

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA

RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE GUELMA

Faculté des Mathématiques et de L'informatique et des Sciences de la Matière

Département des Sciences de La Matière

Mémoire de fin d'études

Master II



Spécialité : Chimie Physique et Analytique

Présenté par :

SEBANE Nouhed

BOUNAR Ferial

*Etude comparative par la méthode DFT des complexe d'inclusion
du zaltoprofène avec la beta-cyclodextrine et la cucurbit 7urile*

Sous la direction de :

Pr. NOUAR Leila

Juillet 2021

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^{me} 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 **M^{elle} Djellela Imane** et **M^{elle} 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

C'est avec une grande joie que je dédie ce modeste mémoire, à tous mes proches particulièrement :

A mon seul et unique abri d'enfance, à celle qui n'a jamais cessé de me lancer l'appel d'amour et tendresse, de me soutenir dans les moments difficiles, la plus proche de mon cœur :

A ma très chère mère : Samia.

A celui qui m'a guidé vers la voie de la réussite, qui fait l'impossible pour me donner le courage et qui s'est sacrifié pour me permettre de poursuivre mes études jusqu'à ce jour :

Mon très cher père : Ammar .

Mes parents aucun mot ne saurait témoigner de l'étendue des sentiments que nous éprouvons à leur égard, nous souhaitons que dieu leur préserve une long vie.

Nouhed

*Les études sont avant tout
Notre unique et seul atout
Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis
Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri*

Je dédie ce travail à ...

A ma très chère mère

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour
mener à bien mes études.*

A mon père.

*Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour
mon éducation et ma formation.*

A mes chères frères.

A l'honorable famille.

Feriel

SOMMAIRE

Sommaire	iv
Liste des Figures	vi
Liste des Tableaux	ix
Liste des abréviations	x
Résumé	xi
Introduction Générale	1
Références bibliographiques	4
<i>Chapitre I : Molécules Hôtes, Invitée et complexes d'inclusion</i>	5
I.1. Les cyclodextrines(CDs).....	6
I.1.1. Structure des cyclodextrines.....	6
I.1.2. Caractéristiques physicochimiques des cyclodextrines.....	8
I.1.3. Domaines d'applications de cyclodextrines	10
I.2. Les cucurbiturils	10
I.2.1. Synthèse des cucurbiturils.....	10
I.2.2. Taille des cucurbiturils.....	11
I.2.3. Propriétés physico-chimiques générales des cucurbiturils.....	12
I.2.4. Applications des cucurbiturils.....	13
I.3. Le zaltoprofène.....	13
I.3.1. Introduction	13
I.3.2. Propriétés physico-chimiques des zaltoprofènes	13
I.4. les complexes d'inclusions.....	15
I.4.1. Introduction.....	15
I.4.2. Phénomène d'inclusion	16
I.4.3. Forces Régissant la Complexation	16
I.4.4. Conséquences de la complexation.....	17
Références bibliographiques	18
<i>Chapitre II : Les méthodes de chimie quantique</i>	20
II.1. Introduction.....	21
II.2. Fondements de la théorie de la fonctionnelle de la densité.....	21
II.2.1. Théorie de Hohenberg et Kohn.....	21
II.2.2. Méthodologie de Kohn et Sham.....	23

II.3. Approximation utilisées en DFT.....	23
II.3.1. Fonctionnelles d'échange-corrélation	23
II.3.1.1. Approximation de la densité locale LDA.....	23
II.3.1.2. Approximation du gradient généralisé GGA.....	24
II.3.1.3. Les fonctionnels hybrides.....	25
II.4. Théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT).....	26
II.5. Les fonctionnelles du Minnesota.....	26
II.6. Bases d'orbitales atomique.....	27
II.6.1. La base 6-31G.....	27
II.7. Théorie de la fonctionnelle de la densité-D3.....	27
II.8. Descripteur locaux de réactivité dérivant de la DFT.....	28
II.9. Théorie des atomes dans les molécules (AIM).....	28
II.10. La méthode de l'interaction non-covalente (NCI).....	28
Références bibliographiques.....	29
Chapitre III : Résultat et discussions	31
III.1. Introduction.....	32
III.2. Stratégies et Méthodologies de calculs.....	33
III.2.1. Stratégies	33
III.2.2. Méthodologies de calculs.....	34
III.3. Résultats et discussions.....	36
III.3.1. Analyse des énergies des complexes.....	36
III.3.2. Les structures et les paramètres géométriques.....	37
III.3.3. Analyse de la décomposition de l'énergie d'interaction.....	40
III.3.4. Potentiel électrostatique moléculaire.....	41
III.3.5. Réactivité locale : Fonctions de Fukui.....	42
III.3.6. Analyse du spectre visible UV.....	47
III.3.7. Analyse des interactions intermoléculaires.....	50
III.3.7.1. Analyse par la théorie quantique des atomes dans les molécules.....	50
III.3.7.2. Analyse du gradient de la densité réduite.....	53
Références bibliographiques.....	55
Conclusion générale.....	58

Liste Des tableaux

<i>N°</i>	<i>Intitulé des tableaux</i>	<i>Page</i>
<i>Chapitre I : Molécules hôte, invitée et Complexes d'inclusion</i>		
<i>Tableau.I.1</i>	Propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines.	8
<i>Tableau.I.2</i>	Dimensions et propriétés physiques des CB[n].	12
<i>Tableau.I.3</i>	Les propriétés physico-chimiques du zaltoprofène.	14
<i>Chapitre III : résultats et discussion.</i>		
<i>Tableau.III.1.</i>	Les énergies de complexation et d'interaction (kcal/mol) des trois complexes.	37
<i>Tableau.III.2.</i>	Quelques paramètres structuraux de la molécule de ZPF avant et après complexation obtenue avec la fonctionnelle M062X-D3/631G(d) dans l'eau.	39
<i>Tableau.III.3.</i>	Analyse de la décomposition de l'énergie en (kcal/mol).	41
<i>Tableau.III.4.</i>	Fonctions de Fukui condensées et double descripteur condensé des trois complexes calculés par la méthode M06-2X-D3/6-31G(d) en phase aqueuse.	43
<i>Tableau.III.5.</i>	Les longueurs d'onde (λ), les forces d'oscillation (f), les énergies d'excitation (E) et la contribution des orbitales moléculaires pour les transitions électroniques des ZPF libre et complexé.	49

Tableau.III.6.	Les paramètres topologiques des interactions intermoléculaires les plus importantes dans le complexe ZPF @CB7 obtenus dans l'eau à partir de calculs DFT-D.	51
-----------------------	---	----

Liste Des Figures

<i>N°</i>	<i>Intitulé des figures</i>	<i>Page</i>
<i>Chapitre I : Molécules hôte, invitée et Complexes d'inclusion.</i>		
<i>Figure.I.1.</i>	(a) schéma général de la dégradation enzymatique de l'amidon.(b) structure chimique et (c) structure tridimensionnelle montrant la forme en cône de la cyclodextrine.	6
<i>Figure.I.2.</i>	La forme structurale des cyclodextrines natives.	7
<i>Figure.I.3.</i>	Propriétés structurale et forme tridimensionnelle des cyclodextrines natives.	9
<i>Figure.I.4.</i>	Synthèse d'homologues (CB[n]) par condensation de glycolurile 1 et du formaldéhyde dans des conditions acides (a) Différentes représentations de la structure CB[n] (b).	11
<i>Figure.I.5.</i>	La formule moléculaire du Zaltoprofène.	14
<i>Figure.I.6.</i>	Représentation de la formation d'un complexe d'inclusion.	15
<i>Chapitre III : résultats et discussion.</i>		
<i>Figure.III.1.</i>	Les structures géométriques, de la β -CD (a) , la CB7(b)et du ZPF(c).	33

Figure.III.2.	Les modes d'inclusion des trois complexes.	35
Figure.III.3.	Les structures géométriques des trois complexes optimisés dans l'eau avec la fonctionnelle M062X-D3/631G(d).	38
Figure.III.4.	La représentation graphique du potentiel électrostatique moléculaire des trois complexes obtenue avec la fonctionnelle M062X-D3/631G(d) dans l'eau.	42
Figure.III.5.	La variation de fonctions de Fukui en fonction des atomes avant et après complexation.	46
Figure.III.6.	Les bande d'absorption du ZPF et ses complexes optimisés dans l'eau avec la fonctionnelle M062X-D3/631G(d).	47
Figure.III.7.	Représentation graphique de l'analyse des atomes dans les molécules des trois complexes.	52
Figure.III.8.	La visualisation spatiale 3D de l'isosurface de NCI (a) et la représentation graphique 2D du gradient de la densité réduite en fonction de $(\lambda^2)\rho$ pour les trois complexes.	54

Liste Des Abréviations

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

AIM : Atome dans la molécule.

BLYP: Becke - Lee, Yang, Parr.

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

B88: Becke 88.

CB[n]: Cucurbiturils (nunités glycoluril).

CB [5] : Cucurbit [5] uril.

CB [6] : Cucurbit [6] uril.

CB [7] : Cucurbit [7] uril.

CB [10] : Cucurbit [10] uril

CDs : Cyclodextrines.

α -CD : Alpha – Cyclodextrine.

β -CD: Beta – Cyclodextrine.

γ -CD : Gamma – Cyclodextrine.

CPCM : la méthode du continuum polarisable de type conducteur

DFT : la théorie de la fonctionnelle de la densité.

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

EDA : l'analyse d'énergie de décomposition.

GGA : Approximation du gradient généralisé.

HF : Hartree Fock.

HOMO : La plus Haute Orbitale Moléculaire Occupé.

LCAO : d'Orbitales Atomiques Combinaisons Linéaires

LDA : Approximation de la densité locale.

LUMO : La plus Basse Orbitale Moléculaire Vacante.

NCI : les interactions non- covalentes.

OM : Orbitale Moléculaire.

PEM : le potentiel l'électrostatique moléculaire.

PW91: Perdew et Wang 1991.

RDG : la méthode du gradient de densité réduite.

ZPF : zaltoprofène.

$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$: Laplacien de la densité électronique

Résumé

Dans ce travail, nous avons étudié le processus d'inclusion du zaltoprofène dans l' β -cyclodextrine (β -CD) et la cucurbiturine (CB7). Dans cette étude nous avons tenu compte seulement de la stœchiométrie 1:1.

L'inclusion de zaltoprofène dans la β -CD et CB7 a été simulée par la méthode DFT standard et dispersée pour localiser les structures de plus basses énergies. Les résultats obtenus confirment que ZPF @ CB7: III est le plus favorable et en bon accord avec les résultats expérimentaux.

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 : β -CD, CB7, AIM, DFT, EDA, NCI-RDG

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

La chimie est la science de la matière et de ses transformations. Elle joue un rôle primordial dans la compréhension des phénomènes. Dans le but d'agir sur eux, de les modifier, de les contrôler et d'inventer de nouvelles expressions [1].

La chimie supramoléculaire constitue un domaine scientifique largement interdisciplinaire, incluant les propriétés chimiques, physiques et biologiques d'espèces chimiques plus complexes que les molécules elles-mêmes, dont l'objectif est de mettre en œuvre et de contrôler la liaison intermoléculaire non-covalente [1].

Les espèces supramoléculaires appelés complexes d'inclusion, formés à partir des cyclodextrines et le cucurbit[n]uriles sont considérées parmi les structures les plus intéressantes dans le domaine de la technologie pharmaceutique, vu leur capacités d'augmenter la biodisponibilité, favoriser la solubilité de substances actives insolubles en milieu aqueux, améliorer dans certains cas la stabilité [2, 3]. Ces complexes sont gouvernés par des interactions non covalentes entre les molécules invitées et les molécules hôtes. Dans ce contexte, l'objectif de notre travail est d'étudier la géométrie et identifier les différentes interactions intermoléculaires par les méthodes de la modélisation moléculaire [4].

Les complexes d'inclusion sont caractérisés à la fois par la position spatiale de leurs composantes, leurs architectures ou superstructures, et par la nature des liaisons intermoléculaires qui les rassemblent [5]. Elles possèdent des propriétés structurales, conformationnelles, thermodynamiques, cinétiques et dynamiques bien définies [6].

Le développement important des méthodes informatiques destinées au calcul des molécules donne le moyen d'élaborer une chimie supramoléculaire théorique capable non seulement d'expliquer, mais aussi de prévoir [7] et de fournir des informations qui ne sont pas disponibles par l'expérience et joue donc un rôle ; complémentaire à celui de la chimie expérimentale [8].

Le but de ce travail est d'obtenir la structure optimale des complexes d'inclusion étudié en utilisant différentes approches théoriques, comprendre l'origine de sa stabilité et caractériser les différentes interactions non-covalentes existantes entre les deux molécules Hôtes la β - cyclodextrine (β -CD) et la Cucurbit [7] urile et la molécule Invitée le zaltoprofène.

Le présent manuscrit est structuré en trois chapitres principaux.

- L'objectif du **premier chapitre** est de donner un bref aperçu sur les molécules hôtes : la β -cyclodextrine (β -CD) et la Cucurbit [7] urile (CB7) et l'invité le zaltoprofène, .les principes fondamentaux de la reconnaissance moléculaire, les interactions gouvernant la formation des complexes d'inclusion,

- le **deuxième chapitre** a été consacré à la description de la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) utilisée dans notre travail.

-**Le troisième chapitre** : nous présentons en détails la méthodologie suivie pour les différents calculs ainsi que les résultats et leurs discussions.

Le mémoire est achevé par une **conclusion générale** et **des annexes**.

Références bibliographiques

- [1]. Concepts et perspectives Jean-Marie Lehn, (1997) ,1-3.
- [2]. Hans-Jürgen Buchmann and Eckhard Schollmeyer, A review, J. Cosmet. Sci., **53**, (2002),185-191.
- [3]. Serge David. (2012). **312**.
- [4]. [J.M.Lehn,Angew.Chem.Int.Ed. **27**, (1988), **89-112**.
- [5]. T. Vandamme, D. Poncelet, P. Subra-Paternault, Microencapsulation, *Ed. TEC&DOC*, Lavoisier., (2007), **280**.
- [6]. J. Szejtli, Pure Appl. Chem., **76**, (2004), **1825**.
- [7]. Jean-Louis Rivail, (2012), **460**.
- [8]. Doucet, J.P.; Weber, J., London., (1996) ,266.

CHAPITRE I
Molécules hôte, invitée et complexes
d'inclusion

I.1 Les cyclodextrines (CDs)

I.1.1. Structures des cyclodextrines

Les cyclodextrines noté (CDs) sont des oligosaccharides issus de la dégradation enzymatique de l'amidon, plus précisément de l'amylose. L'enzyme impliquée est la cyclodextrine glycosyl transférase (CGTase) [1] qui est produite par différents bacilles, notamment le *Bacillus Macerans*. La structure hélicoïdale de la macromolécule est détruite au profit d'une structure cyclique (voir Figure I.1). Les spires que forment naturellement l'amidon en solution aqueuse sont reliées par transfert de liaisons pour donner des oligosaccharides couronnés [2, 3]. Plus précisément, les CDs sont l'une des familles d'oligosaccharides cycliques, composés de sous-unités α -D-glucopyranose en configuration chaise reliées entre elles par des liaisons osidique α -(1-4) [4], où les formes les plus abondantes sont les α -, β - ou γ -cyclodextrine. La différence réside dans le nombre des sous-unités 6, 7 ou 8 respectivement.

