophobe.

Dès lors, la caractéristique la plus intéressante des cyclodextrines est certainement leur capacité à former des composés d'inclusion [4]. Les cyclodextrines sont en effet capables d'accueillir dans leur cavité une molécule, dite « invité » ou « substrat ». L'invité est maintenu à l'intérieur de la cavité par des forces non covalentes de type interactions hydrophobes, électrostatiques, de van der Waals, liaisons hydrogène.

D'un point de vue géométrique, l'inclusion va dépendre de la taille relative de la cavité de la cyclodextrine par rapport à la taille de la molécule invitée : si l'invité est de taille trop importante, il ne pourra pas pénétrer à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine, par contre, si sa taille est trop petite, il aura peu d'interactions avec la cyclodextrine. L'effet stérique joue donc un rôle important dans le phénomène de complexation. Aussi, l' $\alpha$ -CD complexe plus facilement des petites molécules comme des chaînes aliphatiques, la  $\beta$ -CD peut complexer les composés aromatiques ou les hétérocycles et  $\gamma$ -CD s'accommode de grandes molécules comme les macrocycles et les stéroïdes



**Figure I.2** Propriété amphiphile des cyclodextrines.



## I.1.3 Domaines d'applications de cyclodextrines

Le développement rapide des concepts de la chimie supramoléculaire vient de focaliser à nouveau l'attention sur les cyclodextrines comme en témoigne le grand nombre de revues et des publications décrites dans la littérature [5].

Leur champ d'utilisation a fortement augmenté ainsi que leurs domaines d'applications, parmi celles-ci on cite:

- Stabilisateurs de substances sensibles à la lumière et à l'oxygène.
- Stabilisateurs de substances volatiles.
- Catalyseurs chimiques.
- Inducteurs chiraux en synthèse organique asymétrique.
- Séparateurs énantiomériques en électrophorèse capillaire, en chromatographie en phase gazeuse, en chromatographie liquide haute performance.
- Modèles d'enzymes artificielles.
- Vecteurs en industrie pharmaceutique (solubilisation, stabilisation, masquage d'effets secondaires, augmentation de la biodisponibilité de principes actifs).
- Stabilisateurs d'arômes dans les industries agro-alimentaires.

# Chapitre I : Molécules hôte, Invitée et Complexes d'inclusion

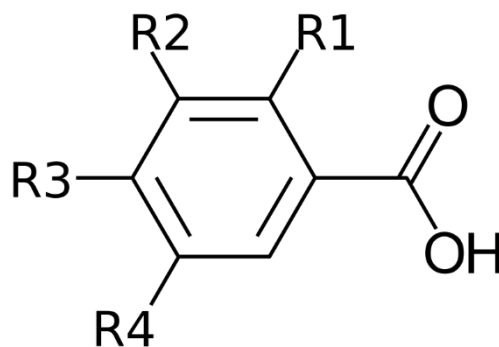
## I.2 Les molécules invitées

### I.2.1 Définition et structure

Les acides hydroxybenzoïques dérivent par hydroxylation de l'acide benzoïque avec une structure de base de type C6-C1. Ces hydroxyles phénoliques OH peuvent ensuite être méthylés.

**Tableau I.2.** La structure des acides hydroxybenzoïques [6] .

Acides hydroxybenzoïques					
	R1	R2	R3	R4	Formule
<b>Acide parahydroxybenzoïque</b>	H	H	OH	H	
<b>acide protocatéchique</b>	H	OH	OH	H	
<b>acide vanillique</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OH	H	
<b>acide gallique</b>	H	OH	OH	OH	
<b>acide syringique (en)</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	
<b>acide salicylique</b>	OH	H	H	H	
<b>acide gentisique</b>	OH	H	H	OH	



# Chapitre I : Molécules hôte, Invitée et Complexes d'inclusion

---

## I.2.2 Propriétés physico-chimique générales des Acides hydroxybenzoïques

- Propriétés physico-chimiques, extraction et caractérisation :

La solubilité :

Les phénols libres sont solubles dans les solvants organiques polaires (alcool, cétone, éther), les solutions d'hydroxyde de Na et de carbonate de Na.

Les hétérosides sont solubles dans l'eau.

Les phénols sont des composés instables :

Oxydation surtout en milieu alcalin

Isomérisation sous l'action des UV

L'extraction :

Ils sont extraits par l'alcool ou les solutions hydro-alcooliques à pH légèrement acide

La caractérisation :

Elle se fait par les réactifs généraux des phénols ( $\text{FeCl}_3$ , vanilline sulfurique...)

Par technique chromatographique (CCM- CPG- HPLC)

## I.3Acide vanillique :

### I.3.1 Définition

Acide vanillique (acide 4-hydroxy-3-méthoxybenzoïque) aromatisant, agent utilisé dans les produits pharmaceutiques, les aliments et la parfumerie obtenu naturellement des plantes. L'acide vanillique est un intermédiaire la production de vanilline à partir d'acide férulique. C'est aussi un métabolisme sous-produit de l'acide caféique. Ce composé est antioxydant, anti-inflammatoire , antibactérien et a des effets antimicrobiens [7].

## I.3.2 Structure de l'acide vanillique :

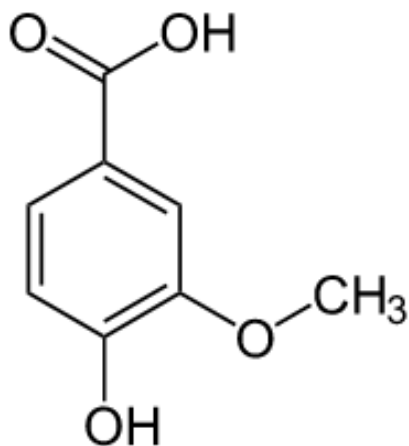


Figure I.3 : la structure de l'acide vanillique

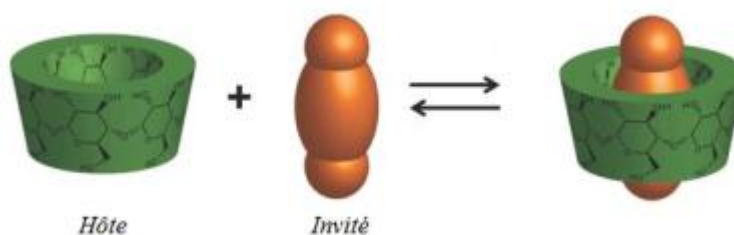
## I.3.3 Propriétés physicochimiques de l'acide vanillique

Tableau I.3. Propriétés physicochimiques de l'acide vanillique [8].

Acide vanillique	
Formule moléculaire	$C_8H_8O_4$
La masse molaire	168,1 g/mol
Masse volumique	$1,443 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ (20 °C/4 °C)
Point de fusion (Point de sublimation)	208 - 210 °C
La solubilité	légèrement soluble dans l'eau
Forme	Solution
PKa	4.53

## I.4. Complexes d'inclusion

La caractéristique la plus intéressante des cyclodextrines est certainement leur capacité à former des composés d'inclusion [9]. Les cyclodextrines sont en effet capables d'accueillir dans leur cavité une molécule, dite « invitée » ou « substrat » ( Figure I.4). 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.



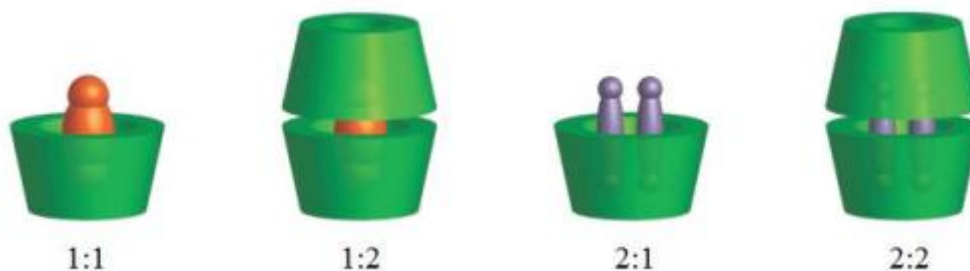
**Figure I.4 :** Représentation de la formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée

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'invité (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. [10,11]

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

# Chapitre I : Molécules hôte, Invitée et Complexes d'inclusion



## I.4.1. Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des cyclodextrines

Il est important de noter que la quantification des forces agissantes produites dans la reconnaissance moléculaire des CD's est fondamentalement importante pas uniquement en chimie des CD mais aussi dans toute la chimie supramoléculaire. Cela s'est traduit par la réalisation de beaucoup de travaux sur le sujet.

Malheureusement et malgré le nombre considérable d'études, les forces agissantes produites durant la complexation n'ont pas encore été bien identifiées et souvent les résultats publiés sont controversés.

Les principales forces agissantes :

Interaction électrostatique (interactions électrostatiques) : peuvent être divisées en trois types:(ion-ion, ion-dipôle, dipôle-dipôle).

Interaction de Van der Waals(dipôle induit-dipôleinduit, dipôle-dipôle induit ).

Les interaction hydrophobes.

La liaison d'hydrogène.

Les interactions hydrophobes et de Van Der Waals semblent être les plus importantes [12,13].

L'existence d'interaction hydrophobe est vérifiée par plusieurs observation :

La complexation du soluté concerne généralement sa partie la plus apolaire et la complexation corrélée a l'hydrophobie de celui-ci .de plus, elle diminue par ajout de solvant et accrue par ajout de sels.les interaction de Van Der Waals elles aussi suspectées d'intervenir comme le prouve le fait que l'on peut observer des complexes stables dans des solvants organiques.

De même, les liaisons hydrogène et les interactions électrostatiques faisant intervenir les fonctions hydroxyle ou leur substituant seraient impliquée, en particulier, dans l'orientation relative des deux molécules [12].

## Références bibliographiques

- [1] .S. Menuel, J.P. Joly, B. Courcot, J. Élysée, N.E. Ghermani, *Tetrahedron*, **67**, **2007**, 1706–17.
- [2] .F. Cramer, *Einschlussverbindungen*, Springer Verlag, Berlin, **1954**.
- [3] .C.J. Easton, S.F. Lincoln, *Modified Cyclodextrins*, Imperial College Press, London, **2000**.
- [4] .E.M.M. Del Valle, *Process Biochem*, **39**, **2004**, 1033–104.
- [5] .FAO Nutrition Meeting, Series No,46, A. WHO/Food AAD/70.36.
- [6].Bruneton, J., *Pharmacognosie - Phytochimie, plantes médicinales*, 4<sup>e</sup> éd., revue et augmentée, Paris, Tec & Doc - Éditions médicales internationales, **2009**, 1288 p.
- [7] .J.C.H. Singh, R.M. Kakalij, R.P. Kshirsagar, B.H. Kumar, S.S.B. Komakula, P.V. Diwan, *Pharm. Biol.* **53**, **2015**, 630–636.
- [8] .A. Itoh, K. Isoda, M. Kondoh, M. Kawase, M. Kobayashi, M. Tamesada, K. Yagi, *Biol.Pharm. Bull.* **32**, (**2009**),1215–1219.
- [9]. E. Martin del Valle :Cyclodextrins and their uses: a review. *Proc. Biochem.* **39**, **2004**, 1033-1046.
- [10]. 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*
- [11]. 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..101 (**1979**) 1019-1026
- [12] .K .Connors .Chem .Rev . **97**,**1997**, 1325-1357.
- [13].L .Liu , Q-X.Guo . *J .Incl .Phenom* .**42** , **2002** , 1-14.