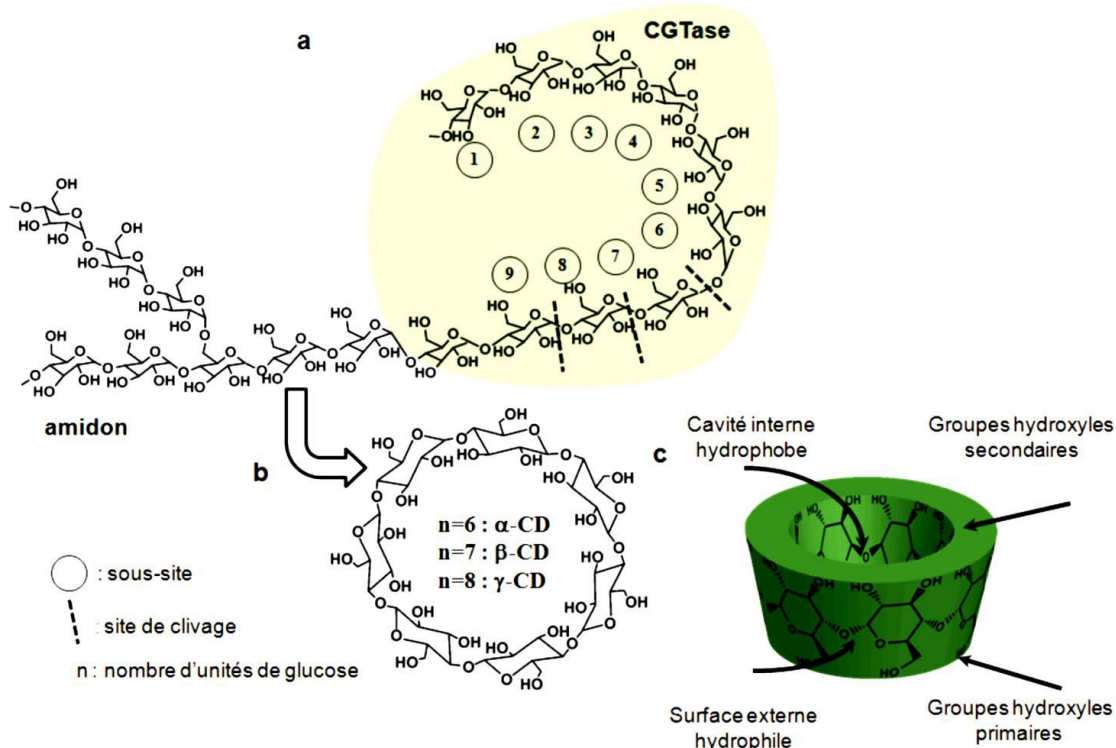


Figure I.1 : schéma général de la dégradation enzymatique de l'amidon(a), Structure chimique (b) et structure tridimensionnelle montrant la forme en cône des cyclodextrine (c).

Leur structure en trois dimensions apparaît sous la forme d'un cône tronqué à l'extérieur duquel se trouvent les groupements hydroxyles (OH). Cette structure toroïdale tronconique est constituée, à l'extérieur, de groupes hydroxyles primaires portés par les carbones C6 bordant le petit diamètre (A) et secondaires portés par les carbones C2 et C3 bordant le grand diamètre (B) (voit la **Figure I.2**), et dans la partie interne des atomes d'hydrogène, de carbone et des liaisons éther oxydes. 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). L'intérieure des cavités est tapissée par des hydrogènes liés aux C3 et C5 et des oxygènes glycosidiques, elles apparaissent essentiellement hydrophobes (surface en contact avec la molécule invitée).

De plus, les paires d'électrons non liantes des oxygènes inter-glycosidiques sont dirigées vers l'intérieur des cavités, y produisant une densité électronique élevée et conférant aux cavités un caractère de *Base de Lewis*.

La conformation de la CD est stabilisée par des liaisons hydrogènes entre deux hydroxyles voisins de deux unités α -D-glycopyranose adjacentes.

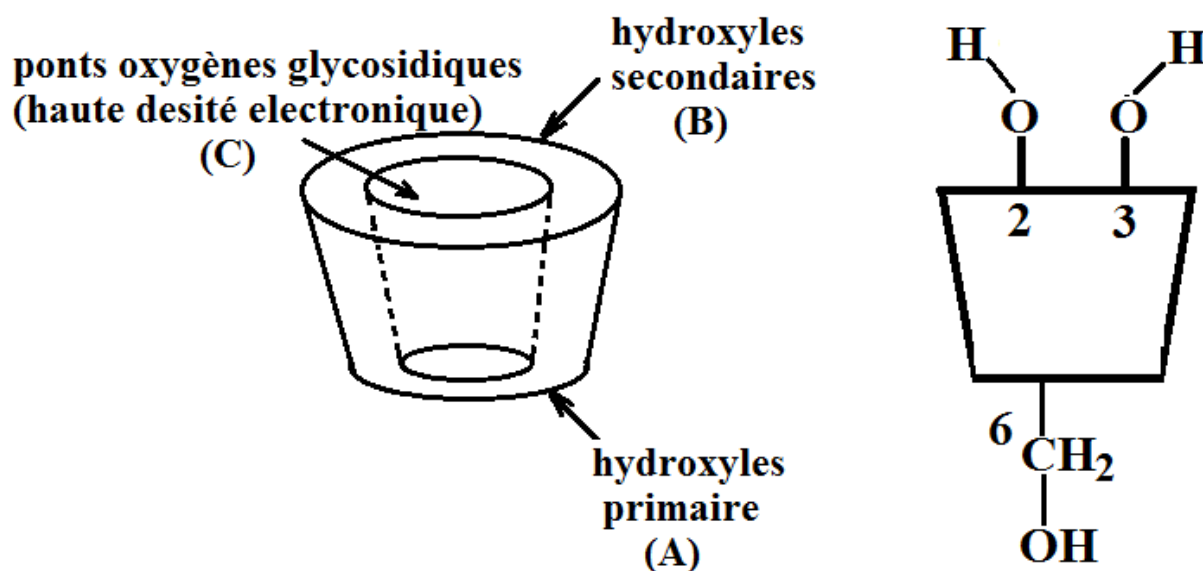


Figure I.2 : La forme structurale des cyclodextrines natives.

I.1.2 Caractéristiques physicochimiques des cyclodextrines

Dans le Tableau I.1 nous regroupons les propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines.

Tableau I.1 : Propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines.

<i>Propriétés</i>	<i>α-CD</i>	<i>β-CD</i>	<i>γ-CD</i>
<i>Nombre de D- glucoses</i>	6	7	8
<i>Formule brute (anhydre)</i>	C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀	C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅	C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀
<i>Masse atomique (anhydre)</i>	972,85	1134,99	1297,14
<i>Longueur de la cavité A0</i>	7,9 ±0,1	7,9 ±0,1	7,9 ±0,1
<i>Diamètre de la cavité A0</i>	4,7-5,3	6,0-6,6	7,5-8,4
<i>Diamètre extérieur A0</i>	14,6±0,4	15,4±0,4	17,5±0,4
<i>Volume de la cavité (A0)3</i>	174	262	427
<i>pKa, 250C</i>	12,33	12,20	12,08
<i>ΔH_0 (ionisation) Kcal.mol⁻¹</i>	8,36	9,98	11,22
<i>ΔS_0 (ionisation) cal.mol⁻¹.k</i>	-28,3	-22,4	-17,6
<i>ΔH_0 (solution) Kcal.mol⁻¹</i>	7,67	8,31	7,73
<i>ΔS_0 (solution) cal.mol⁻¹.k⁻¹</i>	13,8	11,7	14,7
<i>Solubilité (eau, 250C) mol.l⁻¹</i>	0,1211	0,0163	0,168
<i>Solubilité (eau, 250C) g/l</i>	145	18,5	232

Le caractère amphiphile lié à leur structure tridimensionnelle donne aux cyclodextrines la propriété la plus intéressante, celle de former des complexes supramoléculaires en solution aqueuse avec une (des) molécule(s) invitée(s) comme le montre la **Figure I.3**.

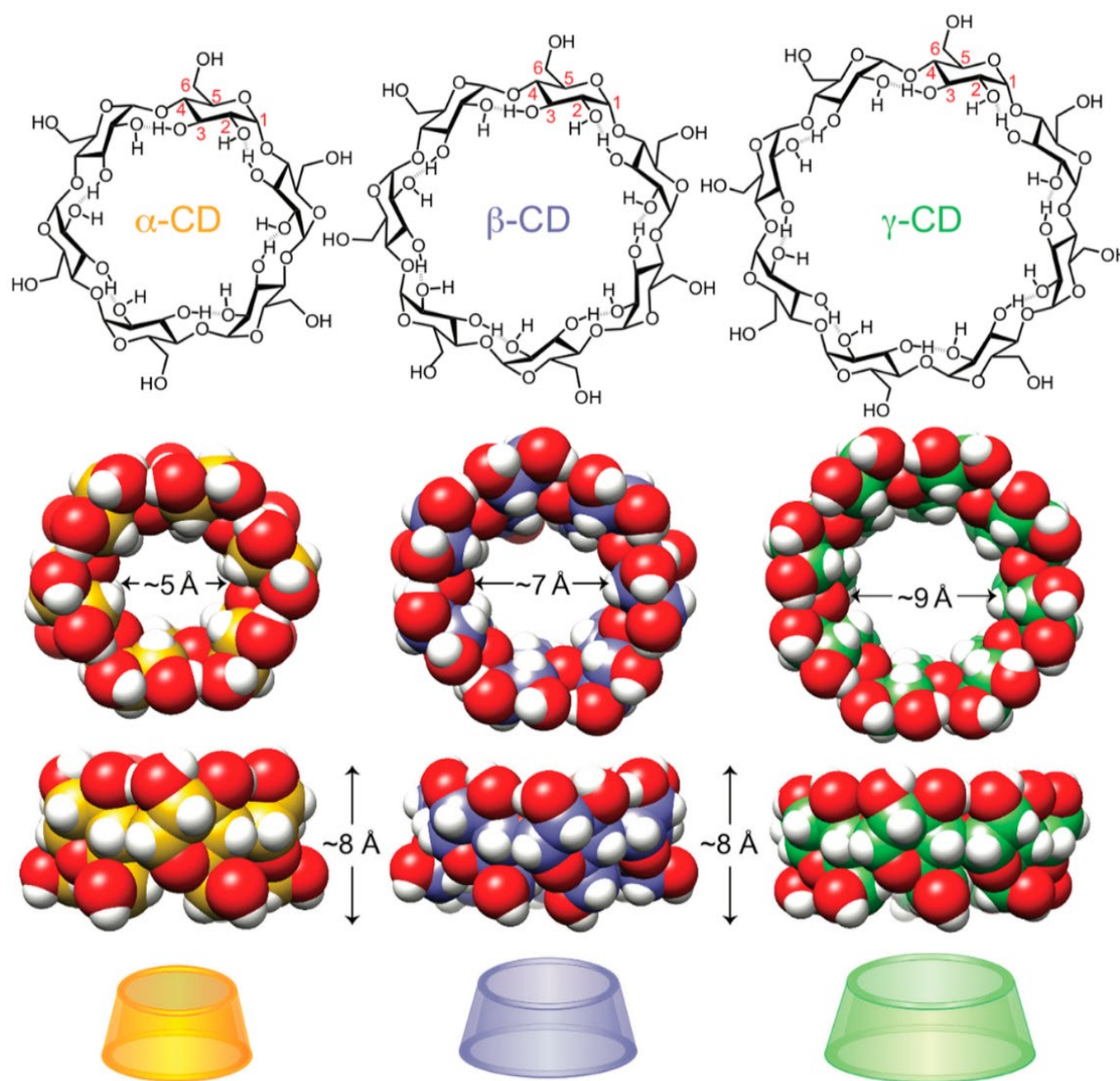


Figure I.3 : Propriétés structurale et forme tridimensionnel des cyclodextrines natives.

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.

I.2 Les cucurbiturils

I.2.1 Synthèse des cucurbiturils

Les cucurbiturils (CB_n ou CB[n]) sont une famille de composés hôtes macrocycliques obtenues facilement par une réaction de condensation catalysée par un acide de glycoril et de formaldéhyde, formant des oligomères cycliques de n unités glycoluriles pontées par 2n groupes méthylène (Voir Figure I.4). Behrend et ses collaborateurs ont commencé leur synthèse en 1905 (nommée polymère de Behrend) [6].

Cependant, leur nature est restée inaccessible jusqu'en 1981, lorsque Mock et al. [7] ont décrit les propriétés chimiques et structurales de l'urine de cucurbitacées [6] (CB [6]). Le nom particulier émerge de la ressemblance structurale avec la famille des citrouilles (la : cucurbitacea). Dans les années suivantes, d'autres membres de la famille CB[n] (n = 5, 7, 8, 10 et 14) ont été isolés avec succès par Kim [8], Day [9] et Nau [10], ce qui a élargi le champ de la chimie CB[n] énormément.

En 2010, une synthèse de cucurbiturils a été réalisée par utilisation de microondes, ce qui représente un immense progrès dans la chimie des cucurbiturils car cette technique permet d'accéder à ces couronnes en quelques minutes [11-13].

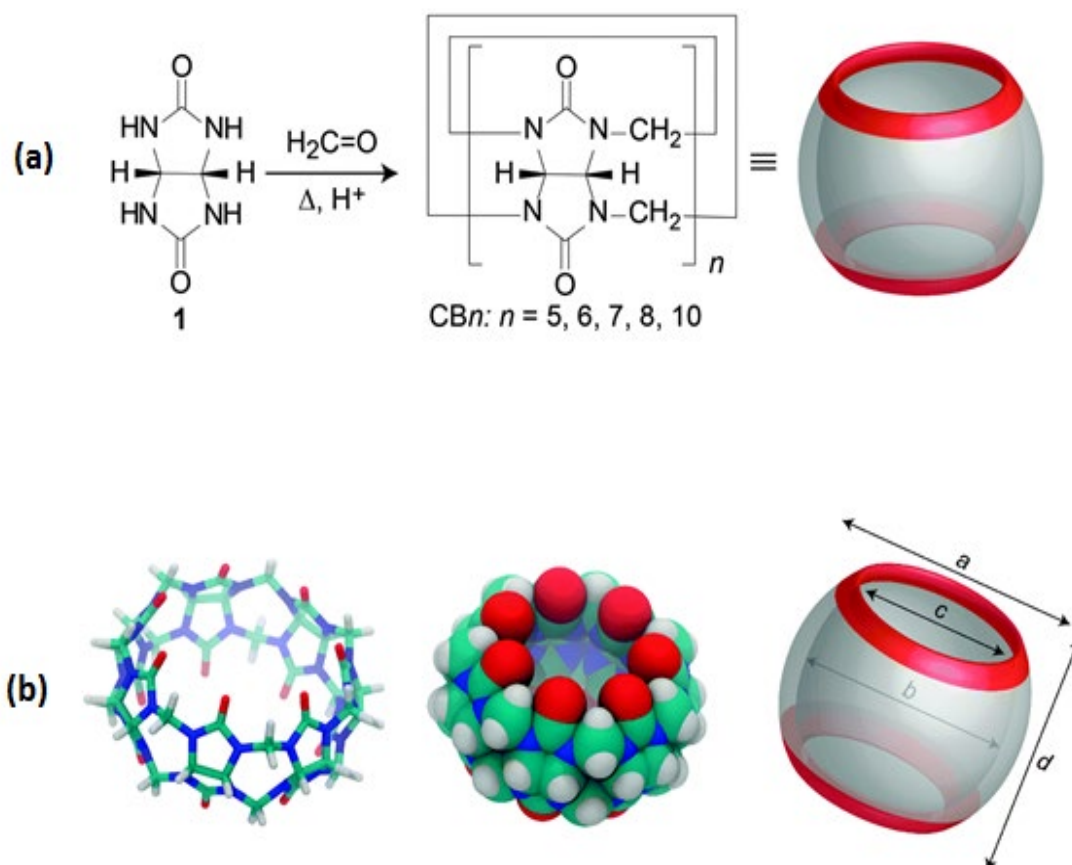


Figure I.4 : Synthèse d'homologues (CB[n]) par condensation de glycoluril 1 et du formaldéhyde dans des conditions acides(a). Différentes représentations de la structure CB[n] (b).

En 2013, Tao a découvert un homologue tordu CB [14] qui n'a pas de cavité comme la plupart des CB [n], mais plutôt l'apparence d'un plié, en huit conformations [14,15].

I.2.2 Taille des cucurbiturils

Les CB[n] sont hautement symétriques, avec une cavité centrale hydrophobe accessible par deux portails alignés sur le pourtour de carbonyle. En ce qui concerne leur taille, le CB[n] a une profondeur de 9.1 Å et les portails sont environ 2 Å plus étroits que la cavité elle-même.

Cela se traduit par une liaison constrictive qui peut produire des barrières stériques significatives pour l'association et la dissociation des invités [16].