---

## **CHAPITRE II**

# **La DFT et les approches théoriques**

---



### II.1. Théorie de la fonctionnelle de la densité

Les méthodes utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) sont les plus répandues actuellement. Les raisons de ce succès sont une bonne précision, un effort calculatoire modéré, la possibilité de traiter de nombreux atomes. La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé en 1927 par Thomas [1] et Fermi [2], selon lequel toute propriété électronique d'un système peut être calculée à partir de sa densité électronique.

#### II .1.1. Théorèmes de Hohenberg et Kohn

Deux théorèmes sont à la base de l'utilisation de la DFT en chimie, ils ont été introduit en 1964 par Hohenberg et Kohn[3].

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

Hohenberg et Kohn ont repris la théorie développée par Fermi et démontré qu'il existe une correspondance biunivoque entre l'énergie d'un système  $E$  et sa densité électronique  $\rho(r)$ . C'est-à-dire qu'à une densité électronique  $\rho(r)$  est associée un unique potentiel  $V_{NE}$  Or  $V_{NE}$  détermine  $H$ , ainsi si on connaît  $\rho(r)$  on connaît  $H$  et donc l'état fondamental du système et toutes ses propriétés. L'énergie peut donc être calculée comme une fonctionnelle de la densité :

$$E = F [\rho(r)] \quad (\text{II.1})$$

**Deuxième théorème :** "Il existe une fonctionnelle universelle exprimant l'énergie en fonction de la densité électronique, valide pour tout potentiel externe. Pour chaque potentiel externe particulier, l'énergie de l'état fondamental du système est la valeur qui minimise cette fonctionnelle, la densité qui lui est associée correspond à la densité exacte de l'état fondamental".

Dans ce second théorème, Hohenberg et Kohn ont établi le principe variationnel pour l'énergie, en montrant que la densité électronique du système à l'état fondamental  $\rho_0$  est celle qui minimise

## Chapitre II : La DFT et Les approches théoriques

l'énergie calculée grâce à cette même fonctionnelle, c'est-à-dire que  $(\delta F/\delta \rho)_{\rho=\rho_0} = 0$ . Ainsi nous avons  $E_0 \leq E(\rho(r))$  quelque soit  $\rho$ .

### II.1.2. Méthodologie de Kohn et Sham

Les théorèmes de Hohenberg et Kohn ne donnent pas une procédure pour calculer l'énergie  $E_0$  à partir de  $\rho_0$ , ni comment déterminer  $\rho_0$ , sans déterminer, au préalable, la fonction d'onde. C'est Kohn et Sham, en 1965, qui ont élaboré une méthode pratique pour trouver  $E_0$  à partir de  $\rho_0$  [4]. Ils ont considéré un système fictif de référence, noté s, constitué par les n électrons non interagissant. Le système de référence est choisi de telle façon à avoir :

$$\rho_s(r) = \rho_0(r) \quad (\text{II.2})$$

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

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^n \left[ -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(r_i) \right] = \sum_{i=1}^n h_i^{KS} \quad (\text{II.3})$$

Avec

$$h_i^{KS} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(r_i)$$

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

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} \quad (\text{II.4})$$

$\theta_i^{KS}$ : Orbitale de Kohn et Sham de l'électron i.

### II.1.3. Expression du terme d'échange-corrélation

Soit  $\Delta T$  la différence de l'énergie cinétique entre le système réel (électrons interagissant) et le système fictif (électrons non-interagissant) :

$$\Delta T = T[\rho] - Ts[\rho] \quad (\text{II.5})$$

Donc

$$\Delta V = V_{ee}[\rho] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (\text{II.6})$$

$\Delta V$ : est la différence entre la vraie répulsion électron-électron et la répulsion coulombienne entre deux distributions de charge ponctuelle.

La fonctionnelle d'énergie d'échange-corrélation est définie comme suit :

$$E_{xc}[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee} \quad (\text{II.7})$$

Le problème majeur pour les calculs DFT, selon le schéma de Kohn et Sham, est de trouver une bonne approximation pour l'énergie échange-corrélation  $E_{xc}$ . Les orbitales de KS permettent de calculer la densité électronique  $\rho_0$  à l'aide de la formule suivante :

$$\rho_0 = \rho_s = \sum_{i=1}^n |\theta_i^{KS}|^2 \quad (\text{II.8})$$

L'équation aux valeurs propres correspondante est de la forme :

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} (1) = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} (1) \quad (\text{II.9})$$

## Chapitre II : La DFT et Les approches théoriques

---

Le potentiel d'échange-corrélation  $V_{xc}$  est défini comme la dérivée de l'énergie échange-corrélation  $E_{xc}$  par rapport à la densité électronique :

$$V_{xc} = \frac{\partial E_{xc}[\rho(\vec{r})]}{\partial \rho(\vec{r})} \quad (\text{II.10})$$

### II.2. Différent types de fonctionnelles

Pour pouvoir faire le calcul, il nous faut maintenant une approximation pour le terme d'échange et de corrélation, qui est le dernier terme pour lequel nous ne connaissons pas d'expression en fonction de la densité ou des orbitales. La recherche d'approximation précise pour l'échange et de corrélation est toujours d'actualité et nous ne présentons ici que les fonctionnelles standards, qui ont déjà été largement utilisées.

#### II.2.1. Approximation de la densité locale (LDA)

L'approximation la plus utilisée en physique est l'approximation de la densité locale (LDA) dans laquelle l'énergie d'échange-corrélation est évaluée pour un gaz uniforme d'électrons de densité  $\rho$ :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) E_{xc}(\rho(\vec{r})) d\vec{r} \quad (\text{II.11})$$

Où  $E_{xc}^{LDA}[\rho]$  est l'énergie d'échange-corrélation d'une particule d'un gaz d'électrons homogène.

Cette énergie peut être séparée en deux composantes :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = E_x^{LDA}[\rho] + E_c^{LDA}[\rho] \quad (\text{II.12})$$

Avec  $E_{xc}^{LDA}[\rho] = -\frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \rho(\vec{r}) \right)^{1/3}$  d'après la fonctionnelle d'échange de Dirac [5].

### II.2.2. Approximation du gradient généralisé (GGA)

Dans l'approximation du gradient généralisé (GGA), le gradient de la densité  $\rho$  est introduit afin de rendre compte du non homogénéité de la densité électronique réelle :

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = \int f[\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r})] d^3\vec{r} \quad (\text{II.13})$$

$\nabla\rho(\vec{r})$ : exprime le gradient de la densité électronique.

Plusieurs expressions des énergies d'échange et de corrélation ont été proposées. En principe, il est possible de les conjuguer à volonté mais, en pratique, seules quelques combinaisons sont utilisées. On retiendra plus particulièrement la fonctionnelle de corrélation de Lee, Yang et Par (LYP) [6] et la fonctionnelle d'échange de Becke (B88) [7] ainsi que la fonctionnelle d'échange-corrélation proposée par Perdew et Wang (PW91) [8,9].

L'approximation GGA a fait ses preuves dans de très nombreux cas et est connue pour donner de meilleurs résultats que la LDA, notamment pour les systèmes magnétiques. Les systèmes avec des fortes variations de densité électronique sont ainsi décrits plus correctement.

### II.2.3 Fonctionnelles hybrides

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 disponible en DFT. Elles reprennent également une partie des énergies d'échange et de corrélation de fonctionnelles LDA et GGA, le tout pondère par des coefficients bien déterminés. **Exemple la fonctionnelle hybride B3LYP**

## Chapitre II : La DFT et Les approches théoriques

La fonctionnelle hybride B3LYP (Becke 3-parameters Lee-Yang-Parr) est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale (VWN) et corrigée du gradient de Lee, Yang et Parr :

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x) E_x^{LDA} + a_0 E_x^{HF} + a_x E_x^{B88} + a_c E_c^{LYP} + (1 - a_c) E_c^{VWN} \quad (\text{II.14})$$

Où les paramètres  $a_0$ ,  $a_x$  et  $a_c$  ont été ajustés respectivement à 0,20, 0,72 et 0,81 [12].

### II.3. Bases d'orbitales atomiques

Les orbitales moléculaires obtenues par les méthodes ab-initio ou DFT sont exprimés comme des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques (LCAO) [13]. 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, « base double zêta » si elle est représentée par deux fonctions. Plusieurs catégories de bases peuvent être distinguées, les plus développées sont :

1. Les bases minimales : dans ces bases, les orbitales de cœur et de valence comprennent le même nombre de primitives gaussiennes. Les résultats obtenus sont moins coûteux en temps de calcul mais restent insuffisants pour la recherche et les comparaisons avec les analyses expérimentales.

2. Les bases de Pople: ce sont des bases à valence séparée qui ont été introduites par l'équipe de John Pople et sont typiquement en forme de « X-YZG ». Dans ce cas, X représente le nombre de gaussienne utilisées pour décrire chaque orbitale atomique de cœur. Le Y et le Z indiquent que les orbitales de valence sont composées chacune de deux fonctions, la première étant composée d'une combinaison linéaire de Y fonctions gaussiennes primitives, l'autre d'une combinaison linéaire de Z fonctions gaussiennes. Dans ce cas, la présence de deux nombres après le trait d'union indique que la base est une base double zêta à valence séparée. [14]

## Chapitre II : La DFT et Les approches théoriques

---

La différence entre deux fonctions Y et Z réside essentiellement dans les exposant  $\xi$  des fonctions gaussiennes, plus grands pour Y (la fonction Y est plus contractée que Z). Les bases les plus utilisées dans cette catégorie sont la 6-31G et la 3-21G. La base 6-31G(d) est celle utilisée pour tous les calculs de ce mémoire.

### II.4. Théorie de la fonctionnelle de la densité-D

En raison de la contribution énergétique que représentent les forces de dispersion de London, des méthodes ont été développées récemment par Stefan Grimme et ses collaborateurs [15-17] pour incorporer les forces de dispersions dans la DFT classique : DFT-D, DET-D2 et DFT-D3. Ces méthodes n'exploitent pas de nouvelles fonctionnelles mais elles constituent un mélange de fonctionnelles classiques et d'un terme d'énergie apportée par les forces de London. Le terme de correction d'énergie de dispersion (D3) est une fonction relativement simple de distances interatomiques. Dans DFT-D et DFT-D2, les corrections énergétiques ne considèrent que des paires d'atomes et dans DFT-D3, elles considèrent les triplets d'atomes pour tenir compte des effets à trois corps.

Puisque la correction de dispersion est un terme additionnel, elle ne modifie pas directement la fonction d'onde ou toute propriété moléculaire. Toutefois, les optimisations de géométrie avec correction de dispersion mèneront à une géométrie différente de celle optimisée sans correction.

Les corrections de dispersion peuvent ainsi conduire à des améliorations significatives dans la précision. L'énergie ainsi dans la DFT-D3 est donnée par:

$$E_{\text{DFT-D3}} = E_{\text{KS-DFT}} - E_{\text{disp}} \quad (\text{II.15})$$

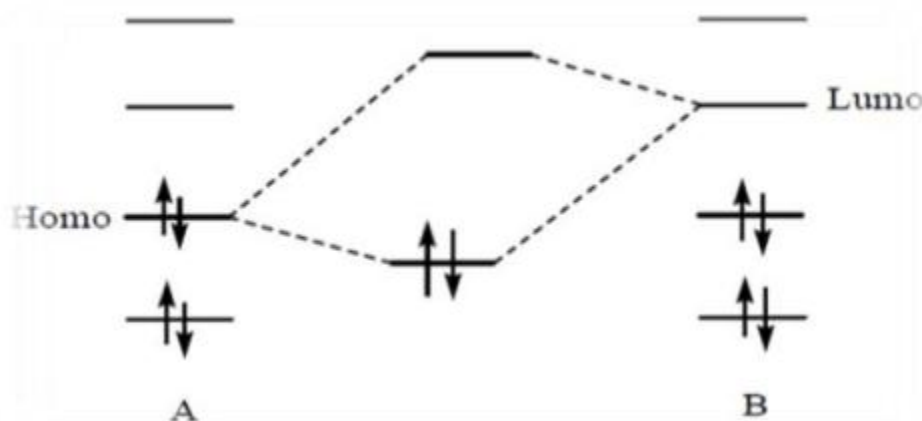
EKS-DET: est l'énergie Kohn-Sham usuelle obtenue par le calcul de la fonctionnalité.