Selon le nombre d'unités glycoluriles des homologues de CB[n], allant de 5 à 10, le diamètre extérieur, la cavité interne, le volume et le poids moléculaire augmentent progressivement (voir le Tableau I.2).

Une des caractéristiques remarquables du CB[n] est leurs stabilités thermiques élevées, sans aucun signe de décomposition observé jusqu'à 573 K. En revanche, la solubilité dans les solvants aqueux est une limitation potentielle pour l'utilisation de ces macrocycles dans des applications biologiques. Les homologues CB [5] et CB [7] présentent une solubilité appréciable [17,18].

Tableau I.2: Dimensions et propriétés physiques des CB[n].

Propriétés		CB [5]	CB [6]	CB [7]	CB [8]	CB [10]
M (g.mol ⁻¹)		830	996	1163	1329	1661
Diamètre Extérieure (Å)	a	13,1	14,4	16,0	17,5	—
Cavité (Å)	b	4,4	5,8	7,3	8,8	11,7
	c	2,4	3,9	5,4	6,9	10,0
Taille (Å)		9,1	9,1	9,1	9,1	9,1
Volume de la cavité (3)		82	164	279	479	870
Solubilité dans l'eau (mM)		3-4	0,05	5	<0,1	<0,05
Stabilité (K)		>693	698	643	>693	>573
pKa		—	3,02	2,20	—	—

I.2.3 Propriétés physico-chimiques générales des cucurbiturils

L'intérieur de ces macrocycles est hydrophobe, constitue un site d'inclusion potentielle pour plusieurs molécules non polaires (invitées), permettant un assemblage de complexe hôte-invité. La cavité CB[n] présente une faible polarisabilité et une polarité inférieure à celle de l'eau mais supérieure à celle de l'éthanol [19-21].

En revanche, les portails à rebord carbonyle sont hydrophiles et ont une grande capacité de liaison hydrogène et d'interaction ion-dipôle [22,23]. La nature hydrophile des deux portails et l'intérieur hydrophobe non polarisable rendent les molécules neutres et chargées positivement préférables pour le CB[n].

I.2.4. Applications des cucurbiturils

Les propriétés de reconnaissance et de complexation des cucurbituriles les ont amenés à être utilisés dans un certain nombre d'applications chimiques et biologiques. Exemples en :

- Pharmacologie.
- catalyse.
- Encapsulation des principes actifs.

I.3. Le zaltoprofène

I.3.1. Introduction

Le zaltoprofène (ZPF) est un dérivé de l'acide propionique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [24]. Utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose ainsi que pour soulager l'inflammation et la douleur après une chirurgie, une blessure et une extraction dentaire. [25].

I.3.2. Propriétés physico-chimiques

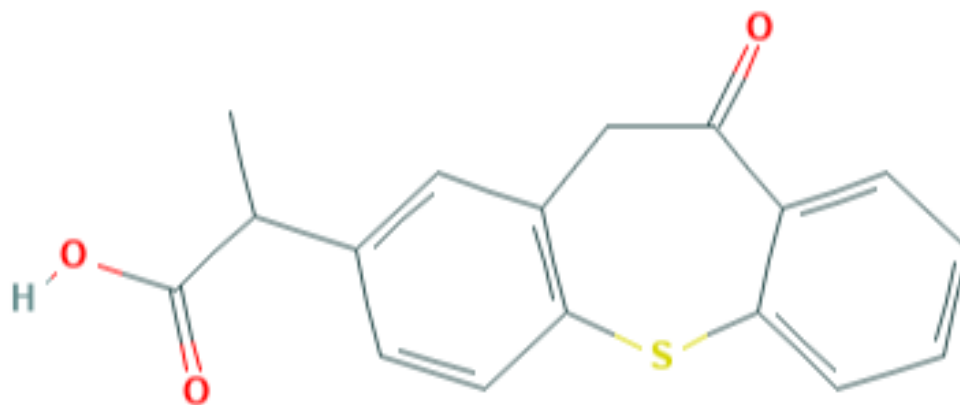
Le zaltoprofène (ZPF) (**Figure I.5**) est une poudre cristalline blanche d'une masse molaire de 298,36g/mol, il a pour formule chimique **2-(6-oxo-5H-benzo[b][1] benzothiepin-3-yl) Acide propanoïque** dont la formule chimique développé est représentée dans le **Tableau I.3**.

Il agit principalement en inhibant la synthèse des prostaglandines, l'action analgésique de ce produit et ses effets sur l'inflammation aiguë sont plus forts, est également efficace sur les inflammations subaiguës et chroniques, son effet est meilleur que l'indométacine, le diclofénac, l'ibuprofène, l'amidopyrine et d'autres médicaments similaires.

L'effet du zaltoprofène dépend de la pureté de la matière première. Le processus de cristallisation est la méthode préférée pour l'extraction du médicament final et des intermédiaires dans l'industrie pharmaceutique, qui affecte directement la qualité et le rendement du zaltoprofène. Pour la purification du zaltoprofène, il est nécessaire de trouver un système de solvant approprié pour la cristallisation. Par conséquent, des données thermodynamiques précises du zaltoprofène sont requis, tels que la solubilité et la dissolution [26]. Mais sa faible solubilité limite son utilisation.

Tableau I.3: Les propriétés physico-chimiques du zaltoprofène.

Nom commercial	Soleton
Dénomination commune International (DCI)	Zaltoprofène
Famille	Acide propanoïque
Dénomination chimique	2-(6-oxo-5H-benzo[b][1] benzothiepin-3-yl) Acide propanoïque
Formule brute	C ₁₇ H ₁₄ O ₃ S
Masse moléculaire (g/mol)	298,36
Caractères	Aspect : poudre cristalline blanche Solubilité : peu soluble dans l'eau
pka	4,21

**Figure I.5 :** La formule moléculaire du Zaltoprofène.

I.4. Les complexes d'inclusion

I.4.1. Introduction

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 [27]. La β -CD et la CB [7] font l'objet de ce mémoire. Comme exemple La **Figure I.6** montre la formation des complexes d'inclusion de la β -CD et la CB [7] avec le ZPF.

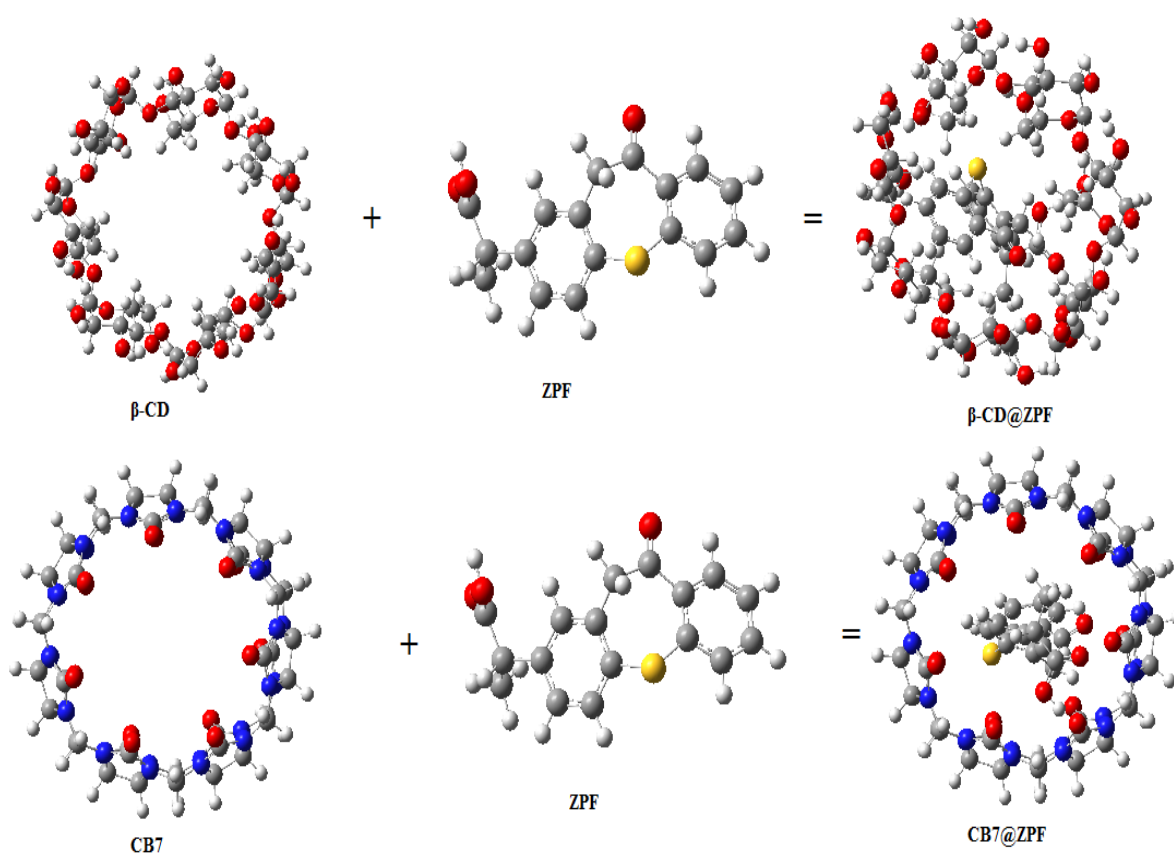


Figure I.6 : La représentation de la formation d'un complexe d'inclusion.

I.4.2. Phénomène d'inclusion

Le principe d'inclusion d'un invité dans les cavités de la β -CD et/ou de la CB [7] est basé sur le gain énergétique réalisé par le système hôte-invité lors du processus. En effet, en solution aqueuse, la cavité légèrement apolaire de la cyclodextrine est occupée par des molécules d'eau qui engendrent des interactions énergétiques défavorables de type polaire/apolaire [28]. Du point de vue thermodynamique, ces molécules d'eau pourront donc être facilement substituées par une "molécule invitée" appropriée, moins polaire que l'eau [29] donc leurs exclusions de la cavité hydrophobe s'accompagne d'une diminution de l'enthalpie ($\Delta H < 0$). Qui est énergétiquement favorable.

I.4.3. Forces Régissantes la Complexation

Le phénomène de complexation est la résultante de nombreuses interactions mettant en jeu la molécule hôte, la molécule invitée et le solvant conduisant à l'état thermodynamique le plus stable. La nature et l'importance relative des différents phénomènes responsables à la formation d'un complexe CD-Invitée/CB -Invitée sont encore mal connues. Les interactions les plus étudiées sont les suivantes [30].

- Interaction électrostatiques (ion-ion, ion-dipôle, dipôle-dipôle).
- Interaction de Van der Waals (dipôle-dipôle induit, dipôle induit-dipôle induit).
- Interaction hydrophobes.
- Liaisons hydrogènes.

Les interactions hydrophobes et de van der Waals semblent être les plus importantes. L'existence d'interactions hydrophobes est vérifiée par plusieurs observations : la complexation du soluté concerne généralement sa partie la plus apolaire et la complexation est corrélée à l'hydrophobie de celui-ci. De plus, elle diminue par ajout de solvant et est accrue par ajout de sels. Les interactions de van der Waals sont 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 leurs substituants seraient impliquées, en particulier, dans l'orientation relative des deux molécules [31].

Il existe donc plusieurs interactions pouvant s'établir entre la CD/CB et le soluté, celles-ci dépendant de la nature des substituants de la CD/CB et de la nature du soluté complexé.

I.4.4. Conséquences de la complexation

La formation d'un complexe d'inclusion entre une molécule hôte et une molécule invitée confère à ce complexe des propriétés physico-chimiques et biologiques différentes de celles de la molécule hôte et de la molécule incluse prises séparément [32].

1. Modification de la solubilité dans l'eau.
2. Modification de la fluorescence.
3. Modification des propriétés spectrales.
4. Modification de la réactivité chimique due à la molécule.
5. Diminution de la diffusion et de la volatilité (dans le cas de substances volatiles) .
6. Modification des propriétés chirales.
7. Modification des propriétés biologiques (par exemple, le caractère hémolytique)

L'exploitation des capacités d'inclusion et la biocompatibilité des molécules hôtes ont entraîné un accroissement du nombre et de la diversité des applications scientifiques et Industrielles.

Références bibliographiques :

- [1]. Szejtli J, Chem. Rev., **98**, (1998), 1743-1753.
- [2]. Szejtli J., Akadémiai Kiado, Budapest., (1982).
- [3]. Saenger W., Angew. Chem. Int., Ed. Engl., **19**, (1980), 344.
- [4]. Saenger W., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **19**, (1980), 344-362.
- [5]. P. A. M. Dirac, Proc. Camb.Phil. Soc. **26**, (1930), 376-385.
- [6]. R. Behrend, E. Meyer, F. Rusche, Justus Liebigs. Ann. Chem.,**1**, (1905), 339.
- [7]. W. A. Freeman, W. L. Mock, N. Y. Shih, J. Am. Chem. Soc. **103**, (1981), 7367-7370.
- [8]. J. Kim, I. S. Jung, S. Y. Kim, E. Lee, J. K. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, J. Am. Chem. Soc. **122**, (2000), 540-541.
- [9]. A. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch, B. J. Snushall, Org. Chem. **66**, (2001), 8094-8100.
- [10]. C. Marquez, H. Fang, W. M. Nau, IEEE Trans. NanoBiosci., **3**, (2004), 39-45.
- [11]. J. Rodney, A. P. Blanch, S. Lorenzo, R. L. Gareth, Angew. Chem. Int. Ed. **41**, (2002), 275-277.
- [12]. S. Liu, P. Y. Zavalij, L. J. Isaacs, Am. Chem. Soc. **127**, (2005), 16798-16799.
- [13]. N. J. Wheate, N. Patel, O. B. Sutcliffe, Future Med. Chem. **2**, (2010), 231-236.
- [14]. X. J. Cheng, L. L. Liang, K. Chen, N. N. Ji, X. Xiao, J. X. Zhang, Y. Q. Zhang, S. F. Xue, Q. J. Zhu, X. L. Ni, Z. Tao, Angew. Chem. Int. Ed. **52**, (2013), 7252.
- [15]. K. I. Assaf, W. M. Nau, Chem. Soc. Rev. **44**, (2015), 394.
- [16]. C. Márquez, R. R. Hudgins, W. M. Nau, J. Am. Chem. Soc. **126**, (2004), 5806-5816.
- [17]. J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H. J. Kim, K. Kim, Acc. Chem. Res. **36**, (2003), 621-630.
- [18]. J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, Angew. Chem. Int. Ed. **44**, (2005), 4844-4870.
- [19]. M.A. Rankin, B.D. Wagner, Supramol. Chem. (2004), 16, 513.
- [20]. M. Megyesi, L. Biczók, I. Jablonkai, J. Phys. Chem. C (2008), 112, 3410.

- [21]. K.I. Assaf, W.M. Nau, *Supramol. Chem.* (2014), **26**, 657.
- [22]. J. Mohanty, W.M. Nau, *Angew. Chem. Int. Ed.* (2005), **44**, 3750.
- [23]. C. Marquez, W.M. Nau, *Angew. Chem. Int. Ed.* (2001), **40**, 3155.
- [24]. Tang HB, Inoue A, Oshita K, Hirate K, Nakata Y. **48**, (2005) 1035–42.
- [25]. Hirate K, Uchida A, Ogawa Y, Arai T, Yoda K **54**, (2006), 288–94.
- [26]. K. Hirate, A. Uchida, Y. Ogawa et coll., *Neurosci. Res.* **54**, (2006), 288. (2). MK Thimmaraju, S. Gurralla et N. Raghunandan, *J. Res. Pharm. Sci.* **2**, (2014), 14.
- [27]. I. Tabushi, K. Yamamura, K. Fujita, H. Kawakubo, *J Am Chem Soc*, **101**, (1979), 1019-1026.
- [28]. Muñoz-Botella, B. del Castillo, M.A. Martyn, *Ars Pharm*, **36** (1995), 187.
- [29]. R. Yang, J-B. Chen, X-Y. Dai, R. Huang, C-F. Xiao, Z-Y. Gao, B. Yang, L-J. Yang, S-J. Yan, H-B. Zhang, C. Qing, *J Lin Carb Polymers*, **89**, (2012), 89.
- [30]. L. Liu, Q-X. Guo. *J. Incl. Phenom.* **42**, (2002), 1-14.
- [31]. K. Connors. *Chem. Rev.* **97**, (1997), 1325-1357.
- [32]. D. Kois, U.H. Brinker, *J Am Chem Soc*, **45**, (1998), 4314-4319.