E<sub>disp</sub>: est la correction de la dispersion.

### II.5. 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 anti-liante). 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 [18] 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 son 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.



## Chapitre II : La DFT et Les approches théoriques

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.

### II.6.Descripteurs globaux de réactivité dérivant de la DFT

La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) constitue actuellement une vraie source de concepts chimiques comme le potentiel chimique électronique, l'électronégativité, la dureté, l'électrophilicité, ...etc. La DFT est fondée sur le principe variationnel. En effet, l'énergie d'un système est une fonctionnelle de la densité électronique.

Les descripteurs globaux qui sont entre autre l'électronégativité ( $\chi$ ), le potentiel chimique ( $\mu$ ), la dureté chimique ( $\eta$ ) et l'indice de l'électrophile ( $\omega$ ) ont été calculés en utilisant les énergies des orbitales frontières  $E_{HOMO}$  (comme l'énergie d'ionisation) et  $E_{LUMO}$  (comme l'affinité électronique). Ces descripteurs 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. Le potentiel électrochimique ( $\mu$ ) qui est un descripteur globaux, est lié à l'électrophilicité et la nucléophilie d'une molécule. Il est l'inverse de l'électronégativité de Mulliken ( $\chi$ ).

En tenant compte des énergies de l'HOMO et de la LUMO correspondant au théorème de Koopmans, le potentiel électrochimique peut être en fonction de l'énergie du potentiel d'ionisation (PI) et de la première affinité électronique (AE) comme suit :

$$\mu = \frac{1}{2} [PI + AE] = \frac{1}{2} [E_{HOMO} + E_{LUMO}] = -\chi \quad (\text{II.16})$$

La dureté globale ( $\eta$ ), exprime la résistance de la molécule au transfert de charge qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte, elle mesure donc la stabilité de la molécule.

$$\eta = \frac{1}{2} [E_{LUMO} - E_{HOMO}] \quad (\text{II.17})$$

Des études expérimentales menées en 1998, ont conduit à penser que l'indice d'électrophilicité ( $\omega$ ) pouvait être un bon descripteur de la réactivité d'une molécule. L'électrophilicité est définie par la

## Chapitre II : La DFT et Les approches théoriques

---

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.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{II.18})$$

### II.7. Théorie des atomes dans les molécules (AIM)

L'analyse topologique de la densité électronique a été formulée par Bader dans le cadre de la théorie AIM [19]. L'approche qu'il a développée consiste à considérer la densité électronique comme une fonction locale du système moléculaire. Les noyaux atomiques sont alors des attracteurs de  $V_p(r)$  et les bassins qu'ils génèrent peuvent être assimilés à l'espace occupé par chaque atome au sein de la molécule.

Par ailleurs, Bader définit des chemins de liaison, correspondant aux trajectoires reliant deux attracteurs et passant par un point critique appelé point critique de liaison (PCL). Ce point correspond à un minimum local de densité électronique suivant le chemin de liaison et à un maximum suivant le plan perpendiculaire.

## Chapitre II : La DFT et Les approches théoriques

---

### Références bibliographiques

- [1] .L. H. Thomas, Proc. Cambridge Phil. Soc. 23, **1927** , 713-716.
- [2] .E. Fermi, Z. Physik. 48,**1928**, 73-79.
- [3].P. Hohenberg, W. Kohn, Phys. Rev. 136, **1964**, 864-871.
- [4]. W. Khon and L. J. Sham, Phys. Rev. 140, **1965**, A1133-A1138.
- [5]. P. A. M. Dirac, Proc. Camb.Phil. Soc. 26, **1930**,376-385.
- [6]. C. Lee, W. Yang, R. Parr, Phys. Rev. 37, **1988**, 785-789.
- [7]. A. Becke, Phys. Rev. 38, **1988**, 3098-3100.
- [8]. J. Perdew, Y. Wang, Phys. Rev. 45, **1992**, 13244-13249.
- [9]. J. Perdew, J. Chevary, S. Vosko, K. Jackson, M. Pederson, D. Singh, C. Fiolhais, Phys. Rev. 46, **1992**, 6671-6687.
- [10]. A. Becke, J. Chem. Phys. 98, **1993**, 5648.
- [11]. P. Stephens, F. Devlin, C. Chabalowski, M. Frisch, J. Phys. Chem. 98,**1994**, 11623-11627.
- [12] .A. D. Becke, J. Chem. Phys.98, **1993**, 5648.
- [13] .MullikenR.S , J ChemPhys .23 ,**1955** ,1833-1846 .
- [14].Hehre ,W.J ;Lathan ,W.A. ;Ditchfield ,R. ;Newton,M.D. ;Pople,J.A .Gaussian(Quantum Chemistry Program Exchange , Program No. 70,**1970**,237.
- [15] .J. Antony,S.Grimme, D.G .Liakos,F.Neese.J.Chem.Phys.A.115,**2011**,11210 .
- [16] ,S.Grimme, J. Antony,S.Ehrlich, H . Krieg.J. Chem.Phys.A.115,**2011**,11210- 620.
- [17] ,S.Grimme.J. Chem.Eur.18,**2012** ,9955 .
- [18]. R.G. Parr and W. Yang, Oxford University Press, New York, Oxford, 1989, 112-113.
- [19]. R. F. W. Bader, livre Atoms in Molecules. A Quantum Theory, Oxford Science Publications, 1990.

---

## **CHAPITRE III**

### **Résultats et discussions**

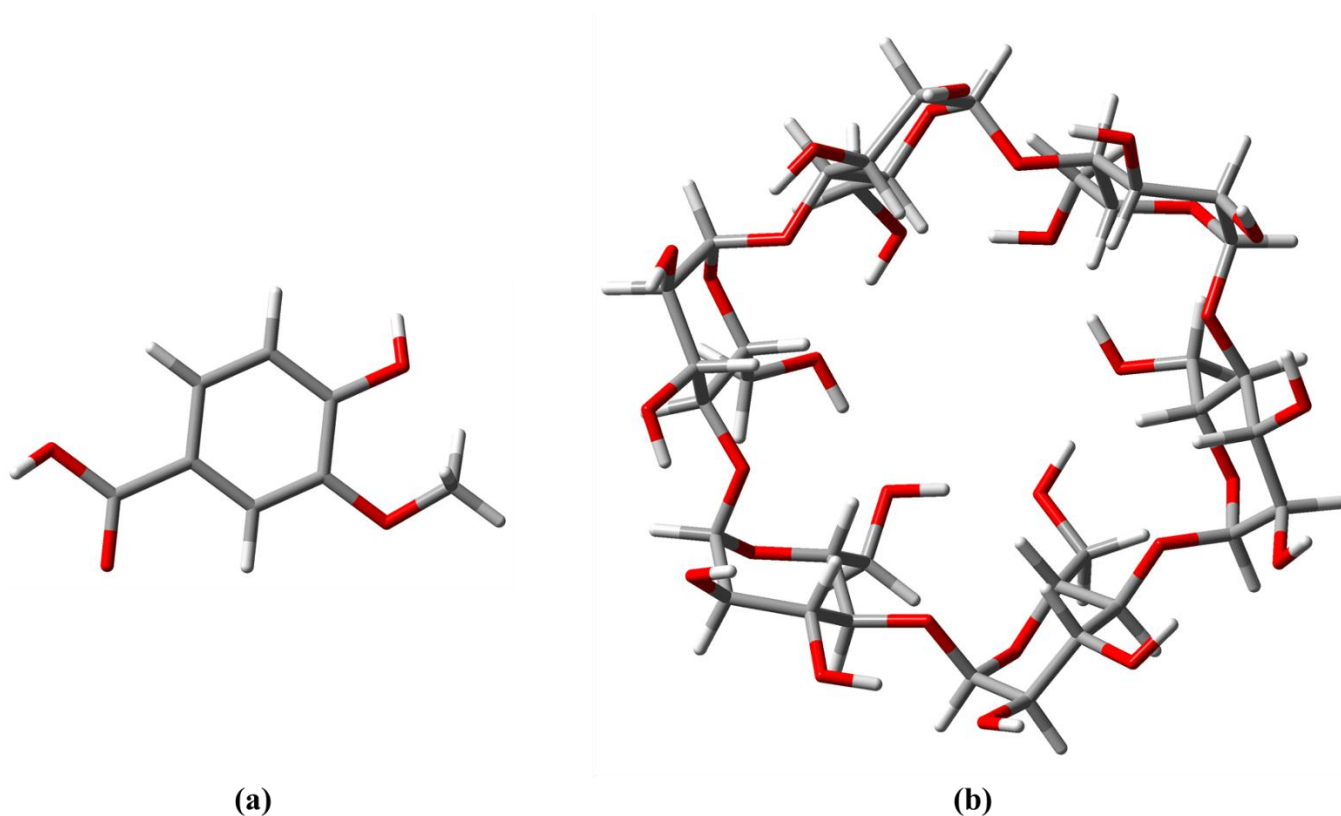
---

### III.1. Introduction

Dans ce travail, nous nous sommes inspirés d'une étude expérimentale réalisée par Zaripour. M et ses collaborateurs [1] qui porte sur la préparation et la caractérisation du complexe d'inclusion de l'acide vanillique avec la  $\alpha$ -CD. D'après cette étude les auteurs ont confirmé la formation d'un complexe d'inclusion avec une stœchiométrie 1:1, où l'acide vanillique (VA) était totalement encapsulé dans la cavité de la  $\alpha$ -CD.

Cependant, leurs résultats ne peuvent pas expliquer clairement la nature des interactions non covalentes entre l'hôte et l'invité impliquées dans la formation de ce complexe.

Ainsi, en complément de ces résultats, vient notre contribution qui est une étude théorique basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité pour suggérer une structure définitive des complexes d'inclusions formés et expliquer clairement l'origine et la nature des interactions intermoléculaires impliquées dans la formation de ces derniers. Les structures de départ des deux molécules impliquées dans cette étude sont représentées sur la **Figure III. 1**.