CHAPITRE II
Les méthodes de chimie quantique

II.1. Introduction

Les méthodes de la chimie quantiques sont utilisées pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique [1]. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire, elles peuvent être extrêmement complexes et demandent des centaines d'heures. En plus, ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation des quantités impressionnantes de nombres en quelques représentations graphiques facilement interprétables [2].

Les trois méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être classées en trois catégories [3]

- La mécanique moléculaire.
- La dynamique moléculaire.
- Les méthodes quantiques.

Dans ces dernières années, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) de son acronyme anglais 'Density Functional Theory, est devenue l'une des méthodes les plus utilisées, pour le calcul de la structure électronique et la prédiction des propriétés physicochimiques des atomes, des molécules et même des solides[4,5].

II.2. Fondements de la théorie de la fonctionnelle de la densité

II.2.1. Théorie de Hohenberg et Kohn

En se basant sur la théorie de Thomas-Fermi, Hohenberg et Kohn ont montré que l'énergie fondamentale d'un système polyélectronique ainsi que toutes les autres propriétés sont complètement déterminées par la connaissance de la densité électronique en chaque point de l'espace. Au point de l'espace, par exemple, la densité électronique s'écrit :

$$\rho(r_1) = n_e \int |\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n)|^2 dr_2 dr_3 \dots dr_n \quad (\text{II.1})$$

Au cours de leurs travaux pour le calcul de l'énergie totale d'un système, Hohenberg et Kohn ont introduit une nouvelle fonctionnelle, dite universelle du fait qu'elle ne dépend pas du système électronique, la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn $F[\rho(\mathbf{r})]$. Ils ont montré aussi que l'énergie du système atteint sa valeur minimale si et seulement si la densité électronique est celle de l'état fondamental. En d'autres termes, la fonctionnelle d'énergie $E[\rho(\mathbf{r})]$ satisfait le principe variationnel [6].

$$E[\rho(\mathbf{r})] = \int V_{ext}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + F[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{II.2})$$

Le terme $\int V_{ext}[\rho(\mathbf{r})]d\mathbf{r}$ détermine l'interaction attractive noyaux-électrons et $F[\rho(\mathbf{r})]$ représente une fonctionnelle universelle de la densité électronique $\rho(\mathbf{r})$, qui contient les contributions cinétiques et coulombiennes à l'énergie :

$$F[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{II.3})$$

$T[\rho(\mathbf{r})]$ est l'énergie cinétique du système électronique et $V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$ est la fonctionnelle d'interaction répulsive électron-électron. Elle se décompose en deux fonctionnelle :

$$V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] = J[\rho(\mathbf{r})] + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{II.4})$$

Où $J[\rho(\mathbf{r})]$ est la fonctionnelle coulombienne des interactions classiques électron-électron :

$$J[\rho(\mathbf{r})] = \frac{1}{2} \iint (\mathbf{r}_1) \rho(\mathbf{r}_2) \frac{1}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (\text{II.5})$$

Et $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$ est la fonctionnelle d'échange et de corrélation qui contient toutes les interactions électron-électron non classiques. Cette fonctionnelle s'écrit généralement comme la somme d'une fonctionnelle d'échange et une fonctionnelle de corrélation :

$$E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] = E_x[\rho(\mathbf{r})] + E_c[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{II.6})$$

II.2.2. Méthodologie de Kohn et Sham

Les théorèmes de Hohenberg et Kohn ne donnent pas une procédure pour calculer l'énergie E_0 à partir de ρ_0 , ni comment déterminer ρ_0 , sans déterminer, au préalable, la fonction d'onde. C'est Kohn et Sham, en 1965, qui ont élaboré une méthode pratique pour trouver E_0 à partir de ρ_0 [7]. 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

$$\rho_s(\mathbf{r}) = \rho_0(\mathbf{r}) \quad (\text{II.7})$$

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

$$H_s = \sum_{i=1}^n [-1/2 \nabla_i^2 + V_s(\mathbf{r}_i)] = \sum_{i=1}^n h_i^{KS} \quad (\text{II.8})$$

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

$$H_i^{KS} = -1/2 \nabla_i^2 + V_s(\mathbf{r}_i)$$

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

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

II.3. Approximations utilisées en DFT

II.3.1. Fonctionnelles d'échange-corrélation

II.3.1.1. Approximation de la densité locale LDA

Les réussites de la théorie de la fonctionnelle de la densité reposent sur le fait que l'énergie d'échange-corrélation peut être corrigée en utilisant la fonctionnelle exacte homogène d'électrons ; la densité électronique et la fonction d'onde sont considérées localement comme constantes.

La fonctionnelle d'échange-corrélation s'écrit :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad (\text{II.10})$$

Le terme $\varepsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r}))$ est l'énergie d'échange-corrélation par particule du gaz d'électron uniforme de la densité $\rho(\mathbf{r})$. De plus $\varepsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r}))$ peut être considérée comme la somme d'une contribution d'échange et de corrélation :

$$\varepsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r})) = \varepsilon_x(\rho(\mathbf{r})) + \varepsilon_c(\rho(\mathbf{r})) \quad (\text{II.11})$$

L'énergie d'échange pour un gaz homogène d'électrons (terme d'échange de Dirac [8] symbolisé par S car reprise par Slater est connue exactement :

$$\varepsilon_x(\rho(\mathbf{r})) = -\frac{3}{4} - \left(\frac{3\rho(\mathbf{r})}{\pi}\right)^{1/3} \quad (\text{II.12})$$

Pour l'énergie de corrélation $\varepsilon_c(\rho(\mathbf{r}))$ aucune forme analytique exacte n'est connue. Plusieurs paramétrisations ont été proposées, les plus élaborées sont celles de Perdew et Zinger [9] et Perdew et Wang [10], mais la fonctionnelle approchée la plus utilisée est celle proposée par Vosko et collaborateurs [11]. Elle est basée sur une interpolation des résultats de calculs Monte-Carlo quantiques très précis sur un gaz uniforme d'électrons réalisés par Ceperley et Alder [12].

II.3.1.2. Approximation du gradient généralisé (GGA)

Pour améliorer la précision des calculs DFT et remédier aux insuffisances des méthodes LDA, des meilleures approximations pour la fonctionnelle d'échange-corrélation s'avèrent nécessaires. L'approximation du gradient généralisé GGA (de l'anglais Generalised Gradient Approximation) [13] tient compte de l'inhomogénéité de la densité électronique en considérant des fonctions d'échange-corrélation dépendant, non seulement de la densité en chaque point, mais aussi de son gradient. L'énergie prend une forme générale similaire à celle de la LDA :

$$E_{XC}^{GGA} = \int \varepsilon_{XC}^{GGA}(\rho(\mathbf{r}), \nabla\rho(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad (\text{II.13})$$

En pratique, les fonctionnelles de ce type traitent séparément la partie échange et la partie corrélation. On les appelle aussi les fonctionnels non locaux NLD (de l'anglais Non-Local Density). Elles sont utilisées comme termes correctifs aux fonctionnelles locales et de ce fait, corrigent l'énergie Exc. Parmi les plus connues et les plus utilisées,

On peut citer les fonctionnelles d'échange de Becke (B88) [14] et de Perdew et Wang (PW91) [15] et pour la corrélation les fonctionnelles de Perdew (P86) [16] et celle de Lee, Yang et Parr (LYP) [17]. Toutes ces fonctionnelles permettent une amélioration au niveau des énergies de liaisons et des géométries des systèmes étudiés par rapport à la LDA.

II.3.1.3. Les fonctionnelles hybrides

En 1993, Becke a montré que si une fraction d'énergie d'échange de Hartree Fock (HF) exacte était réintroduite [18], il y avait une amélioration significative de la précision des résultats DFT, en particulier la prévision des énergies de dissociation était améliorée.

Becke a employé la théorie de la connection adiabatique pour appuyer son approche [19]. Dans ce cadre il a montré que la fonctionnelle d'échange corrélation peut être corrigée par une combinaison linéaire d'un système de référence *Kohm-Sham* purement non interagissant avec un système réel totalement interagissant. Becke a donc choisi d'utiliser différemment l'échange exact en incluant seulement une partie de celui-ci dans l'énergie d'échange-corrélation [20]. Il a proposé à cet effet une expression à trois paramètres qui sera désignée par B3 [21].

$$E_{xc} = E_{xc}^{LDA} + a_0(E_x^{exact} - E_x^{LDA}) + a_x \Delta E_x^{B88} + a_c \Delta E_c^{PW91} \quad (\text{II.14})$$

Où les coefficients a_0 , a_x et a_c sont déterminés de manière semi-empirique par ajustement sur les données expérimentales.

E_x^{exact} représente ici l'énergie d'échange exacte obtenue à partir d'un calcul Hartree-Fock.

Dans le premier terme correctif, la valeur du coefficient 0 peut être reliée au caractère « particules indépendantes » du système. Les deux termes suivants permettent d'optimiser des corrections de gradient, à la fois pour l'échange et pour la corrélation. Grâce à cette approximation, la précision sur l'énergie est encore meilleure que lorsque l'on utilise les corrections de gradient généralisées.

II.4. Théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendant du temps (en anglais noté TD-DFT par la suite) se base sur la stationnarisation de l'intégrale d'action quantique Runge et Grosse [22] ont montré en 1983 que, pour tout potentiel $V_{\text{ext}}(\mathbf{r}, t)$ pouvant se développer en série Taylor par rapport au temps autour du temps initial et pour une condition initiale donnée, la fonction d'onde à N corps intervenant dans l'équation de Schrödinger peut s'écrire sous la forme d'une fonctionnelle unique de la densité. A la base de la TD-DFT se trouvent les équations de Kohn et Sham dépendantes du temps :

$$i\frac{\partial}{\partial t} \Phi_{\mathbf{k}}(\mathbf{r}, t) = \mathbf{H}_{\text{KS}}(\mathbf{r}, t) \Phi(\mathbf{r}, t) \quad (\text{II.15})$$

L'opérateur de Kohn et Sham étant défini par :

$$\mathbf{H}_{\text{KS}}(\mathbf{r}, t) = -\frac{\nabla^2}{2} + V_{\text{KS}}[\rho](\mathbf{r}, t) \quad (\text{II.16})$$

II.5. Les fonctionnelles du Minnesota

Le groupe de Truhlar a développé une série de fonctionnelles du Minnesota (M06, M06-2X, M06-L, M06-HF, M05, M05-2X). Ces fonctionnelles ont été paramétrisées sur un grand nombre d'espèce chimiques, et chacune d'entre elles possèdent une valeur différente d'échange Hartree-Fock : 28% pour M05 [23], 56% pour M05-2X [24] (2X signifie le double d'échange HF), 27% pour M06 [25] 54% pour M06-2X [26]. Comparée à la B3LYP, les fonctionnelles M05-2X, M06-2X présentent une meilleure performance pour la connaissance de la cinétique thermochimique et des interactions non-covalentes (en particulier les interactions faibles, les liaisons hydrogène).

II.6. Bases d'orbitales atomiques

II.6.1. La base 6-31G

La base **6-31G** est constituée de deux familles des orbitales atomiques : les orbitales de coeur sont exprimées par une contraction de 6 gaussiennes primitives, et les orbitales de la couche de valence sont exprimées par des contractions de 3, 1 gaussiennes respectivement. Quelques exemples de ces bases : la base 6-31G* et la base 6-31+G*.

On note par le signe « + » la présence d'orbitales diffuses, et par un astérisque «*» les orbitales de polarisation.

La base 6-31G* ou 6-31G (d) signifie qu'un jeu de fonction « d » a été ajouté à tous les atomes (sauf H) dans la molécule, alors qu'une base 6-31G** ou 6-31G (p, d) signifie qu'un jeu de fonctions « p » a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions « d » ont été ajoutées aux autres atomes.

Dans ce travail, la base 6-31G(d) est celle utilisée pour tous les calculs.

II.7. Théorie de la fonctionnelle de la densité-D3

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 [27-29] pour incorporer les forces de dispersions dans la DFT classique : DFT-D, DFT-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 calculée dans la DFT-D3 est donnée par :

$$E_{\text{DFT-D3}} = E_{\text{KS-DFT}} - E_{\text{disp}} \quad (\text{II.17})$$

$E_{\text{KS-DFT}}$: est l'énergie Kohn-Sham usuelle obtenue par le calcul de la fonctionnelle.

E_{disp} : est la correction de la dispersion.

II.8. Descripteur locaux de réactivité dérivant de la DFT

Si l'étude de la réactivité des molécules se base sur des indices globaux, déduits des propriétés électronique, l'étude de la sélectivité doit s'appuyer sur des indices locaux. Le premier indice local de réactivité correspond à la dérivée première de l'énergie par rapport au potentiel externe : " la densité électronique ". La densité électronique est évidemment le meilleur descripteur en ce qui concerne les interactions purement électrostatiques [30]. En revanche, dans le cas d'une liaison covalente avec transfert de charge entre les deux réactants, le meilleur indicateur est probablement la fonction de Fukui.

II.9. Théorie des atomes dans les molécules (AIM)

L'approche des Atomes dans les molécules, (en anglais : *Atoms In Molecules* (AIM) ou théorie quantique des atomes dans les molécules (en anglais : *Quantum Theory of Atoms In Molecules* (QTAIM)) est un modèle de chimie quantique caractérisant la liaison chimique d'un système en se basant sur une approche topologique de la densité électronique ; développée par R. Bader à partir des années 1960 [31].

Elle utilise une approche topologique pour étudier la densité électronique et découper l'espace moléculaire en domaines atomiques. Cette densité peut être issue d'un calcul de mécanique quantique [32]. La particularité de la théorie AIM est donc de définir une liaison par rapport à la densité électronique, et non pas sur des considérations orbitales ou géométriques.

II.10. La méthode des interactions non-covalentes (NCI)

La méthode des interactions non-covalentes est une méthode d'analyse, utilisant la densité électronique du système ρ , et permet d'identifier la nature des liaisons non-covalentes intervenant dans la structure du système étudié [33]. Afin d'analyser la nature des interactions, une fonction scalaire a été introduite, il s'agit du gradient de la densité réduite $s(\rho)$ dépendant à la fois de ρ et de son gradient :

$$S(\rho) = |\nabla^2 \rho| / 2(3\pi^2)^{1/3} \rho^{3/4} \quad (\text{II.18})$$

$|\nabla^2 \rho|$: Laplacien de la densité électronique.

ρ : Densité électronique

Références bibliographique :

- [1]. D. Liotta, ,1, Ed. JAI Press, (1988).
- [2]. J. Debord, (2004), 37-41.
- [3]. D. Liotta, ,1, Ed. JAI Press, (1988).
- [4]. C. Corminboeuf, F.Tran, J.Weber, : Theochem,762,(2006).
- [5]. Chris-Kriton.Skylaris, , université de Cambridge, (1999).
- [6]. N. Nebbach , ,université de Biskra ,(2013).
- [7].W. Khon and L. J. Sham, Phys. Rev. **140**, (1965), A1133-A1138.
- [8] Dirac. P. A. M, Proc. Camb. Phil. Soc, **26**, (1930).
- [9]. J. P. Perdew, A. Zinger, Phys. Rev, B, **23**, (1981),5048.
- [10]. J. P. Perdew, Y. Wang, Phys. Rev,B **45**,(1992),13244.
- [11]. S. J. Vosko, L. Wilk, M. Nussair, Can. J. Phys,**58**, (1980),1200.
- [12]. D. M. Ceperley, B. J. Alder, Phys. Rev. Lett, **45**, (1980),566.
- [13]. J. P. Perdew, K. Burke, Y. Wang, Phys. Rev, B**54**, (1996),16533.
- [14]. A. D. Becke, Phys. Rev, A**38**, (1988),3098.
- [15]. J. P. Perdew,, Eds. P. Ziesche, H. Eschring, Academic Verlag : Berlin ,(1991).
- [16]. J. P. Perdew, Phys. Rev, B**33**, (1986),8822.
- [17]. C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, Phys. Rev, B **37**, (1988), 785.
- [18].J.P. Perdew, Y. Wang, Phys Rev, B**33**,(1986), 8800-8802.

[19]. Livre: J.P. Perdew. 91, Ed. P. Ziesche and H. Eschrig (AkademieVerlag, Berlin), **11**, (1991).

[20]. J.P. Perdew, K. Burke and M. Ernzerhof, *Phys Rev Lett*, **77**, (1996),3865-3868.

[21]. J.P. Perdew, K. Burke and M. Ernzerhof, *Phys Rev Lett*, **78**, (1997),1396.

[22]. E.Runge, E.K.U.Gross,*Phys.Rev.Lett*,**52**,(1984),997.

[23]. Y. Zhao, N. E. Schultz, D.G. Truhlar, *J. Chem. Phys.*,**123**, (2005),161103.

[24]. Y. Zhao, N. E. Schultz, D. G. Truhlar, *J Chem Theory Comput.***2**, (2006),364.

[25]. Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Acc. Chem. Res*, **41**, (2008),157-167.

[26]. Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Acc. Chem. Res*, **120**, (2008),215-241.

[27].J. Antony, S. Grimme, D. G. Liakos, F. Neese. *J. Chem. Phys. A*, **115**, (2011), 11210.

[28]. S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg. *J. Chem. Phys. A*, **115**, (2011), 11210- 20.

[29]. S. Grimme. *J. Chem. Eur.* **18**, (2012), 9955.

[30]. Parr, R. G.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **106**, (1984),4049.

[31]. 50R.F.W. Bader. Oxford University Press., (1990).

[32]. R. F. W. Bader. *J. Phys. Chem. A.*, **102**, (1998),7314.

[33]. Johnson, E. R.; Keinan, S.; Mori-Sánchez, P.; Contreras-García, J.; Cohen, A. J.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.***132**, (2010), 6498-6506.

CHAPITRE III
Résultats et discussions

III.1. Introduction

Ces dernières années, les approches de la chimie quantique sont devenues un outil précieux pour comprendre la nature des interactions dans les systèmes supramoléculaires. L'effet de dispersion est un facteur important compte tenu des systèmes supramoléculaires. En ce sens, les corrections de dispersion peuvent conduire à des améliorations significatives de la précision des propriétés moléculaires. La correction de dispersion incorporée dans la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT-D), associée à un ensemble de base relativement plus large, fournit des énergies précises pour les systèmes supramoléculaires hôte-invité [1]. Il a été établi qu'avec l'utilisation des fonctionnelles DFT-D, les interactions non covalentes peuvent être calculées très précisément au niveau de la DFT [2, 3], son efficacité de calcul et sa robustesse, ce qui rend cette approche particulièrement intéressante pour le traitement de grands systèmes.

Dans ce contexte, nous avons étudié théoriquement les complexes d'inclusion du zaltoprofène (ZPF) (**Figure.III.1.a**) avec deux molécules cages: la bêta-cyclodextrine (β -CD)(**Figure.III.1.b**) et la cucurbiturile (CB7)(**Figure.III.1.c**) via la méthode de la fonctionnelle de la densité avec la dispersion D (DFT-D). A travers cette étude nous avons déterminé les interactions intermoléculaires non covalentes responsables à la formation et à la stabilité des complexes formés :ZPF@ β -CD et ZPF@CB7.

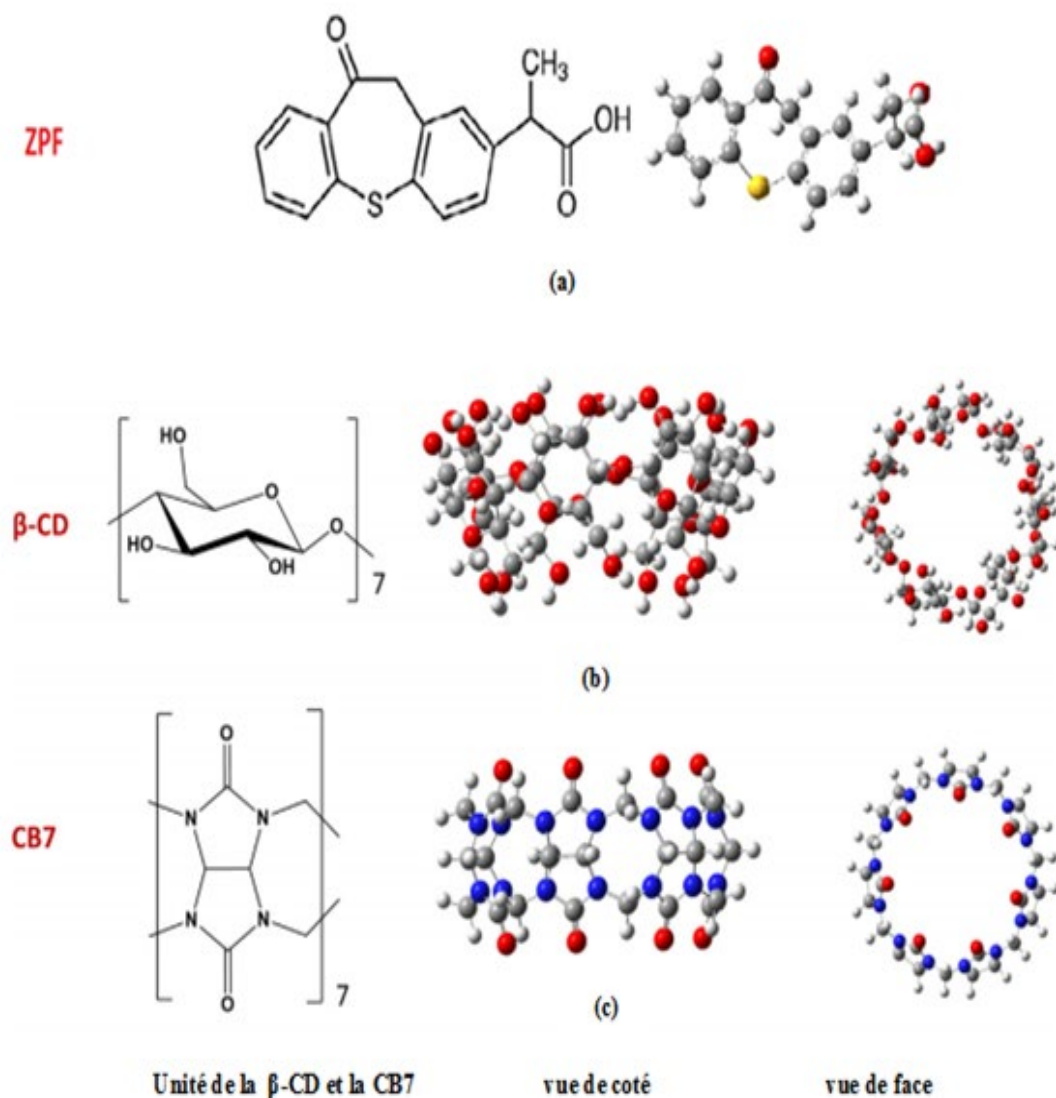


Figure.III.1. Les structures géométriques, du ZPF (a), de la β -CD (b) et la CB7 (c).

III.2. Stratégies et Méthodologies de calculs

III.2.1. Stratégies

Le travail a été divisé en trois étapes :

Première étapes

- Construction et optimisation des molécules hôtes et invitée.
- Formulation et optimisation des complexes.

Deuxième étape

Calcul des énergies, les paramètres structuraux, la réactivité locale, et les forces des interactions non covalentes responsables à la formation et à la stabilité des complexes.

-Troisième étape

Analyse des résultats

III.2.2. Méthodologies de calculs

Les molécules de départ, le ZPF et la CB7 ont été construites par le logiciel Hyperchem [4] alors que la molécule de la β -CD a été extraite du logiciel Chem3D ultra (version10, Cambridge Software) [5]. Ensuite les trois structures ont été optimisées avec la fonctionnelle M06-2X/6-31G(d) (standard) et M06-2X-D3/6-31G(d) (dispersée ou corrigée).

Pour la formation des complexes nous avons suivi la méthode décrite en référence [6].

-Pour la β -CD deux modes d'inclusion sont pris en considérations: le modèle dans lequel le ZPF entrant dans la cavité de β -CD de son côté large est appelé **le complexe I** (ZPF@ β -CD : I), l'autre modèle dans lequel le ZPF pénètre dans la cavité de β -CD par son côté étroit est appelé **le complexe II** (ZPF@ β -CD : II).

Pour la CB7, vue la structure symétrique des deux portails un seul complexe a été généré appelé **le complexe III** (ZPF@CB7 : III).

Les trois modèles d'inclusion sont représentés dans la **Figure.III.2**.

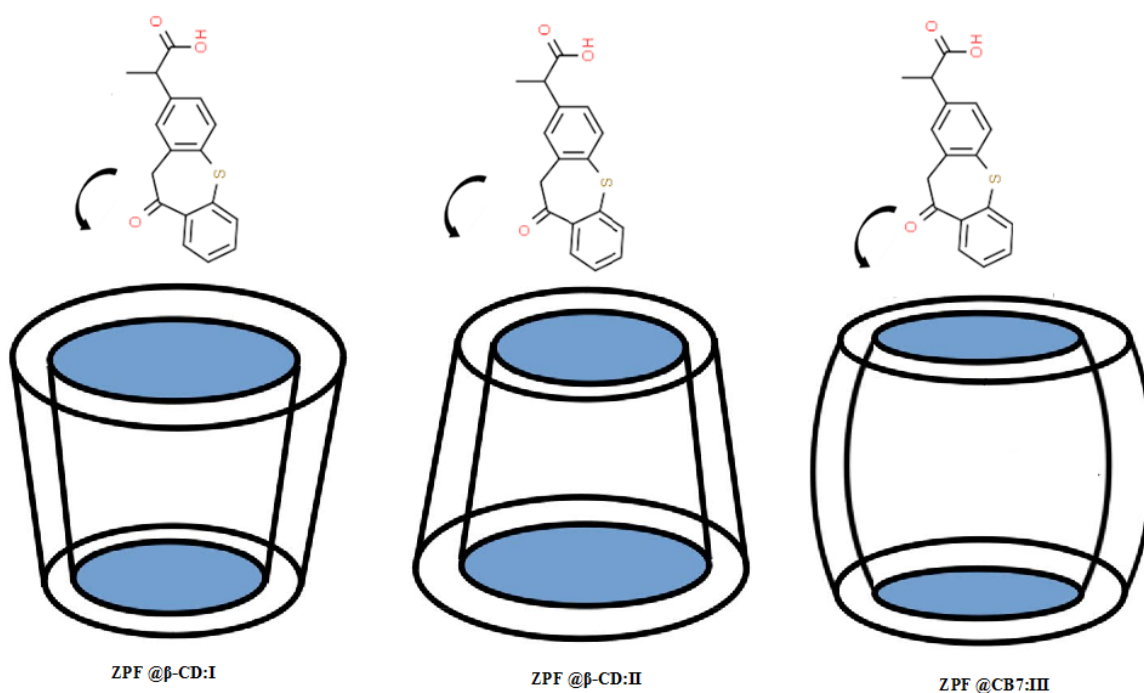


Figure.III.2. Les modes d'inclusion des trois complexes.

Pour la formation des complexes, la molécule invitée a été placée au centre des deux molécules hôtes. Les structures géométriques ont été optimisées avec le même niveau de calcul que celle des molécules hôtes et invitée. Lors de l'optimisation des complexes, aucune contrainte n'a été imposée sur les partenaires, alors la molécule invitée était libre de se déplacer à l'intérieur des deux cavités.

Les énergies de complexation et d'interaction sont calculées selon les deux équations 1 et 2.

$$\Delta E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - [E_{\text{hôte}} + E_{\text{invitée}}] \quad (\text{III.1})$$

Où

$E_{\text{hôte}}$ et $E_{\text{invitée}}$: sont l'énergie respectivement des deux hôtes (CB [7] et β -CD) et l'invité (ZPF) avant complexation.

E_{complexe} : l'énergie du complexe

$$\Delta E (\text{interaction}) = E (\text{complexe}) - [E(\text{hôte})_{\text{opt}} + E(\text{invitée})_{\text{opt}}] \quad (\text{III.2})$$

Où :

$E_{\text{hôte}}$: l'énergie de la CB7 et la β -CD dans le complexe.

$E_{\text{invitée}}$: l'énergie de la molécule invitée dans le complexe.

E_{complexe} : l'énergie du complexe.

Après, les trois complexes ont été ré-optimisés avec la fonctionnelle M06-2X-D3/6-31G(d) dans l'eau en utilisant le modèle du conducteur polarisable continu pour le reste de notre travail. Les paramètres structuraux, la réactivité locale, Les transitions électroniques ont été analysées par la densité dépendante du temps de la théorie de la fonctionnelle de la densité (TD-DFT en anglais) et les forces des interactions non-covalentes responsables à la formation et à la stabilité des complexes tel que : les propriétés topologiques de la théorie des atomes dans les molécules, les interactions non covalente ont été calculés et analysés.

Toutes les optimisations géométriques ont été réalisées en utilisant le logiciel Gaussian 09 [7], les analyses des atomes dans les molécules et les interactions non-covalentes résultantes du gradient de la densité réduite ont été traitées avec le programme Multiwfn [8] et visualisé par le programme VMD [9].

III.3. Résultats et discussions

III.3.1. Analyse des énergies des complexes

Les valeurs des énergies de complexation et d'interaction reflétant la stabilité des complexes sont calculées et leurs valeurs sont données dans le **Tableau.III.1**. Plusieurs remarques ont été tirées :

-Les valeurs des énergies de complexation et d'interaction des trois complexes avec la FDT standard et dispersée sont négatives, cela confirme la stabilité des complexes formés.

-Les résultats de calcul avec la fonctionnelle M06-2X/6-31G(d) montrent que la valeur de l'énergie de complexation du complexe ZPF@CB7:III est plus négative, cela indique que ce complexe est le plus favorable.

-Contrairement, aux valeurs des énergies de complexation, les valeurs des énergies d'interaction sont en faveur du complexe ZPF@β-CD:I.

-Les résultats de calculs des énergies de complexation et d'interaction obtenus avec la fonctionnelle M062X-D3/631G(d) montrent que le complexe formé entre le ZPF et la CB7 est le plus favorables. Ce résultat est en bon accord avec les données expérimentales obtenues par Shanshan Li et ses collaborateurs [10].

-De plus, la comparaison des résultats obtenus avec la DFT standard et DFT-D3 montre que la fonctionnelle M062X-D3/631G(d) prédit des structures géométriques plus stables pour les trois complexes.

-Pour cette raison les structures géométriques obtenues avec la fonctionnelle M062X-D3 / 631G (d) sont ré-optimisées dans l'eau et sont prises comme des structures de départ pour le reste des calculs de notre travail.

Tableau.III.1. Les énergies de complexation et d'interaction (kcal/mol) des trois complexes.

	β -CD@ZPF:I	β -CD@ZPF:II	CB7@ZPF:III
Vide_ M06-2X/6-31G			
$\Delta E_{\text{complexation}}$	-38,12	-33,77	-39,75
$\Delta E_{\text{interaction}}$	-49,49	-45,33	-46,97
Vide_ M062X/631G_D3			
$\Delta E_{\text{complexation}}$	-48,36	-44,53	-51,67
$\Delta E_{\text{interaction}}$	-59,82	-56,06	-61,52

III.3.2. Les structures et les paramètres géométriques

Les structures géométriques des trois complexes optimisés avec la fonctionnelle M062X-D3/631G(d) dans l'eau sont illustrées sur la **Figure.III.3**. D'après cette Figure nous avons remarqué que la molécule du ZPF est totalement incluse dans les deux cavités. Les trois complexes sont stabilisés par des liaisons hydrogènes. Dans les deux complexes de la β -CD I et II dans chaque complexe, il y'a formation de trois liaisons d'hydrogène. Par contre pour le complexe III il y'a établissement de quatre liaisons d'hydrogène. Ces liaisons ont été établies entre les molécules hôtes et l'invitée.