**Figure III.1** : Les structures géométriques initiales de l'acide Vanillique (a) et  $\alpha$ -CD(b).

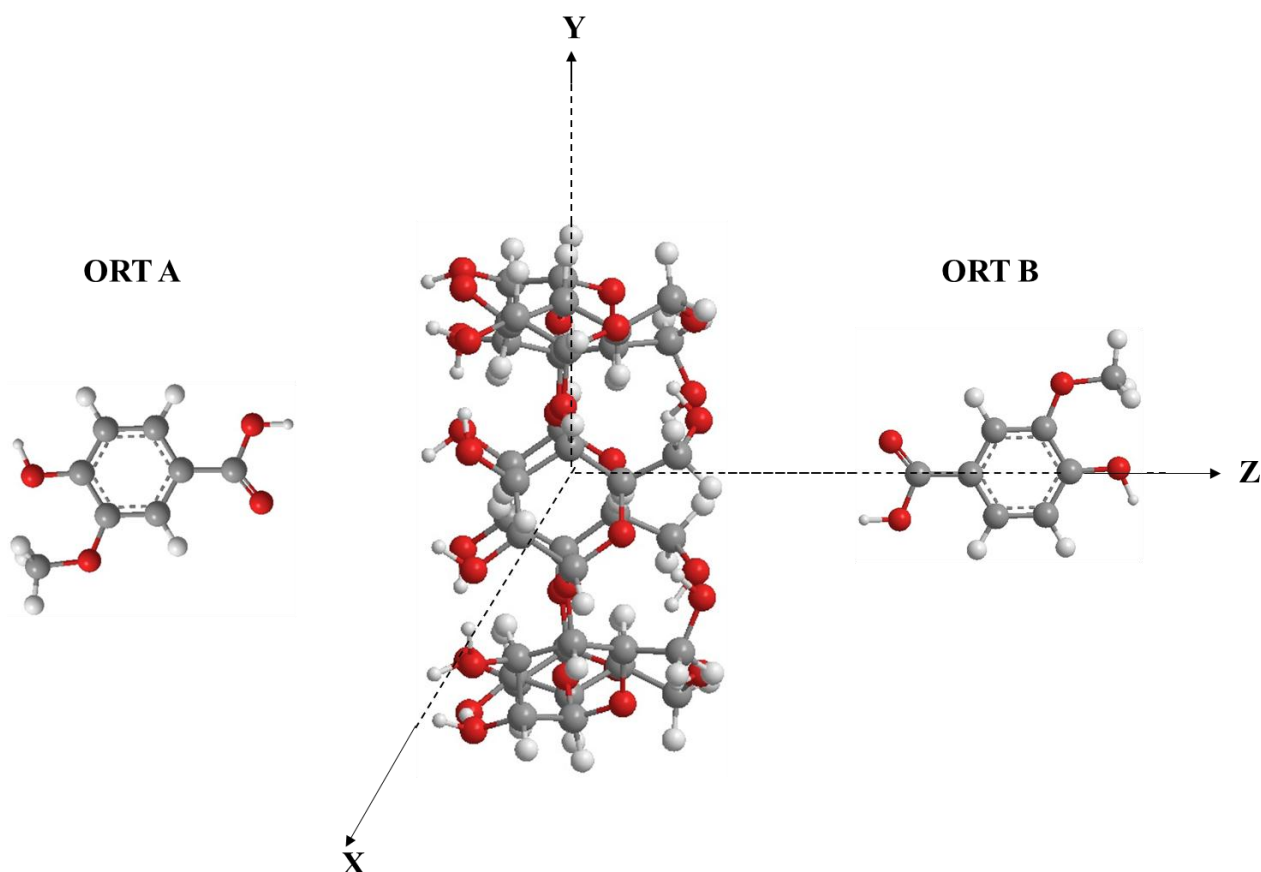
### III.2. Méthodologie d'inclusion

Le travail a été organisé comme suit :

**La première partie** de cette étude, est basée sur la recherche des minima globaux des deux complexes. Pour le processus d'inclusion, nous avons suivi la méthode décrite dans la littérature [2–4]. Les atomes d'oxygène glycosidiques de  $\alpha$ -CD ont été placés sur le plan XY ; leur centre est défini comme l'origine des coordonnées du système. Les hydroxyles secondaires de la  $\alpha$ -CD ont été placés dans la direction positive de l'axe Z. La molécule invitée est placée initialement le long de l'axe Z. Deux orientations possibles de la molécule invitée dans le complexe ont été prises en compte (orientation A : la fonction acide entrant dans la cavité de la  $\alpha$ -CD par son côté large, orientation B : la fonction acide pénétrant dans la cavité de la  $\alpha$ -CD par son côté étroit). La **Figure III. 2** montre les deux modèles d'inclusion. L'invité a été déplacé vers la cavité  $\alpha$ -CD le long de l'axe Z de  $-5$  à  $+5$  Å avec un pas de  $1$  Å. Les structures générées à chaque étape ont été optimisées avec la méthode semi empirique PM3. Après, les structures de plus basses énergies ont été ré-optimisées avec la méthode DFT, en utilisant les fonctionnelles suivantes, BP86-D3/6-31G+(d,p) et B3LYP-D3/6-31G+(d,p), dans les phases gazeuse, aqueuse et éthanol.

Dans **la deuxième partie**, pour quantifier les interactions non-covalentes entre l'hôte et l'invité, les paramètres topologiques dérivant de l'approche AIM, la méthode de gradient de densité réduite (RDG) des interactions non-covalentes (NCI), l'analyse de l'énergie de décomposition (EDA) et le potentiel électrostatique moléculaire (PEM) ont été calculés et interprétés.

Tous les calculs de la théorie fonctionnelle de la densité ont été effectués avec le logiciel Gaussian 09 [5], l'analyse NCI-RDG a été réalisée en utilisant le programme Multiwfn [6], et AIM par le logiciel ADF [7].

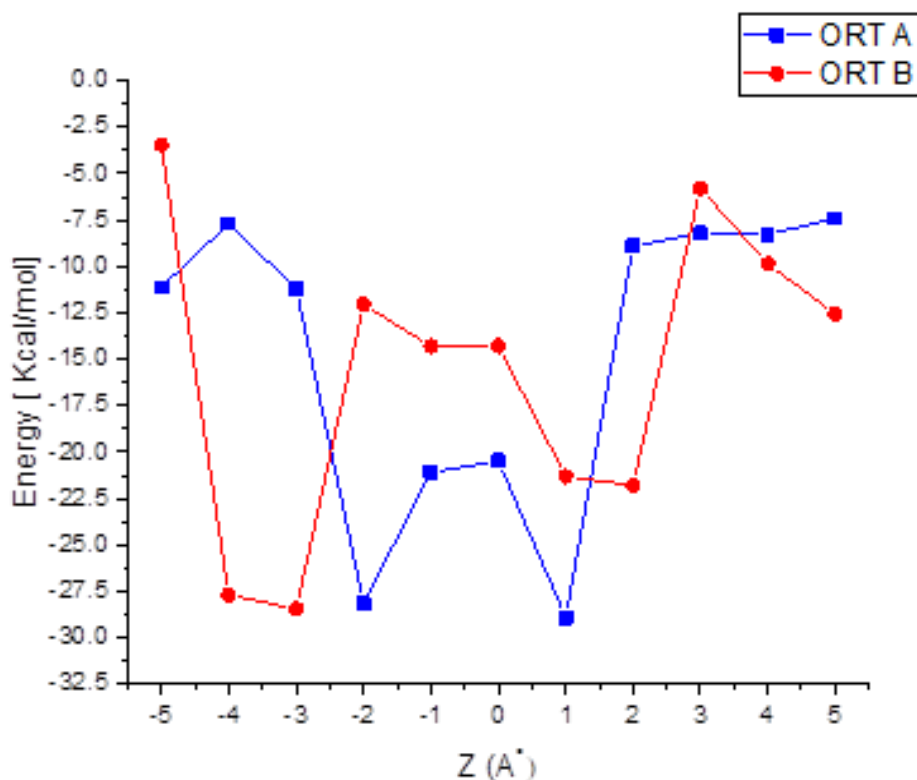


**Figure III.2 :** Illustration schématique du mode d'inclusion de l'acide Vanillique à l'intérieur de la cavité  $\alpha$ -CD formant les deux orientations A et B.

### III.3. Résultats et discussions

#### III.3.1. Les énergies et les structures géométriques

La représentation graphique des structures optimisées pendant le processus d'inclusion du complexe de VA@ $\alpha$ -CD produit deux courbes, illustrées dans la **Figure III.3**. D'après ces deux courbes nous avons remarqué que toutes les énergies sont négatives, cela montre que les complexes d'inclusion formés sont thermodynamiquement stables. Pour l'orientation A le minima global est localisé à  $Z=1$  Å et pour l'orientation B à  $Z=-3$  Å. Les complexes formés concordent bien avec les résultats expérimentaux [1].



**Figure III. 3:** Les énergies d'interaction pour le complexe de VA@ $\alpha$ CD à différentes positions (Z) et pour les deux orientations A et B.

Les énergies d'interaction et de déformations sont calculées en utilisant les formules suivantes :

$$\Delta E_{\text{interaction}} = E_{\text{complex}} - (E_{\text{host}}^{\text{sp}} + E_{\text{guest}}^{\text{sp}}) \quad (1)$$

$$\Delta E_{\text{déformation}} = (E_{\text{component}}^{\text{sp/complex}} - E_{\text{component}}^{\text{sp/free}}) \quad (2)$$

Les résultats de calcul avec les fonctionnelles BP86-D3/6-31G+(d,p) et B3LYP-D3/6-31G+(d,p) dans les phases gazeuse, aqueuse et l'éthanol sont données dans le **Tableau III.1.**

Les énergies d'interaction dans la phase gazeuse ont été trouvées égales à -36.34kcal / mol pour l'orientation A et -34.8 kcal / mol pour l'orientation B avec le calcul B3LYP-D3/6-31G+(d,p) et pour BP86-D3/6-31G+(d,p) les énergies sont égales respectivement à de -42.44 et -38.95kcal / mol pour



les orientations A et B; correspondant à une différence entre les deux orientations égales à 1,46 et 3,49 kcal / mol pour les calculs B3LYP-D3/6-31G+(d,p) et BP86-D3/6-31G+(d,p) respectivement.

Généralement, le complexe avec une énergie d'interaction plus négative est considéré comme le plus favorisé, dans notre cas l'orientation A est la plus favorable.

Les résultats de calculs dans les deux solvants (l'eau et l'éthanol) sont en bon accord avec ceux obtenus en phase gazeuse sauf pour la fonctionnelle BP86-D3/6-31G+(d,p) favorise l'orientation B.

À partir des résultats obtenus en phases gazeuse, aqueuse et éthanol, nous pouvons conclure que la fonctionnelle BP86-D3/6-31G+(d,p) prédit des structures géométriques plus stables que celles obtenues avec la fonctionnelle B3LYP-D3/6-31G+(d,p) pour l'étude de ce système.

**Tableau III .1** : Les énergies d'interaction et de déformations en Kcal / mol des deux orientations en phases gazeuse, aqueuse et éthanol calculées avec les fonctionnelles B3LYP-D3/6-31G+(d,p) et BP86-D3/6-31G+(d,p).

Méthodes	B3LYP-D3/6-31G+(d,p)		BP86-D3/6-31G+(d,p)	
	ORT A	ORT B	ORT A	ORT B
<b>phase gazeuse</b>				
$\Delta E_{\text{interaction}}$	-36.34	-34.88	-42.44	-38.95
$E_{\text{d}\acute{e}\text{f}(\text{CD})}$	-12.68	-16.44	-12.42	-16.94
$E_{\text{d}\acute{e}\text{f}(\text{invite})}$	0.25	-0.25	1.19	0.56
<b>phase aqueuse</b>				
$\Delta E_{\text{interaction}}$	-33.07	-30.11	-36.66	-38.09
$E_{\text{d}\acute{e}\text{f}(\text{CD})}$	-3.70	-6.28	-8.09	-3.77
$E_{\text{d}\acute{e}\text{f}(\text{invite})}$	2.01	1.38	3.33	2.45
<b>Ethanol</b>				
$\Delta E_{\text{interaction}}$	-31.06	-29.40	-55.03	-33.17
$E_{\text{d}\acute{e}\text{f}(\text{CD})}$	-4.92	-7.69	-13.56	-8.73
$E_{\text{d}\acute{e}\text{f}(\text{invite})}$	-1.58	-0.80	-0.10	-0.14

En outre, la distorsion de la géométrie des deux molécules hôte et invitée pendant la complexation est calculée comme l'énergie de déformation est indiquée dans le **Tableau III .1**. Les résultats indiquent que les valeurs des énergies de déformations de l'acide VA sont supérieures à celles de la  $\alpha$ -CD dans les deux orientations. Cette déformation permet à la molécule invitée de s'adapter facilement à l'intérieure de la molécule hôte en formant des liaisons hydrogène. L'énergie de déformations est un facteur important pour la formation des complexes ainsi que leur stabilité. La **Figure III. 4** montre les structures géométriques des complexes les plus favorables. Nous avons remarqué que pour les trois phases la molécule de VA est totalement incluse dans la cavité de la cyclodextrine. Des liaisons hydrogène ont été établies entre la molécule hôte et la molécule invitée ce qui confèrent aux complexes une grande stabilité. Pour les complexes d'inclusion la liaison hydrogène est un des paramètres responsables à la formation et la stabilité des complexes.

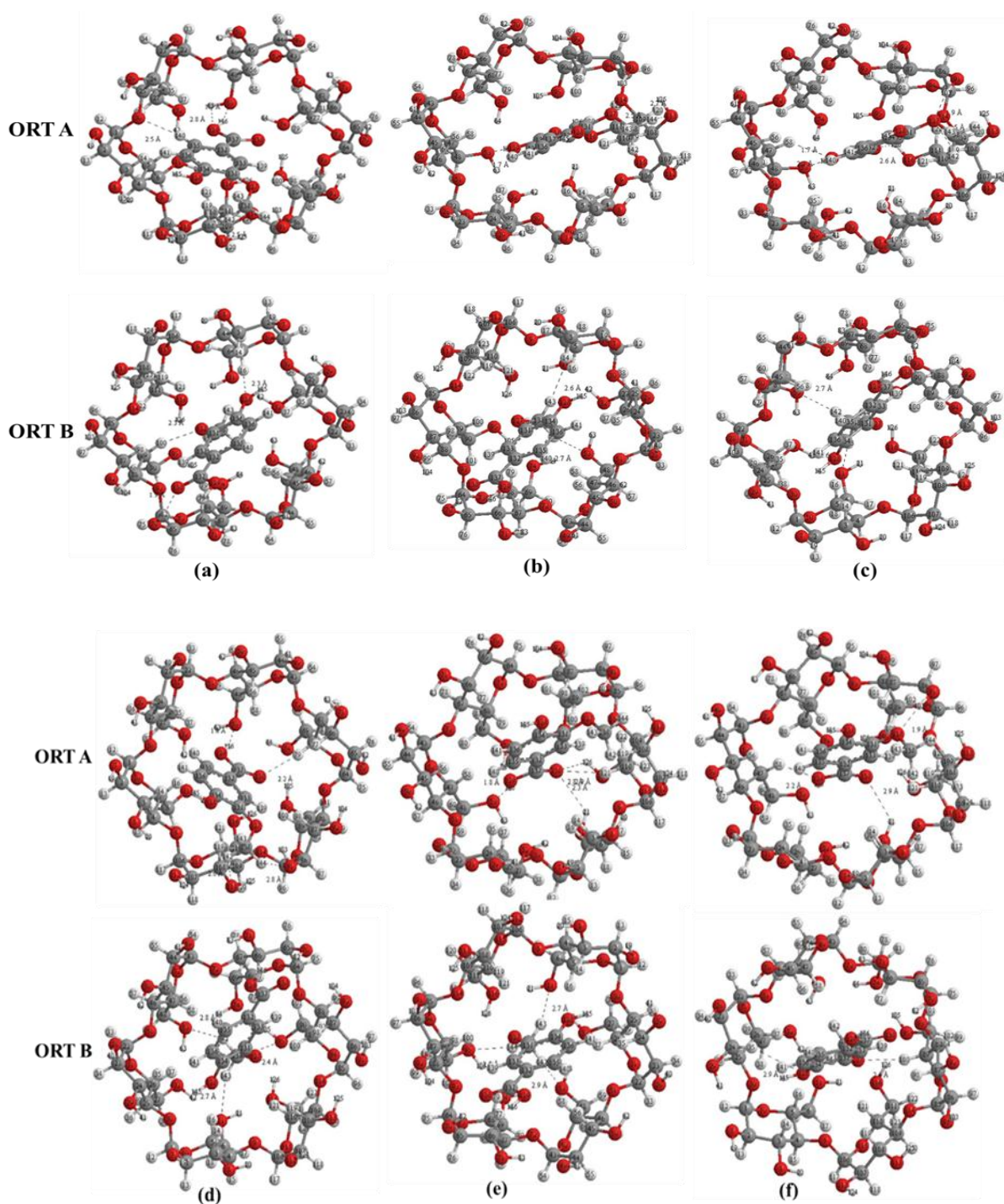


Figure III.4. Les structures géométriques pour les deux orientations des deux orientations en phases gazeuse (a, d), aqueuse (b, e) et éthanol (c, f) calculées avec les fonctionnelles B3LYP-D3/6-31G+(d,p) (a,b,c) et BP86-D3/6-31G+(d,p) (d,e,f).

### III. 3.2. Analyse de l'énergie de décomposition (EDA)

Pour vérifier la nature de l'interaction entre l'hôte et l'invité dans les deux orientations, nous avons effectué une analyse de l'énergie de décomposition (EDA). Dans l'analyse EDA, l'énergie de liaison peut être décomposé en des termes attractifs et répulsifs [8]. Cette énergie est la somme de quatre termes : électrostatique ( $\Delta E^{\text{electrostatic}}$ ), Pauli ( $\Delta E^{\text{pauli}}$ ), orbital ( $\Delta E^{\text{orbital}}$ ) et dispersion ( $\Delta E^{\text{dispersion}}$ )

$$\Delta E_{\text{totale}} = \Delta E^{\text{électrostatique}} + \Delta E^{\text{pauli}} + \Delta E^{\text{orbital}} + \Delta E^{\text{dispersion}} \quad (\text{III.3})$$

Pour notre étude, la  $\alpha$ -CD est considérée comme un fragment et VA est considéré comme un autre fragment. Le terme répulsif  $\Delta E^{\text{pauli}}$  fournit l'interaction répulsive de Pauli entre les orbitales occupées de deux fragments en interaction. Les termes attractifs  $\Delta E^{\text{elstat}}$  et  $\Delta E^{\text{orbital}}$  représentent les interactions électrostatiques classiques entre deux fragments et les interactions entre les orbitales moléculaires occupées d'un fragment avec les orbitales moléculaires non occupées d'un autre fragment. Le terme  $\Delta E^{\text{disp}}$  représente l'interaction de dispersion qui rend compte des interactions faibles entre les deux fragments en interaction [8]. Les résultats de calcul sont regroupés dans le **Tableau III.2**. Nous avons remarqué que les énergies totales de liaison pour les deux orientations sont négatives et sont en faveur de l'orientation A. Ce résultat constitue une deuxième confirmation sur la stabilité de l'orientation A. D'autre part, d'après le tableau, la contribution électrostatique a plus de rôle vis-à-vis les termes attractifs. La deuxième contribution est le terme  $\Delta E^{\text{orbital}}$

**Tableau III.2** : Analyse de l'énergie de décomposition (EDA) en Kcal / mol des orientations A et B calculées par la fonctionnelle BP86-D3/6-31G+(d,p) .

	VA@Acd	
	ORTA	ORTB
$\Delta E_{\text{elstat}}$	-16149.35	-16159.33
$\Delta E_{\text{disp}}$	-207.98	-210.54
$\Delta E_{\text{pauli}}$	72075.21	72137.81
$\Delta E_{\text{orb}}$	-74674.2	-74723.27
<b>Energie totale de liaison</b>	<b>-4739.08</b>	<b>-4738.8325</b>

### III.3.3. Orbitale Moléculaire Frontière(OMF)

Les orbitales moléculaires frontières sont le nom commun donné aux orbitales moléculaires les plus occupées (HOMO) et aux orbitales moléculaires non occupées les plus basses (LUMO). L'écart d'énergie entre HOMO et LUMO peut être utilisé dans la détermination de la stabilité cinétique et de la réactivité chimique [9]. Un plus grand écart d'énergie HOMO – LUMO est une indication d'une stabilité élevée de la molécule [10]. Comme on peut le voir clairement dans le **Tableau III.3**, la valeur de l'écart énergétique (HOMO – LUMO) pour les deux orientations dans les trois phases est la plus élevée pour l'orientation A, cela est en bon accord avec les énergies d'interaction montrant que l'orientation A est la conformation la plus stable.

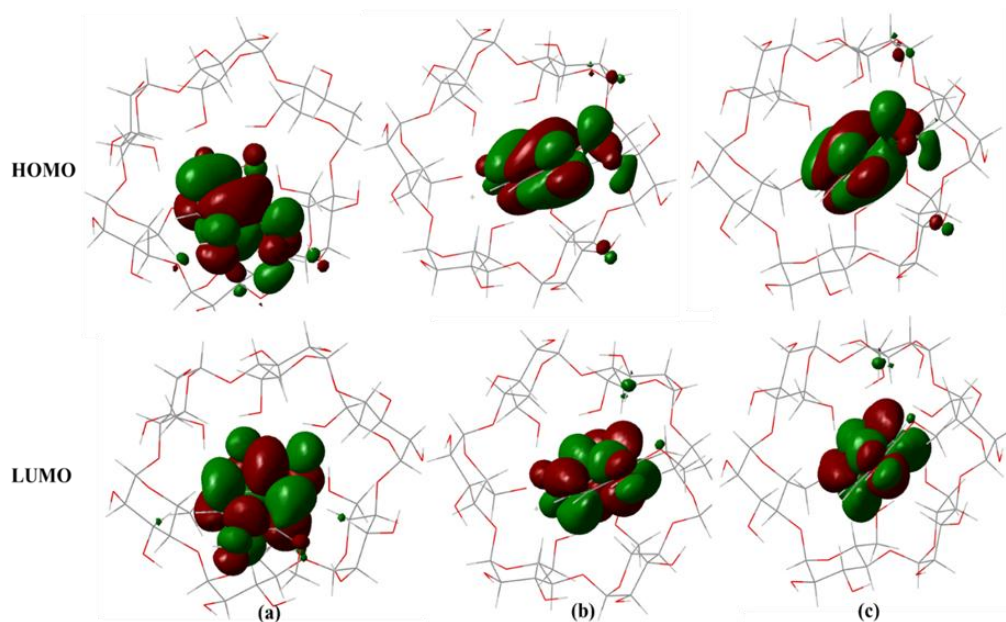
A partir des valeurs de HOMO et LUMO, nous avons calculé les descripteurs globaux de réactivité tels que le potentiel électronique ( $\mu$ ), la dureté ( $\eta$ ), l'électronégativité ( $\chi$ ) et l'indice d'électrophilicité global ( $\omega$ ). Les résultats de calcul sont indiqués dans le **Tableau III.3**. (i) Nous avons constaté que les valeurs des potentiels chimiques pour les deux orientations avec les deux fonctionnelles dans les trois phases sont négatives, ce qui montre que le processus d'inclusion est spontané dans la nature.