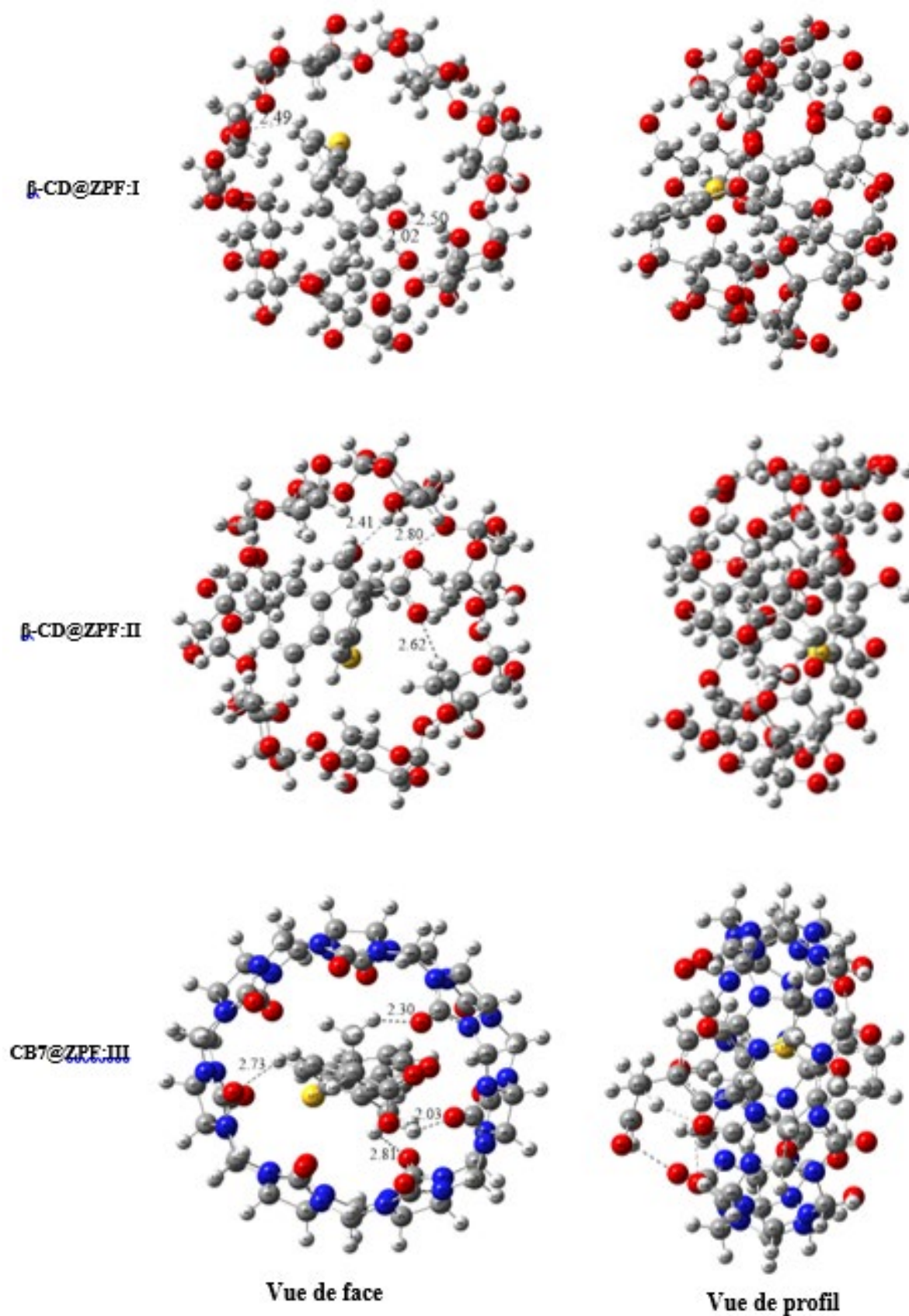


Figure.III.3. Les structures géométriques des trois complexes optimisées dans l'eau avec la fonctionnelle M062X-D3/631G(d).

D'autre part, il est important de mentionner que la formation de ces complexes est accompagnée de changement des paramètres structuraux tel que les longueurs des liaisons, les angles valentiels et les angles dièdres.

Les résultats de calcul sont donnés dans le **Tableau.III.2**. Nous avons constaté que certaines longueurs de liaisons sont augmentées, d'autres sont diminuées et d'autres sont restées inchangées. La même remarque a été faite avec les angles, mais la plus grande distorsion a été observée pour les angles dièdres. Ainsi, la molécule de ZPF se déforme pour s'adapter à une nouvelle conformation à l'intérieur des cavités des deux molécules hôtes pour former des complexes d'inclusion stables.

Tableau.III.2. Quelques paramètres structuraux de la molécule du ZPF avant et après complexation obtenue avec la fonctionnelle M062X-D3/631G dans l'eau.

	ZPF libre	β -CD@ZPF:I	β -CD@ZPF:II	CB7@ZPF:II
Longueurs de liaison (Å)				
O(2)-C(10)	1,217	1,224	1,218	1,218
O(35)-C(14)	1,209	1,215	1,217	1,208
S(1)-C(13)	1,785	1,781	1,787	1,785
C(6)-H(20)	1,091	1,092	1,093	1,095
O(33)-H(34)	0,974	0,994	0,987	0,979
C(17)-H(27)	1,084	1,085	1,086	1,085
Angles valentiels (°)				
O(35)-C(14)-O(33)	123,00	122,539	122,585	123,486
C(6)-C(10)-O(2)	119,637	119,036	117,686	120,162
C(7)-S(1)-C(13)	104,701	105,588	101,779	107,628
C(17)-C(18)-H(28)	120,511	120,429	120,019	120,31
H(34)-O(33)-C(14)	107,784	106,957	109,823	109,418
Angles dièdres (°)				
O(35)-C(14)-C(5)-H(19)	-141,297	-123,161	-137,047	-124,444
H(34)-O(33)-C(14)-C(15)	177,425	171,277	166,033	157,035
S(1)-C(13)-C(16)-H(26)	2,516	5,088	2,351	3,374
O(2)-C(10)-C(6)-H(21)	-132,373	-121,181	-98,652	-148,719
H(20)-C(6)-C(3)-C(7)	-165,042	-159,674	-168,416	-169,332

III.3.3. Analyse de la décomposition de l'énergie d'interaction

Pour connaître la contribution des différentes composantes de l'énergie totale des trois complexes, nous avons réalisé l'analyse de la décomposition de l'énergie qui fournit une interprétation quantitative des liaisons chimiques. Dans cette analyse la molécule invitée est considérée comme un fragment et chacune des molécules hôte comme l'autre fragment.

L'énergie totale entre le ZPF et deux molécules hôtes (la β -CD et CB7) dans les complexes d'inclusion est calculée selon l'équation (III.3) [11] :

$$\Delta E_{\text{totale}} = \Delta E_{\text{Pauli}} + \Delta E_{\text{elst}} + \Delta E_{\text{orb}} + \Delta E_{\text{disp}} \quad (\text{III.3})$$

Où :

ΔE_{Pauli} : Le terme répulsif fournit l'interaction répulsive de Pauli entre les orbitales occupées de deux fragments en interaction.

ΔE_{elstat} : représente les interactions électrostatiques classiques entre deux fragments.

ΔE_{orb} : représente les interactions entre les orbitales moléculaires occupées d'un fragment avec les orbitales moléculaires inoccupées d'un autre fragment.

ΔE_{disp} : représente l'interaction de dispersion qui rend compte des faibles interactions entre deux fragments en interaction.

Les résultats de calculs pour les trois complexes sont fournis dans le **Tableau.III.3**. Ces résultats montrent que :

-Les énergies totales résultant de la somme des quatre termes (ΔE_{Pauli} , ΔE_{elst} , ΔE_{orb} et ΔE_{disp}) des trois complexes sont négatives, ceci est une deuxième confirmation de la stabilité des complexes.

-Les énergies totales dans la phase gazeuse et dans l'eau pour le complexe ZPF@CB7:III sont plus négatives que celles des deux autres complexes ZPF@ β -CD:I et ZPF@ β -CD:II, cela indique que ce complexe est le plus favorable.

- Les termes qui constituent la contribution majeure de l'énergie de liaison totale dans la phase gazeuse et dans l'eau de ces trois complexes sont l'énergie électrostatique et de dispersion.

Pour les deux complexes ZPF@ β -CD:I et ZPF@CB7:III dans les deux phases, le terme de dispersion présente la contribution majeure suivi du terme électrostatique, tandis que pour le complexe ZPF@ β -CD:II le terme électrostatique contribue fortement à la stabilité de ce complexe.

Tableau. III.3. Analyse de la décomposition de l'énergie en (kcal/mol).

M06-2X-D3/6-31G(d)		ZPF@ β -CD:I	ZPF@ β -CD:II.	ZPF@CB7:III
Phase gazeuse	ΔE_{elstat}	-21960.8	-24899.7	-21977.1
	ΔE_{pauli}	23802.91	25609.04	23829.78
	ΔE_{orb}	-791.46	602.84	-786.78
	ΔE_{disp}	-24519.5	-23467.4	-24535.1
	ΔE_{totale}	-5867.23	-5538.81	-5867.3
Solvant (l'eau)	ΔE_{elstat}	-21931.6	-24819.1	-21936.4
	ΔE_{pauli}	23725.38	25444.5	23726.37
	ΔE_{orb}	-764.32	635.82	-753.54
	ΔE_{disp}	-24499.4	-23423.5	-24507.3
	ΔE_{totale}	-5867.5	-5540.59	-5867.71

III.3.4. Potentiel électrostatique moléculaire

Le potentiel électrostatique moléculaire est une méthode utile pour étudier les interactions d'un système moléculaire avec son environnement afin de prédire les sites et la réactivité relative vers une attaque. La surface du potentiel électrostatique moléculaire est une méthode cartographique visuelle permettant de voir les différents sites dans le système [12].

Le schéma des codes des couleurs utilisé pour la cartographie suit l'ordre suivant : rouge < orange < jaune < vert < bleue ; dans lequel la couleur rouge et jaune représentent la région du potentiel le plus électronégatif pour l'attaque électrophile (forte répulsion), tandis que la couleur bleue représente la région du potentiel le plus électropositif, pour l'attaque nucléophile (forte attraction) [49]. La surface du potentiel électrostatique pour les trois complexes est représentée

dans la **Figure.III.4**. Cette Figure montre que pour les complexe I et II les zones bleues sont observées autour des atomes d'hydrogène. Ces atomes ont une attaque nucléophile. Les zones rouges et jaune sont observées autour des atomes d'oxygènes, les groupements carbonyles et sur l'atome de soufre ; tandis que pour le complexes III ces zones sont observées sur les deux portails de la CB7 dues aux atomes d'oxygène et d'azote présentant une attaque électrophile. Le reste des trois systèmes est non réactive avec une couleur verte.

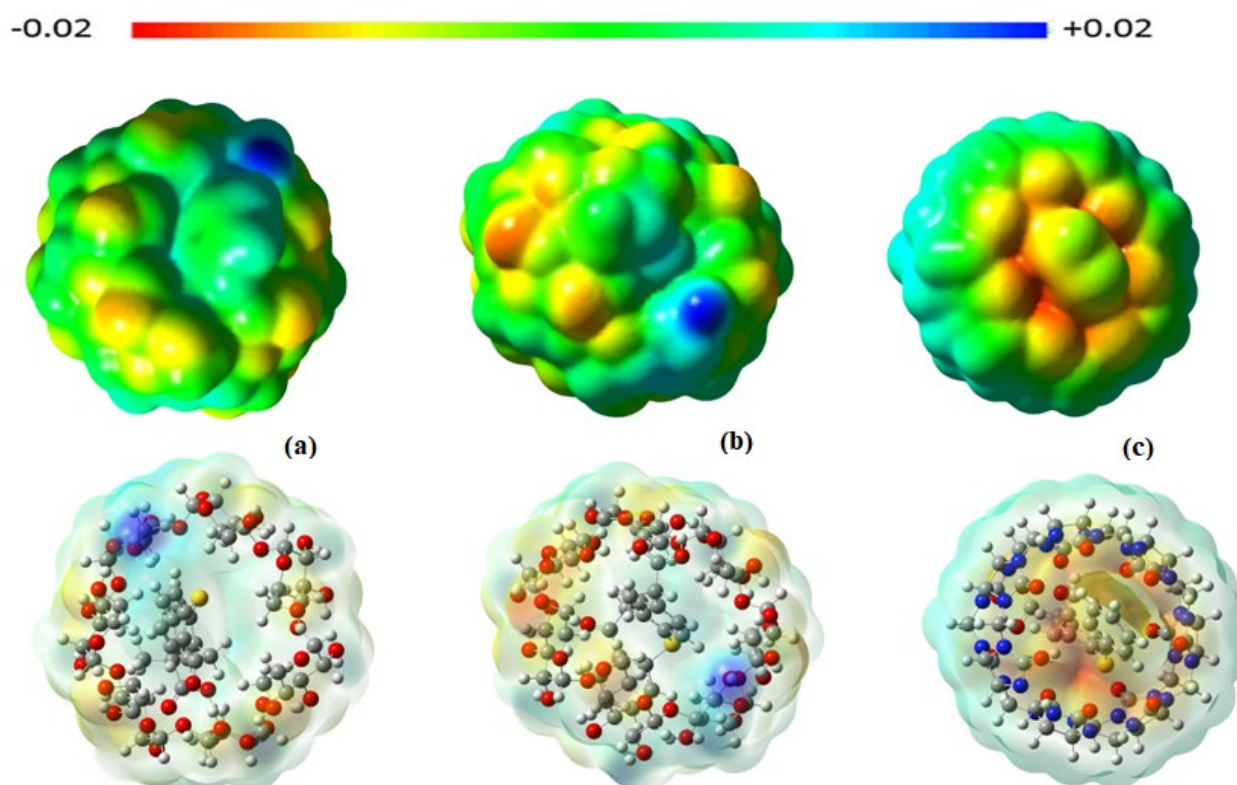


Figure.III.4. La représentation graphique du potentiel électrostatique moléculaire des trois complexes obtenue avec la fonctionnelle M062X-D3/631G(d) dans l'eau.

III.3.5.Réactivité locale : Fonctions de Fukui

En chimie quantique, les fonctions de Fukui (FF) [13] sont utilisées pour définir les régions les plus réactives d'une molécule afin d'identifier les sites électrophiles ou nucléophiles.