(ii) La dureté globale  $\eta$  pour l'orientation A est la plus élevée pour les trois phases, cela explique la stabilité de cette orientation comparativement à l'orientation B. (iii) l'indice d'électrophilicité  $\omega$  est un bon descripteur de la réactivité d'une molécule. L'électrophilicité 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. Plus sa valeur est élevée plus l'entité est plus électrophile. D'après les résultats obtenus, l'orientation B est la plus électrophile. Dans la **Figure III .5** nous présentons les orbitales frontières HOMO et LUMO du complexe VA@ $\alpha$ CD pour les deux orientations A et B par le calcul B3LYP-D3/6-31G+(d,p). D'après cette figure nous avons constaté que HOMO et LUMO sont localisés en grande partie sur l'invité et en faible partie sur l'hôte. L'existence de HOMO et LUMO sur les deux partenaires indiquent un transfert de charge entre eux.

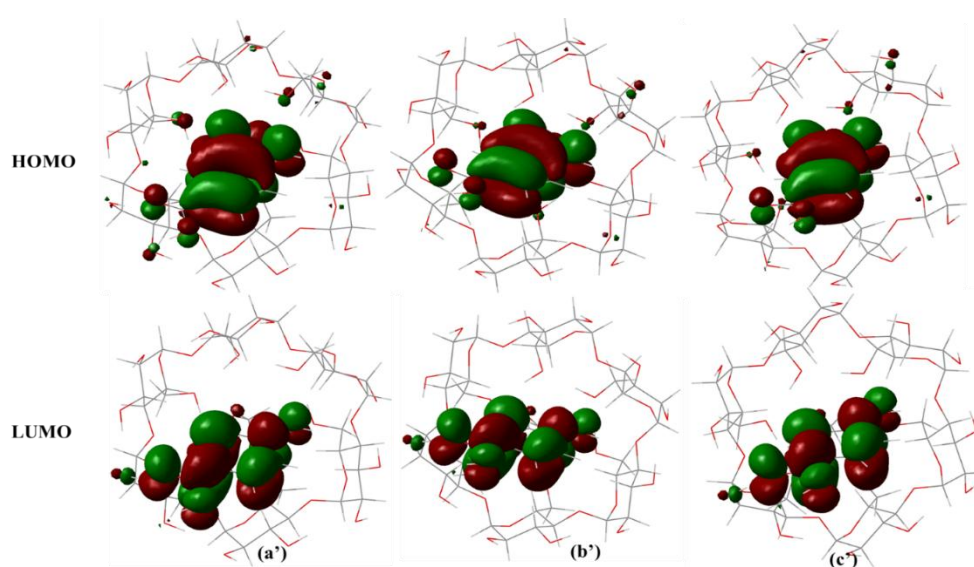
## Chapitre III : Résultats et discussions

**Tableau III .3** : résultats HOMO, LUMO, le potentiel électronique ( $\mu$ ), la dureté ( $\eta$ ), l'électronégativité( $\chi$ ) et l'indice d'électrophilicité global ( $\omega$ ) selon les fonctionnelles BP86-D3/6-31G+(d,p) et ( B3LYP-D3/6-31G+(d,p)) pour les deux orientations dans les trois phases.

Méthodes	BP86-D3/6-31G+(d,p)		( B3LYP-D3/6-31G+(d,p))	
	Orientation A	Orientation B	Orientation A	Orientation B
<b>En phase gazeuse</b>				
$E_{\text{HOMO}}$ (ev)	-6.18(-7.38)	-5.43(-6.20)	-5.78(-6.66)	-5.87(-6.68)
$E_{\text{LUMO}}$ (ev)	-0.83(-0.47)	-2.25(-1.46)	-2.43(-1.70)	-2.68(-1.85)
$E_{\text{HOMO}}$ $E_{\text{LUMO}}$ (ev)	-5.35(6.91)	3.18(4.75)	3.35(4.96)	3.19(4.83)
$\mu$ (ev)	-3.51(-3.93)	-3.84(-3.83)	-4.11(-4.18)	-4.28(-4.27)
$X$ (ev)	3.51(3.93)	3.84(3.83)	4.11(4.18)	4.28(4.27)
$\eta$ (ev)	2.68(3.45)	1.59(2.37)	1.67(2.48)	1.60(2.41)
$\omega$ (ev)	2.30(2.23)	4.63(3.09)	5.04(3.53)	5.72(3.77)
<b>En phase aqueuse</b>				
$E_{\text{HOMO}}$ (ev)	-6.27(-7.43)	-5.48(-6.25)	-5.93(-6.74)	-5.80(-6.56)
$E_{\text{LUMO}}$ (ev)	-0.65(-0.27)	-2.44(-1.64)	-2.43(-1.64)	-2.68(-1.84)
$E_{\text{HOMO}}$ $E_{\text{LUMO}}$ (ev)	-5.63(7.16)	3.04(4.61)	3.50(5.10)	3.11(4.72)
$\mu$ (ev)	-3.46(-3.85)	-3.96(-3.94)	-4.18(-4.19)	-4.24(-4.20)
$X$ (ev)	3.46(3.85)	3.96(3.94)	4.18(4.19)	4.24(4.20)
$\eta$ (ev)	2.81(3.58)	1.52(2.31)	1.75(2.55)	1.56(2.36)
$\omega$ (ev)	2.13(2.07)	5.16(3.37)	5.00(3.44)	5.78(3.74)
<b>Ethanol</b>				
$E_{\text{HOMO}}$ (ev)	-6.27(-7.42)	-5.48(-6.25)	-5.93(-6.74)	-5.80(-6.57)
$E_{\text{LUMO}}$ (ev)	-0.65(-0.27)	-2.43(-1.63)	-2.43(-1.64)	-2.68(-1.84)
$E_{\text{HOMO}}$ $E_{\text{LUMO}}$ (ev)	-5.62(7.15)	3.05(4.62)	3.50(5.10)	3.12(4.73)
$\mu$ (ev)	-3.46(-3.85)	-3.95(-3.94)	-4.18(-4.19)	-4.24(-4.20)
$X$ (ev)	3.46(3.85)	3.95(3.94)	4.18(4.19)	4.24(4.20)
$\eta$ (ev)	2.81(3.58)	1.52(2.31)	1.75(2.55)	1.56(2.36)
$\omega$ (ev)	2.13(2.07)	5.14(3.36)	5.00(3.44)	5.77(3.73)



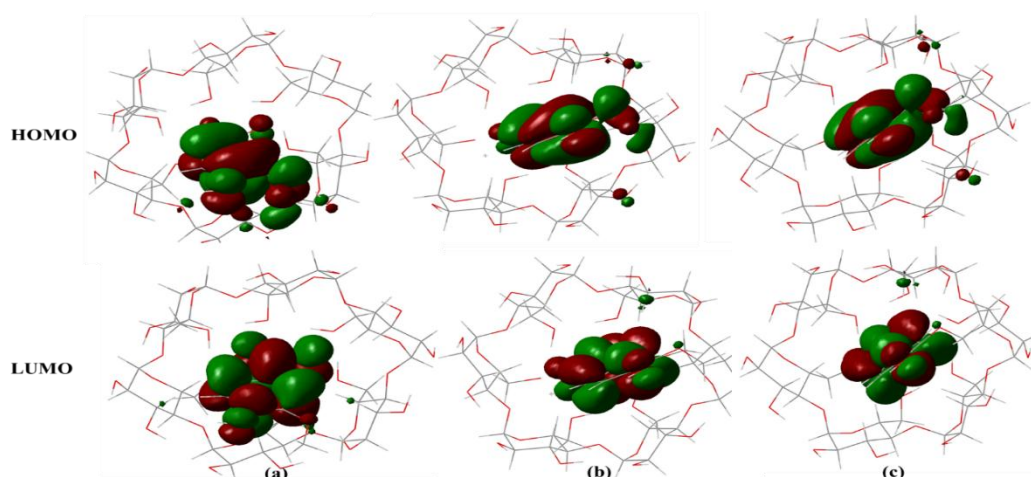
**Orientation A** dans les trois phases (a) gazeuse (b) eau (c) ethanol



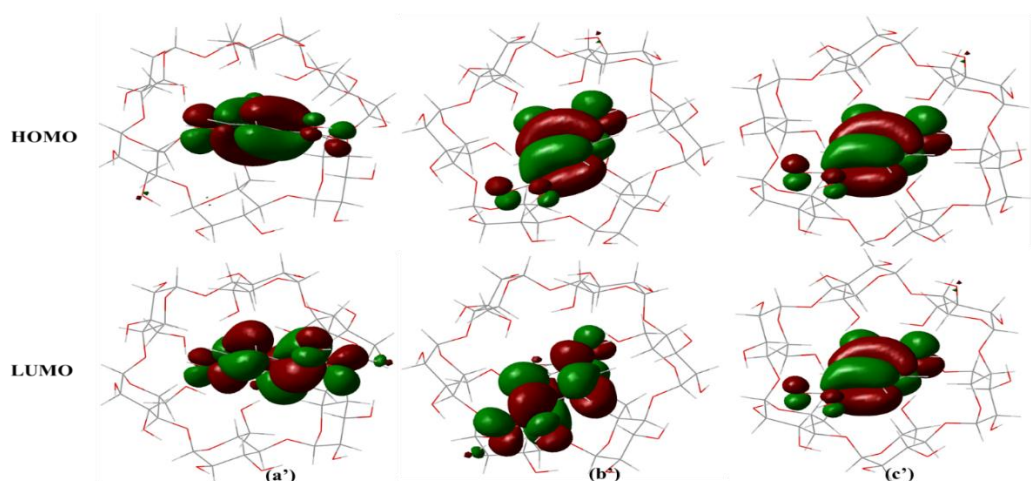
**Orientation B** dans les trois phases (a) gazeuse (b) eau (c) ethanol

Les orbitales frontières HOMO-LUMO de complexe VA@ $\alpha$ CD pour l'orientation A et l'orientation B par le calcul BP86-D3/6-31G+(d,p) .





**Orientation A dans les trois phases (a) gazeuse (b) eau (c) ethanol**



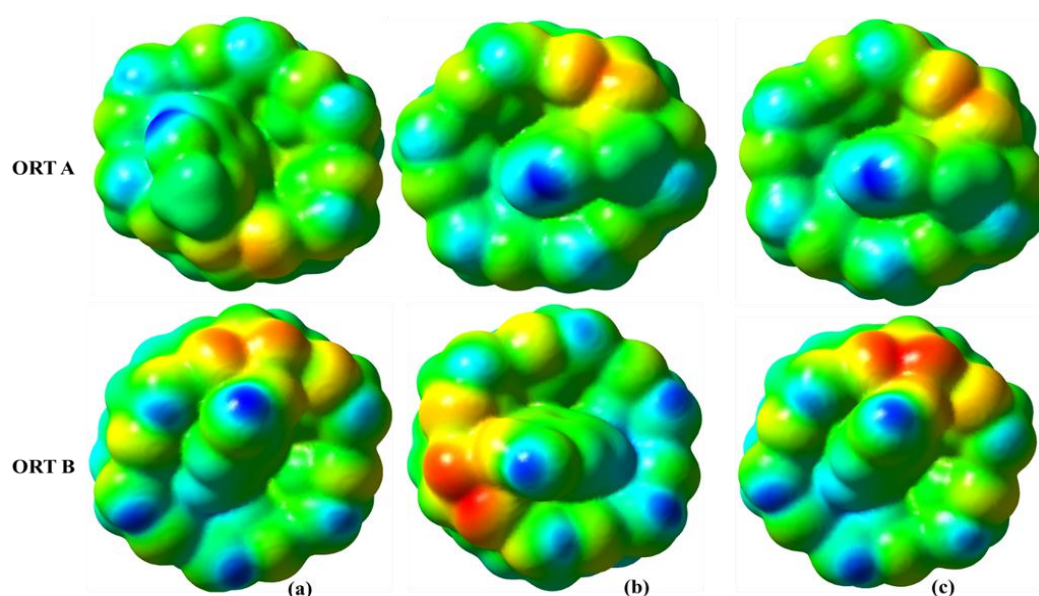
**Orientation B dans les trois phases (a) gazeuse (b) eau (c) ethanol**

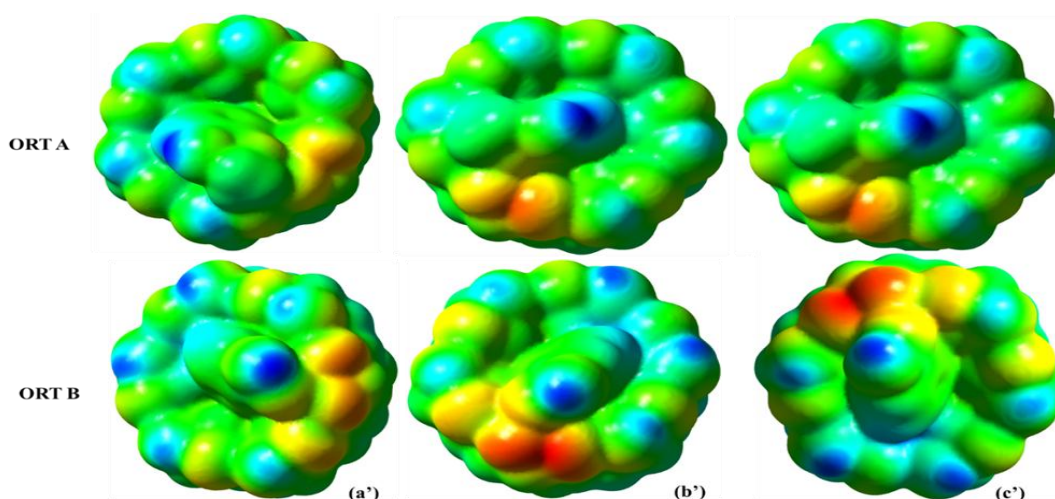
Les orbitales frontières HOMO-LUMO du complexe VA@ $\alpha$ CD pour l'orientation A et l'orientation B par le calcul B3LYP-D3/6-31G+(d,p).

Figure III.5 : Les orbitales frontières HOMO-LUMO du complexe VA@ $\alpha$ CD pour les deux orientations A B par le calcul BP86-D3/6-31G+(d,p) et B3LYP-D3/6-31G+(d,p).

### III.3.4. Potentiel électrostatique moléculaire (PEM)

L'analyse du potentiel électrostatique moléculaire (MESP) a été largement utilisée comme outil pour comprendre la localisation efficace de la densité électronique dans une molécule ainsi que pour caractériser la nature des interactions et l'existence d'un transfert de charge entre les molécules [11]. Les différentes valeurs du potentiel électrostatique à la surface sont représentées par des couleurs différentes. Augmentation du potentiel dans l'ordre rouge < orange < jaune < vert < bleu. Le rouge représente les régions du potentiel électrostatique le plus négatif qui est lié à la réactivité électrophile, le bleu représente les régions du potentiel électrostatique le plus positif qui est lié à la réactivité nucléophile et le vert représente la région du potentiel zéro. L'isosurface cartographiée par MEP pour les deux orientations est représentée sur la **Figure III.6**. Comme on peut le voir sur la carte MEP des deux orientations, dans le cas de la CD, les régions positives sont localisées sur les atomes d'hydrogène, tandis que les régions négatives sont localisées sur les oxygènes des groupements carbonyles. Dans la molécule VA, le potentiel positif est localisé sur les atomes d'hydrogène et le groupement méthylène, tandis que les régions les plus négatives sont observées sur les atomes d'oxygène. Ces sites donnent des informations sur la région à partir de laquelle les composés peuvent avoir des interactions intermoléculaires.





**Figure III.6 :** Potentiel électrostatique moléculaire (PEM) obtenus par les calculs BP86-D3 et B3LYP-D3 respectivement dans la phase gazeuse (a, a'), dans l'eau (b,b') et dans l'éthanol (c, c') pour les deux orientations A et B.

### III .3. 5.Analyse par la théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM)

La théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM) proposée par Bader, a été largement appliquée pour analyser la nature des interactions dans divers systèmes moléculaires et pour classer et comprendre les interactions de liaison en termes de mécanique quantique comme la densité électronique aux points critiques de liaison (PCL) [12]. La densité électronique ( $\rho(r)$ ), le Laplacien de la densité de charge ( $\nabla^2\rho(r)$ ), la densité d'énergie potentielle locale ( $V(r)$ ), la densité d'énergie cinétique du gradient local ( $G(r)$ ) et la densité d'énergie totale ( $H(r) = (V(r) + G(r))$ ) aux points des bandes critiques (BCP) et l'énergie des liaisons hydrogène, pour la liaison intermoléculaire entre la  $\alpha$ -CD et la molécule de l'acide vanillique sont fournies dans le **Tableau III.4**. La mesure de la densité électronique au PCL fournit des informations sur la nature et la force de la liaison entre les molécules dans tout complexe d'inclusion. Le signe du Laplacien est déterminé par l'énergie qui domine dans la zone de liaison. Si  $\nabla^2\rho(r)$  est positif cela, indique que la densité d'énergie cinétique d'électrons  $G(r)$  est supérieure à la densité d'énergie potentielle d'électrons  $V(r)$ . Dans ce cas les interactions observées dans les systèmes et de nature non covalente. Si  $\nabla^2(\rho(r))$  est négative la liaison est covalente. Outre les termes ci-dessus, si le rapport  $-G(r) / V(r) > 1$ , alors l'interaction peut également être classée comme non covalente [13]. La carte topologique moléculaire observée pour les complexes est fournie

sur la **Figure III.7**. Selon les travaux de Rozas et al. [14], la force d'une liaison hydrogène peut-être classée en trois types, à savoir :

(1) liaison hydrogène forte :  $\nabla^2 \rho(r) < 0$  et  $H(r) > 0$ ;

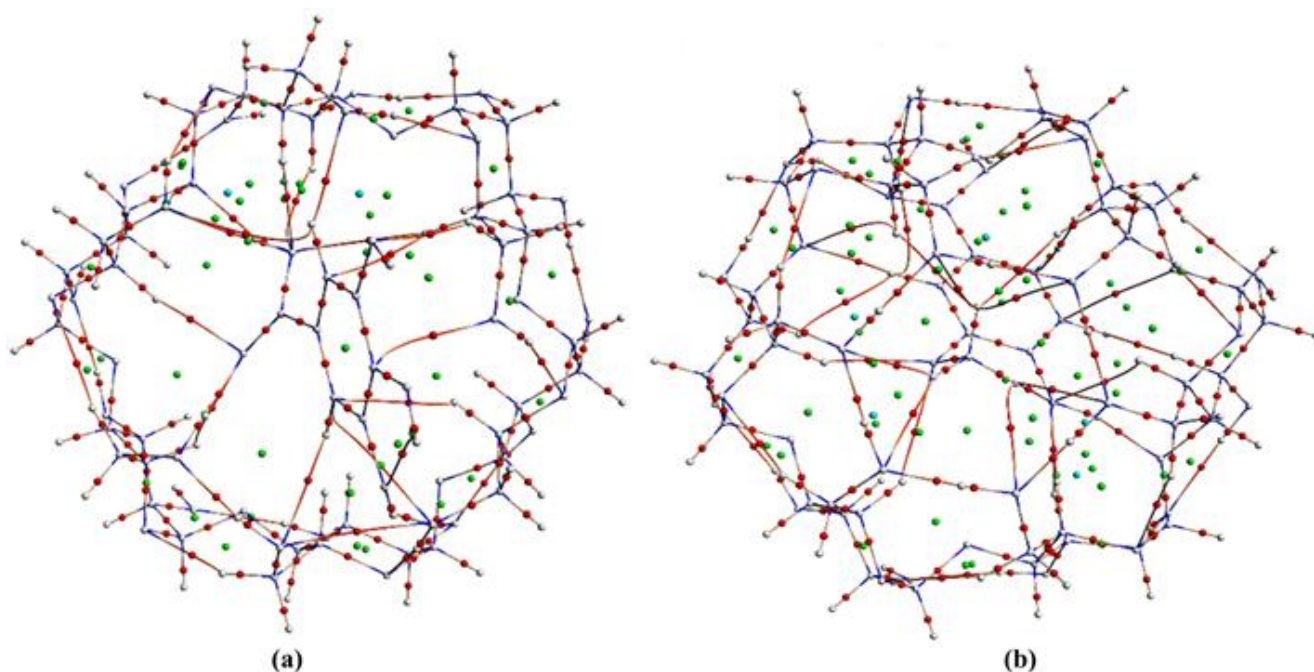
(2) liaison hydrogène moyenne :  $\nabla^2 \rho(r) > 0$  et  $H(r) < 0$ ;

(3) liaison hydrogène faible :  $\nabla^2 \rho(r) > 0$  et  $H(r) > 0$ . Comme on peut le voir dans le **Tableau III.4**, les valeurs de  $\nabla^2$  sont différentes pour différentes liaisons et sont toutes positives pour les deux orientations. L'énergie cinétique hamiltonienne  $H(r)$  est aussi positive pour les deux orientations et le rapport  $|-G(r) / V(r)| > 1$ , indiquant qu'une forte liaison hydrogène existant dans les complexes et sont de nature non-covalente et sont électrostatiques dominantes.

## Chapitre III : Résultats et discussions

**Tableau III .4 :** Paramètres QTAIM (en a.u) et énergies des liaisons hydrogène  $E_{HB}$  (en kcal / mol) pour le complexe VA@ $\alpha$ CD.