Les fonctions de Fukui sont calculées à l'aide des équations suivantes :

Pour attaque nucléophile :

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

Pour l'attaque électrophile :

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

Pour une attaque radicalaire :

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

Où les signes +, -, 0 se réfèrent respectivement à une attaque nucléophile, électrophile et radicalaire

L'indice de Fukui pour l'attaque électrophile (f_k^-) représente le site nucléophile de l'espèce et l'indice de Fukui pour l'attaque nucléophile (f_k^+) représente le site électrophile de l'espèce [14]. Les fonctions de Fukui condensées (f_k^+ , f_k^-) associées aux attaques nucléophiles et électrophiles, utilisant l'analyse de la population naturelle du ZPF avant et après complexation dans l'eau sont rapportées dans le **Tableau.III.4** et la **Figure.III.5**

Tableau .III.4: Fonctions de Fukui condensées des trois complexes calculés par la méthode M06-2X-D3/6-31G(d) en phase aqueuse

	ZPF LIBRE				ZPF@ β -CD:I			
atoms	$f(r)$	$f^+(r)$	$f^{\circ}(r)$	$\Delta f(r)$	$f(r)$	$f^+(r)$	$f^{\circ}(r)$	$\Delta f(r)$
S1	0,4762	0,0654	0,2708	-0,4108	0,4633	0,0631	0,2632	-0,4002
O2	0,0453	0,155	0,1001	0,1097	0,0458	0,1555	0,1006	0,1097
C3	0,0269	-0,012	0,0075	-0,015	0,0412	-0,0121	0,0146	-0,0291
C4	0,058	0,0089	0,0335	-0,0491	0,0753	0,0101	0,0427	-0,0651
C5	-0,0059	-0,0014	0,0036	-0,0045	-0,0082	-0,0014	0,0048	-0,0068
C6	-0,0065	-0,0148	0,0107	0,0083	-0,0087	-0,0163	0,0125	0,0076
C7	-0,0279	-0,0012	0,0146	-0,0267	-0,0174	0,0002	0,0086	-0,0172
C8	0,0104	0,0197	0,015	0,0093	0,0083	0,0134	0,0108	0,0051
C9	0,0085	0,0217	0,0151	0,0132	0,0108	0,0160	0,0134	0,0053
C10	-0,0036	0,1858	0,0911	0,1822	-0,0028	0,1858	0,0915	0,1830
C11	0,0356	0,0114	0,0235	-0,0242	0,0379	0,0086	0,0232	-0,0293
C12	0,0438	0,0436	0,0437	-0,0002	0,0400	0,0476	0,0438	0,0075
C13	-0,0257	0,0727	0,0235	0,047	-0,0304	0,0756	0,0226	0,0452
C14	-0,0024	-0,0012	0,0018	-0,0012	-0,0036	-0,0015	0,0025	-0,0022
C15	0,0201	0,0787	0,0494	0,0587	0,0170	0,0840	0,0505	0,0670
C16	0,0647	0,0065	0,0356	-0,0582	0,0533	0,0068	0,0300	-0,0466
C17	0,092	0,0147	0,0534	-0,0774	0,0767	0,0138	0,0452	-0,0629
C18	-0,0017	0,1388	0,0686	0,1371	0,0014	0,1450	0,0732	0,1436
H19	0,0077	0,0037	0,0057	-0,0039	0,0129	0,0037	0,0083	-0,0092
H20	0,0212	0,0262	0,0237	0,0051	0,0227	0,0262	0,0244	0,0035
H21	0,0042	0,0264	0,0153	0,0221	0,0058	0,0272	0,0165	0,0214
H22	0,0155	0,0092	0,0123	-0,0063	0,0176	0,0079	0,0127	-0,0097
H23	0,017	0,0089	0,0129	-0,0081	0,0188	0,0076	0,0132	-0,0112
H24	0,0178	0,0093	0,0135	-0,0085	0,0196	0,0083	0,0140	-0,0113
H25	0,0191	0,0268	0,023	0,0078	0,0171	0,0275	0,0223	0,0104
H26	0,0215	0,0268	0,0242	0,0053	0,0195	0,0273	0,0234	0,0079
H27	0,0195	0,0277	0,0236	0,0081	0,0176	0,0283	0,0230	0,0108
H28	0,0211	0,0319	0,0265	0,0109	0,0192	0,0329	0,0261	0,0137
C29	-0,0015	-0,001	0,0012	-0,0005	-0,0019	-0,0009	0,0014	-0,0010
H30	0,0074	0,0031	0,0053	-0,0043	0,0083	0,0026	0,0055	-0,0057
H31	0,003	0,0008	0,0019	-0,0022	0,0053	0,0015	0,0034	-0,0037
H32	0,0043	0,0017	0,003	-0,0026	0,0037	0,0009	0,0023	-0,0028
O34	0,0028	0,0012	0,002	-0,0015	0,0008	0,0000	0,0004	-0,0008
H35	0,0031	0,0014	0,0023	-0,0017	0,0038	0,0014	0,0026	-0,0024
O36	0,0086	0,0036	0,0061	-0,005	0,0094	0,0034	0,0064	-0,0060

	ZPF@β-CD:II				ZPF@CB7:III			
atoms	$f(r)$	$f^+(r)$	$f(r)$	$f^+(r)$	$f(r)$	$f(r)$	$f(r)$	$f(r)$
S1	0,5115	0,0577	0,5115	0,0577	0,448	0,448	0,448	0,448
O2	0,0412	0,1561	0,0412	0,1561	0,0468	0,0468	0,0468	0,0468
C3	0,0312	-0,0106	0,0312	-0,0106	0,0336	0,0336	0,0336	0,0336
C4	0,0621	0,0098	0,0621	0,0098	0,0653	0,0653	0,0653	0,0653
C5	-0,0063	-0,0012	-0,0063	-0,0012	-0,007	-0,007	-0,007	-0,007
C6	-0,0113	-0,0172	-0,0113	-0,0172	-0,0066	-0,0066	-0,0066	-0,0066
C7	-0,0247	-0,0020	-0,0247	-0,0020	-0,0245	-0,0245	-0,0245	-0,0245
C8	0,0103	0,0120	0,0103	0,0120	0,007	0,007	0,007	0,007
C9	0,0116	0,0141	0,0116	0,0141	0,0095	0,0095	0,0095	0,0095
C10	-0,0052	0,1849	-0,0052	0,1849	-0,0049	-0,0049	-0,0049	-0,0049
C11	0,0337	0,0087	0,0337	0,0087	0,0359	0,0359	0,0359	0,0359
C12	0,0368	0,0542	0,0368	0,0542	0,0482	0,0482	0,0482	0,0482
C13	-0,0294	0,0743	-0,0294	0,0743	-0,0249	-0,0249	-0,0249	-0,0249
C14	-0,0021	-0,0009	-0,0021	-0,0009	-0,0035	-0,0035	-0,0035	-0,0035
C15	0,0151	0,0790	0,0151	0,0790	0,0188	0,0188	0,0188	0,0188
C16	0,0494	0,0061	0,0494	0,0061	0,068	0,068	0,068	0,068
C17	0,0757	0,0175	0,0757	0,0175	0,0966	0,0966	0,0966	0,0966
C18	0,0036	0,1442	0,0036	0,1442	-0,0028	-0,0028	-0,0028	-0,0028
H19	0,0079	0,0029	0,0079	0,0029	0,0117	0,0117	0,0117	0,0117
H20	0,0226	0,0276	0,0226	0,0276	0,0198	0,0198	0,0198	0,0198
H21	0,0076	0,0346	0,0076	0,0346	0,007	0,007	0,007	0,007
H22	0,0168	0,0075	0,0168	0,0075	0,0157	0,0157	0,0157	0,0157
H23	0,0185	0,0072	0,0185	0,0072	0,017	0,017	0,017	0,017
H24	0,0185	0,0079	0,0185	0,0079	0,0178	0,0178	0,0178	0,0178
H25	0,0177	0,0281	0,0177	0,0281	0,0194	0,0194	0,0194	0,0194
H26	0,0203	0,0273	0,0203	0,0273	0,0216	0,0216	0,0216	0,0216
H27	0,0176	0,0285	0,0176	0,0285	0,0197	0,0197	0,0197	0,0197
H28	0,0196	0,0328	0,0196	0,0328	0,0209	0,0209	0,0209	0,0209
C29	-0,0016	-0,0008	-0,0016	-0,0008	-0,0016	-0,0016	-0,0016	-0,0016
H30	0,0072	0,0024	0,0072	0,0024	0,0071	0,0071	0,0071	0,0071
H31	0,0030	0,0007	0,0030	0,0007	0,0046	0,0046	0,0046	0,0046
H32	0,0047	0,0015	0,0047	0,0015	0,0031	0,0031	0,0031	0,0031
O34	0,0024	0,0007	0,0024	0,0007	0,0006	0,0006	0,0006	0,0006
H35	0,0037	0,0012	0,0037	0,0012	0,0032	0,0032	0,0032	0,0032
O36	0,0103	0,0032	0,0103	0,0032	0,0089	0,0089	0,0089	0,0089

A partir de ce Tableau, nous avons observé que les sites d'attaque nucléophiles les plus importantes pour la molécule du ZPF avant complexation sont représentées par les valeurs les plus élevées des FF (f_k^+) : **O2, C10, C18**. De même, les plus élevés des FF (f_k^-) sont : **S1, C16, C17**. Après complexation avec les deux molécules hôtes les valeurs des FF (f_k^+ et f_k^-) sont soit augmentées soit diminuées.

Aussi, nous avons calculé Δf ($\Delta f = f^+ - f^-$) qui représente un excellent facteur pour identifier les propriétés d'électrophiles et nucléophiles : si $\Delta f > 0$; le site a une propriété nucléophile et si $\Delta f < 0$ le site a un caractère électrophile. Les résultats montrent que, à partir des valeurs calculées de Δf données dans le **Tableau III.4**, les atomes **S1, C3, C4, C5, C7, C11, C12, C14, C16, C7, C19, H22, H23, H24, C29, H30, H31, H32, O34, H35, O36** présentent des sites électrophiles puisque les valeurs de Δf sont négatives. On voit que les atomes **C12 (-0,0002)** et **C29 (-0,0005)** sont les sites les plus favorables à l'attaque électrophile. Tandis que, **O2, C6, C8, C9, C10, C13, C15, C18, H20, H21, H25, H26, H27, H28** correspondent au Δf positif donc ils présentent les sites nucléophiles. **C10** et **C18** sont les sites favorables à l'attaque nucléophile où Δf est respectivement égal à **0,1822** et **0,137**.

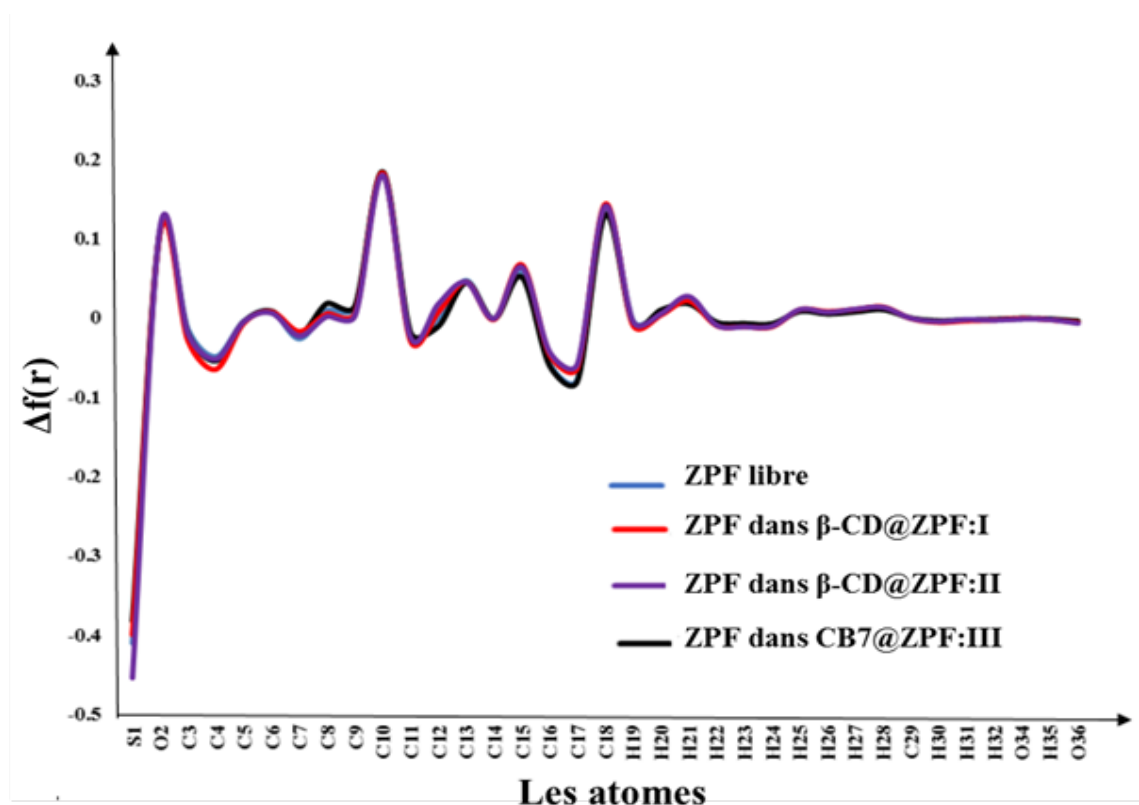


Figure.III.5. La variation de fonctions de Fukui en fonction des atomes avant et après complexation.

III.3.6. Analyse du spectre visible UV

La spectroscopie UV visible est l'une des techniques analytiques les plus utilisées, car elle est capable d'étudier la nature des transitions électroniques. Les spectres UV-Vis de la molécule ZPF et ses complexes optimisés dans l'eau avec la fonctionnelle M062X-D3/631G(d) ont été réalisés via, l'approche de la dépendance dans le temps (en anglais TD-DFT) et sont représentés dans la **Figure.III.6**.

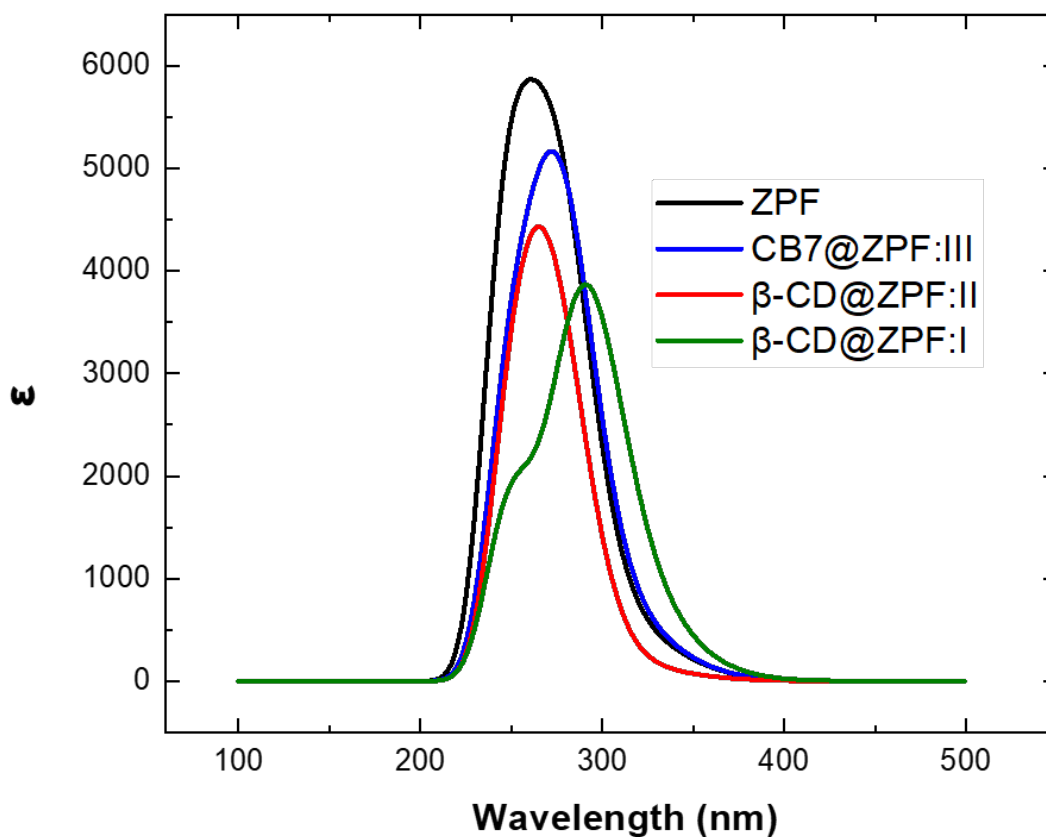


Figure.III.6. Les bandes d'absorption du ZPF et ses complexes optimisés dans l'eau avec la fonctionnelle M062X-D3/631G(d).

Les longueurs d'onde (λ), les forces d'oscillation (f), les énergies d'excitation (E) et la contribution des orbitales moléculaires pour les transitions électroniques sont présentées dans le **Tableau.III.5**. Les résultats ont montré que, pour le ZPF libre, une très forte absorption apparaît 324,18nm ayant pour valeurs de la force d'oscillation (f) et l'énergie de transition (E) respectivement égales à 0,0079 et 3,8245eV. Cette absorption est générée de la transition HOMO-4 ----> LUMO avec une contribution de 39,90%.

-Après avoir été encapsulé par β -CD et la CB7 pour former des complexes d'inclusion, la bande d'absorption forte à 324,18nm est décalée vers des valeurs plus élevées pour les complexes ZPF @ β -CD : I et ZPF @ β -CD : II, dont les valeurs des longueurs d'onde sont égales respectivement à 328,38 et 327,95nm. Ces absorptions sont générées respectivement des transitions HOMO-1 \rightarrow LUMO avec contribution de 22,93% et HOMO-1 \rightarrow LUMO avec contribution 24,52%.