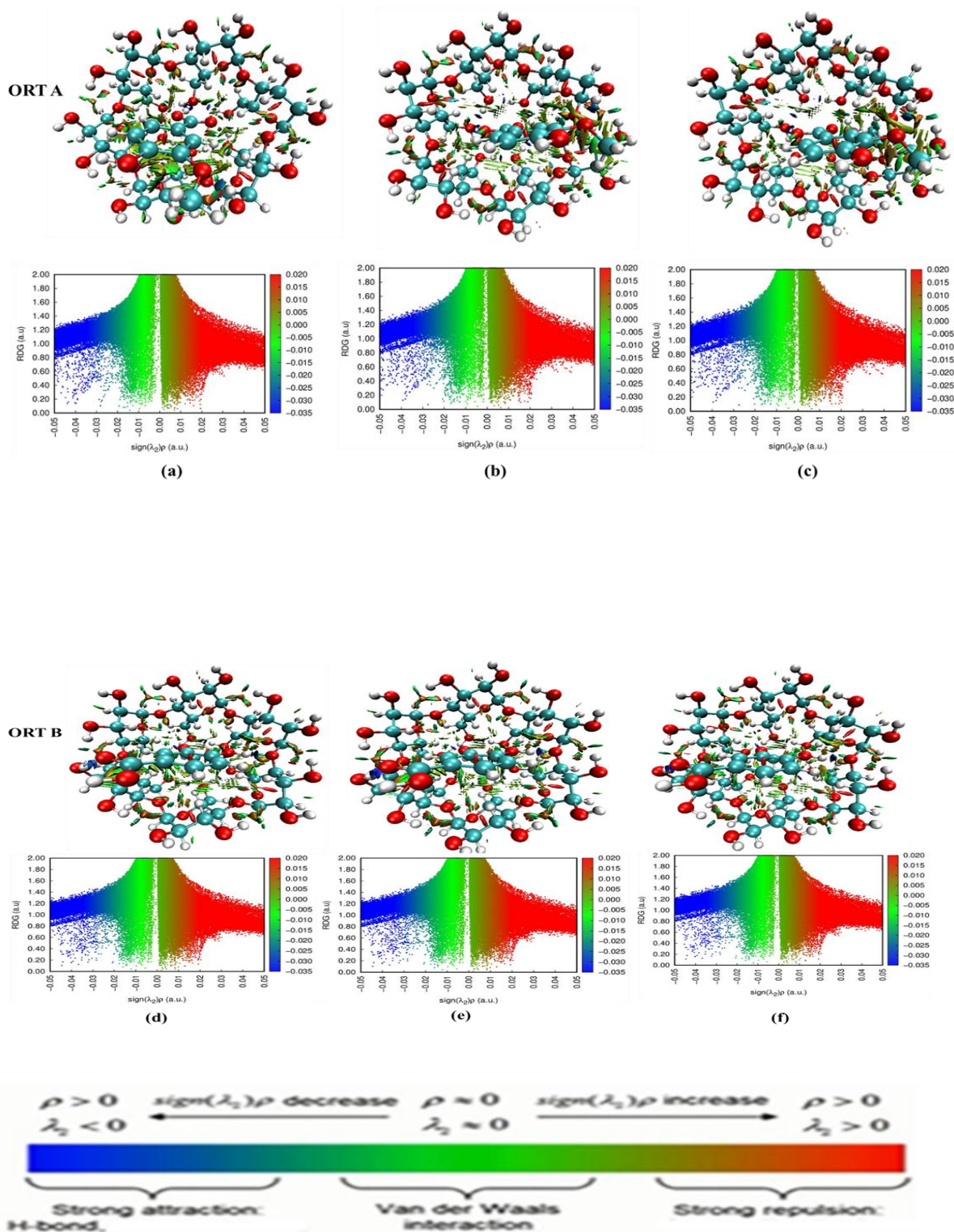
<b>Interaction</b>	<b>d(Å)</b>	<b><math>\rho(r)</math></b>	<b><math>\nabla^2 \rho(r)</math></b>	<b>G(r)</b>	<b>V(r)</b>	<b>H(r)</b>	<b>-G/V</b>	<b><math>E_{HB}</math></b>
<b>Orientation A</b>								
C5-H16...O129	2.7	0.0065	0.0232	0.0045	-0.0032	0.0013	1.40	1.01
C135-H140...O30	2.6	0.0070	0.0269	0.0052	-0.0037	0.0015	1.41	1.16
C26-H37...O129	2.0	0.0226	0.0906	0.0203	-0.0179	0.0024	1.13	5.63
C68-H79...O130	1.9	0.0256	0.1061	0.0241	-0.0216	0.0025	1.11	6.78
C87-H98...O127	2.5	0.0097	0.0353	0.0071	-0.0055	0.0017	1.31	1.71
C89-H100...O130	2.4	0.0120	0.0453	0.0094	-0.0074	0.0020	1.27	2.32
<b>Orientation B</b>								
C138-H143...O11	2.8	0.0065	0.0237	0.0046	-0.0033	0.0013	1.41	1.02
C3-H14...O128	2.3	0.0130	0.0496	0.0103	-0.0083	0.0021	1.25	2.59
C5-H16...O128	2.3	0.0140	0.0560	0.0117	-0.0093	0.0023	1.25	2.93
C138-H143...O32	2.6	0.0078	0.0277	0.0055	-0.0041	0.0014	1.35	1.27
C26-H37...O128	2.7	0.0066	0.0249	0.0048	-0.0034	0.0014	1.42	1.07
C138-H142...O53	2.8	0.0062	0.0223	0.0043	-0.0031	0.0013	1.41	0.96
C138-H142...O74	2.6	0.0087	0.0314	0.0063	-0.0047	0.0016	1.33	1.48
C66-H77...O130	2.6	0.0097	0.0377	0.0076	-0.0057	0.0019	1.33	1.78
O70-H82...O130	2.0	0.0234	0.0952	0.0214	-0.0189	0.0024	1.13	5.94
C133-H139...O93	2.6	0.0078	0.0300	0.0059	-0.0042	0.0016	1.38	1.33
C138-H144...O95	2.3	0.0135	0.0487	0.0103	-0.0084	0.0019	1.22	2.65
C89-H100...O127	2.4	0.0094	0.0362	0.0073	-0.0054	0.0018	1.33	1.71
C138-H144...O116	2.4	0.0121	0.0452	0.0094	-0.0074	0.0019	1.26	2.33
C110-H121...O127	2.7	0.0052	0.0201	0.0038	-0.0026	0.0012	1.47	0.81



**Figure III.7 :** Analyse de la topographie moléculaire des deux orientations obtenues par analyse AIM.

### III. 3.6. Interaction non-covalente - Analyse du gradient réduit de la densité(NCI-RDG)

La méthode d'analyse des interactions non covalentes fournit la visualisation graphique des régions où des interactions non-covalentes se produisent dans l'espace réel, s'est avérée capable de distinguer les liaisons hydrogène, les interactions de van der Waals et les interactions stériques répulsives [15]. La visualisation spatiale 3D de l'isosurface NCI des deux orientations est représentée sur la **Figure III.8**. À partir de cette figure, nous pouvons voir que les interactions de van der Waals sont représentées par des taches vertes, les liaisons hydrogène sont représentées par taches bleues et les forces stériques répulsives sont visualisées par des taches rouges. Dans les deux orientations, nous observons la présence des taches vertes, entre l'invité et l'hôte, indiquant une faible attraction due à l'interaction de van der Waals, tandis que des taches rouges sont observées près des carbonyles de la cyclodextrine ce qui explique l'existence de la force stérique de répulsion dans ces zones. En plus il y'a formation des interactions attractives dû aux liaisons hydrogène présentées par des taches bleues entre les molécules de l'invitée et de l'hôte.



**Figure III.8** Isosurfaces RDG colorées représentant des régions d'interaction non covalente (NCI) dans les deux orientations calculées par la fonctionnelle BP86-D3.

### Les références bibliographiques

- [1]. Zaripour. M. Zare.Shahabadi. V. Jahromi. H. J: SpectrochimActa A. 222(2019) 117197.
- [2]. Safia. H. Ismahan. L. Abdelkrim. G. Mouna. C. Leila. N. &Fatiha. M.: J. Mol. Liq. 280 (2019) 218-229.
- [3]. Nora. M. Ismahan. L. Abdelkrim. G. Mouna. C. Leila. N. Fatiha. M. &Brahim. H. J. Incl. Phenom. Macro. 96 (2020) 43-54.
- [4]. Bouchemela. H. Madi. F. &Nouar. L: J. Incl. Phenom. Macro. 95 (2019) 247-258.
- [5]. 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.Star-overov. T. Keith. 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.Strat-mann. 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 G09. Revision D.01.Gaussian.Inc.Wallingford.CT. 2010.
- [6]. Lu. T. Chen. F. Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer. J. Comput. Chem. 33 (2012) 580–592.
- [7]. ADF2017. SCM.TheoreticalChemistry.VrijeUniversiteit. Amsterdam. The Netherlands. <http://www.scm.com>: E.J. Baerends. T. Ziegler. A.J. Atkins. J. Autschbach. O. Baseggio. D.Bashford. A. Bérces. F.M. Bickelhaupt. C. Bo. P.M. Boerrigter. L. Cavallo. C. Daul. D.P. Chong. D.V. Chulhai. L. Deng. R.M. Dickson. J.M. Dieterich. D.E. Ellis. M. van Faassen. L. Fan. T.H. Fischer. C. Fonseca Guerra. M. Franchini. A. Ghysels. A. Giammona. S.J.A. van Gisbergen. A. Goetz. A.W. Götz. J.A. Groeneveld. O.V. Gritsenko. M. Grüning. S. Gusarov. F.E. Harris. van den Hoek. Z. Hu. C.R. Jacob. H. Jacobsen. L. Jensen. L. Joubert.J.W. Kaminski. G. van Kessel. C. König. F. Kootstra. A.Kovalenko. M.V. Krykunov. E. van Lenthe. D.A. McCormack. A. Michalak. M. Mitoraj. S.M. Morton. J. Neugebauer. V.P. Nicu. L. Noodleman. V.P. Osinga. S. Patchkovskii. M. Pavanello. C.A.



Peeples. P.H.T. Philipsen. D. Post. C.C. Pye. H. Ramanantoanina. P. Ramos. W. Ravenek. J.I. Rodríguez. P. Ros. R. Rüger. P.R.T.Schipper. D. Schlüns. H. van Schoot. G. Schreckenbach. J.S.

Seldenthuis. M. Seth. J.G. Snijders. M. Solà. M. Stener. M. Swart. D. Swerhone. V. Tognetti. G. teVelde. P. Vernooijs. L. Versluis. L.

[8]. Ziegler. T. Rauk. A.: *Theor.Chim.Acta.* 45(1977) 1–10.

[9]. Fleming. I: *Front. Orbitals Org. Chem. React.*Wiley. New York (1976)

[10]. Krishnakumar. V. John Xavier. R: *Indian J. Pure Appl. Phys.* 41(2003) 597.

[11]. S.S. Rao. S.P. Gejji. *J. Phys. Chem. A* 120 (2016) 1243–1260

[12]. U. Koch. P.L.A. Popelier.: *J. Phys. Chem.* 99 (1995) 9747–9754.

[13]. M.A. Hussain. D. Vijay. G.N. Sastry.:*J.Comput. Chem.* 37 (2016) 366–377

[14]. I. Rozas. I. Alkorta. J. Elguero.: *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 11154–11161.

[15] E. Zahedi, S. Shaabani, A., *J. Phys. Chem. A* 121 (2017) 8504–8517.

### Conclusion

Dans ce travail, la méthode DFT-D3 avec les fonctionnelles B3LYP-D3 / 6-311G+ (d, p) et PB86-D3/ 6-311G+ (d, p) a été utilisée pour étudier le complexe d'inclusion VA@ $\alpha$ -CD selon deux orientations A et B avec stoechiométrie 1: 1 sous en phases gazeuse, aqueuse et l'éthanol. L'utilisation de la DFT à dispersion corrigée est essentielle pour identifier les énergies d'interaction avec une plus grande précision.

Les présents calculs prédisent que :

1. Les résultats des énergies ont montré que les complexes d'inclusion VA@ $\alpha$ -CD pour les deux orientations sont stables et l'invité VA est totalement inclus dans la cavité  $\alpha$ -CD et sont en faveur de l'orientation A avec une énergie d'interaction plus négative.
2. La déformation de VA contribue fortement à la formation du complexe d'inclusion.
3. De plus, l'analyse EDA montre que les principales contributions sur l'énergie de liaison totale sont les énergies électrostatique et orbitale.
4. Les orbitales frontières HOMO et LUMO sont localisées sur l'hôte et l'invité, indiquant qu'il y'a un transfert de charges entre les deux molécules.
5. L'analyse QTAIM montre que les valeurs de Laplacien de la densité de charge ( $\nabla^2\rho$ ), sont positives confirme l'existence des interactions non-covalente entre l'invité et la molécule hôte.
6. Finalement, l'analyse NCI montre que les interactions de van der Waals et les liaisons hydrogène jouent un rôle dominant dans la stabilisation des complexes.