-Pour le complexe ZPF @CB7, la bande d'absorption forte à 324,18nm du ZPFest décalée vers une valeur inférieure égale à 323,45nm. L'énergie d'excitation, la forces d'oscillation (f) et les configurations électroniques sont égales respectivement aux 3,8332eV, 0,0086 et HOMO-1 \rightarrow LUMO avec une contribution de 30,20%.

- l'analyse de la dépendance dans le temps a démontré que la formation des complexes peut conduire à des changements dans les orbitales moléculaires responsables aux transitions électroniques et par conséquent aux propriétés spectrales.

Tableau.III.5. Les longueurs d'onde (λ), les forces d'oscillation (f), les énergies d'excitation (E) et la contribution des orbitales moléculaires pour les transitions électroniques du ZPF libre et complexé.

		$\lambda(\text{nm})$	E(ev)	f	Configuration Et contribution
ZPF	Band 1	324,18	3,8245	0,0079	H-4→L (39,90%), H-4→L+5 (6,50%) H-2→L (3,84%)
	Band 2	276,95	4,4768	0,1074	H→L (80,91%), H→L+1 (2,38%)
	Band 3	248,55	4,9883	0,1105	H→L (71,17%)
β-CD@ZPF:I	Band 1	328,38	3,775	0,0104	H-28→L (3,40%), H-26→L (4,43%) H-24→L (4,75%), H-18→L (4,40%) H-1→L (22,93%), H→L(16,54%)
	Band 2	291,06	4,2198	0,0909	H→L (71,94%)
	Band 3	250,38	4,9497	0,0434	H-5→L (4,73%), H-3→L (3,27%) H→L (66,61%), H→L (3,77%)
β-CD@ZPF:II	Band 1	327,95	3,7806	0,0022	H-25→L (5,17%), H-22→L (2,07%) H-12→L (7,64%), H-11→L (2,23%) H-1→L (24,52%), H-1→L+5 (2,15%) H→L (10,09%)
	Band 2	275,71	4,4969	0,0739	H→L (73,11%)
	Band 3	253,11	4,8985	0,0667	H→L (5,67%), H→L+1 (66,08%) H→L+2 (4,07%), H→L+4 (3,42%) H→L+6 (3,10%)
CB7 @ZPF:III	Band 1	323,45	3,8332	0,0086	H-1→L (30,20%), H-15→L (3,75%) H→L (7,31%)
	Band 2	278,81	4,4469	0,1062	H→L (81,46%), H→L+1 (2,58%)
	Band 3	251,07	4,9383	0,0716	H→L+1 (76,94%), H→L+2 (2,23%)

III.3.7. Analyse des interactions intermoléculaires

III.3.7.1. Analyse par la théorie quantique des atomes dans les molécules

L'analyse des atomes dans les molécules a été réalisée en utilisant l'approche proposée par R. Bader [15]. Cette approche permet de décrire la nature des diverses interactions inter et intramoléculaires, en particulier dans les systèmes hôtes –invités avec des interactions non covalentes. Les interactions non covalentes sont représentées par les points critiques des liaisons dans la description graphique de l'analyse des atomes dans les molécules. Des critères à la fois géométriques et topologiques doivent être pris en compte pour obtenir des informations pertinentes sur les interactions faibles [15]. Les paramètres topologiques sont : la densité de la charge électronique (ρ), son Laplacien ($\nabla^2\rho(r)$), l'énergie cinétique locale $G(r)$, l'énergie potentielle locale $V(r)$ et l'énergie totale de la densité électronique ($H(r)$). $H(r)$ est calculé selon l'équation suivante :

$$H(r) = G(r) + V(r) \quad (\text{III.7})$$

Dans l'analyse des atomes dans les molécules, l'énergie totale de la densité électronique et le Laplacien ($\nabla^2\rho$) jouent un rôle très important pour connaître la nature des liaisons entre les partenaires dans un système. Ces interactions sont classées comme suite [16] :

$-\nabla^2\rho(r) > 0$ et $H(r) > 0$ indiquent les interactions covalentes faibles (forte liaison électrostatique),

$-\nabla^2\rho(r) < 0$ et $H(r) < 0$ sont caractéristiques d'une interaction forte (forte liaison covalente)

$-\nabla^2\rho(r) > 0$ et $H(r) < 0$ indiquent la présence des liaisons hydrogènes moyennes définie comme liaison covalente partielle.

Les valeurs des paramètres topologiques obtenues des trois complexes sont énumérées dans le **Tableau.III.6.**

Tableau.III.6. Les paramètres topologiques des interactions intermoléculaires les plus importantes dans les trois complexes obtenus dans l'eau.

Interaction	d(Å)	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	G(r)	V(r)	H(r)	-G/V	-E _{int}
β-CD@ZPF:I								
O63-H137...O149	2,025	0,0196	0,0749	0,0181	-0,0175	0,0005	1,0343	5,49
C18-H97...O149	2,603	0,0008	0,0326	0,0069	-0,0057	0,0011	1,2105	1,79
C163-H173...O47	2,507	0,1014	0,3685	0,8269	-0,7325	0,9435	1,1289	229,83
C30-H110...O149	2,571	0,0086	0,0292	0,0065	-0,0057	0,0007	1,1404	1,79
O54-H132...O182	2,113	0,0168	0,0674	0,0159	-0,0150	0,0008	1,0600	4,71
C15-H93...O182	1,780	0,0127	0,0437	0,0101	-0,0092	0,0008	1,0978	2,89
β-CD@ZPF:II								
C3-H81...O149	2,409	0,0112	0,0361	0,0085	-0,0081	0,0004	1,0494	2,54
C176-H178...O47	2,515	0,0089	0,0342	0,0074	-0,0063	0,0011	1,1746	1,98
C36-H118...O180	2,620	0,0066	0,0249	0,0053	-0,0044	0,0009	1,2045	1,38
CB7@ZPF:III								
O159-H160...O11	2,032	0,0192	0,0763	0,0182	-0,0173	0,0008	1,0520	5,46
C155-H157...O9	2,847	0,0052	0,0206	0,0042	-0,0032	0,0009	1,3125	1
C135-H149...O8	2,551	0,0081	0,0308	0,0066	-0,0055	0,0010	1,2000	1,73
C137-H150...O14	2,736	0,0087	0,0361	0,0070	-0,0051	0,0019	1,3725	1,6
C142-H152...O7	2,323	0,0122	0,0415	0,0098	-0,0093	0,0005	1,0538	2,92
C141-H151...O4	2,429	0,0100	0,0364	0,0082	-0,0073	0,0008	1,1233	2,29
C141-H151...O3	2,364	0,0116	0,0419	0,0096	-0,0088	0,0008	1,0909	2,76
C134-H148...O11	2,402	0,11177	0,0364	0,0086	-0,0082	0,0004	1,0488	2,57

$$E_{\text{int}}=313,754.V(r)$$

D'après ce Tableau plusieurs remarques ont été tirées :

- Les valeurs de la densité électronique calculées $\rho(r)$ et le Laplacien $\nabla^2 \rho(r)$ aux points critiques des liaisons pour les trois complexes sont positives, cela montre que les liaisons établies entre les deux hôtes et l'invité sont de nature non-covalente. Ce résultat est supporté par les valeurs du rapport $-G(r)/V(r) > 1$.

-Les valeurs de $H(r)$ sont toutes positives, cela indique que les liaisons hydrogènes ont un caractère électrostatique.

-Les liaisons établies sont de types C-H...O et O-H...O

À partir des valeurs des énergies d'interaction données dans le **Tableau.III.6**, nous avons observé que les interactions intermoléculaires les plus fortes pour :

- **Le complexe β -CD@ZPF:I**: sont O63-H137...O149 et O54-H132...O182 ; leurs énergies sont égales respectivement à 5,49 et 4,71 kcal/mol.
- **Le complexe β -CD@ZPF:II**: C3-H81...O149 son énergie est estimée à 2,54 kcal/mol.
- **Le complexe CB7@ZPF:III**: O159-H160...O11, C142-H152...O7 et C141-H151...O3. Leurs énergies sont égales respectivement à 5.46, 2.92 et 2.76 kcal/mol. Ces liaisons contribuent fortement à la stabilité des trois complexes.

De plus, la description graphique de l'analyse des atomes dans les molécules des trois complexes confirme l'existence de points critiques des liaisons entre les molécules hôtes et l'invitée comme le montre la **Figure.III.7**.

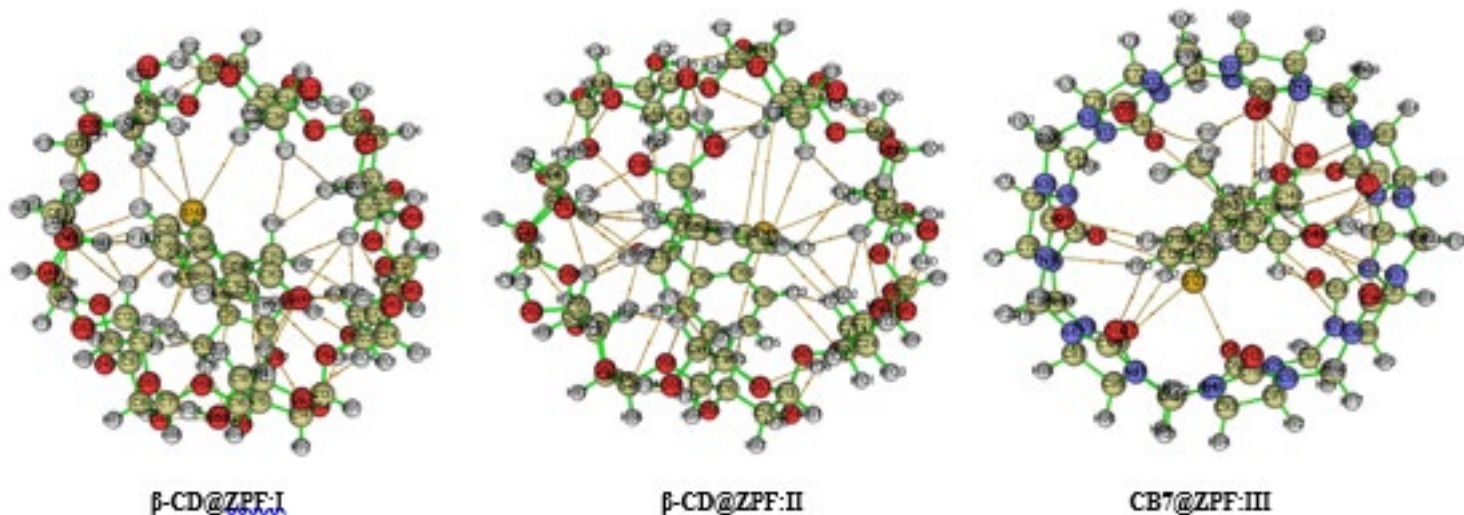


Figure.III.7. Représentation graphique de l'analyse des atomes dans les molécules des trois complexes.

III.3.7.2. Analyse du gradient de la densité réduite

La méthode de l'analyse des interactions non-covalentes donne une visualisation graphique des régions où les interactions non-covalentes se produisent dans l'espace réel. Cette analyse s'est avérée très utile car elle permet de distinguer les différentes interactions qui existent dans les systèmes et en particulier les systèmes hôte-invité. Ces interactions peuvent être les liaisons hydrogène, les interactions de van der Waals et les interactions stériques répulsives [17]. Les interactions non-covalentes sont représentées en générant des graphiques colorés, où les régions : bleue caractéristique des liaisons hydrogènes, verte aux interactions de Van der Waals et rouge associée à l'effet stérique répulsif.

La visualisation spatiale 3D de l'isosurface de NCI pour les trois complexes est illustrée dans la **Figure.III.8.a**. Dans cette Figure, les forces de van der Waals sont représentées par des taches vertes, l'encombrement stérique par des taches rouges et la liaison hydrogène par des taches bleues. Dans tous les complexes, nous avons observé l'existence des taches vertes dues à la perturbation des charges qui se produit lors des interactions électrostatiques entre les molécules hôtes et invitée. Les taches rouges ont été observées à proximité des unités glycol-uriles de la CB7 et entre les oxygènes des groupements carbonyles de la β -CD provenant de l'encombrement stérique répulsif. Des taches bleues, qui sont causées par la liaison hydrogène entre les molécules hôtes et invitée.

la **Figure.III.8.b** donne la représentation graphique 2D du gradient de la densité réduite en fonction de $(\lambda^2)\rho$, où $(\lambda^2)\rho$ est la densité électronique multipliée par le signe de la deuxième valeur propre Hessienne (λ^2). La valeur de $(\lambda^2)\rho$ est utile pour prédire la nature de l'interaction :

$-(\lambda^2)\rho > 0$: interaction répulsive

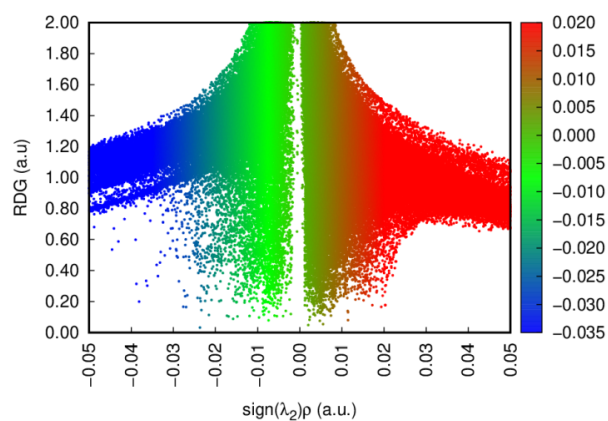
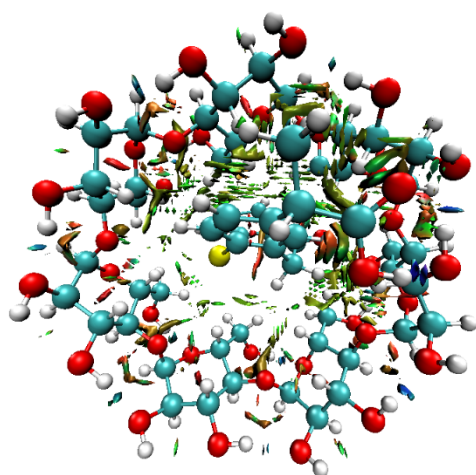
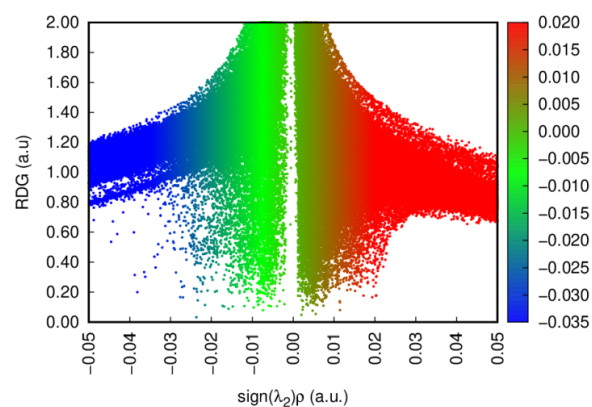
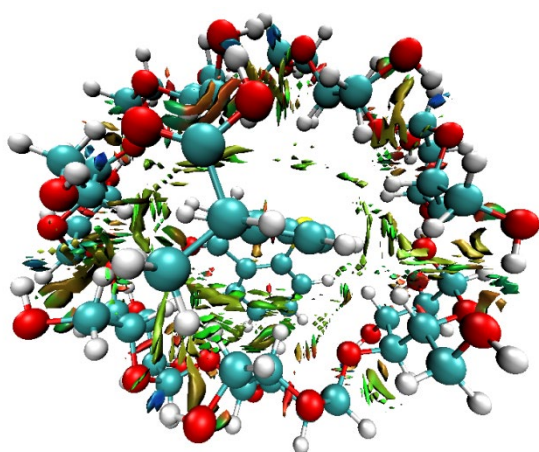
$-(\lambda^2)\rho < 0$: interaction attractive

$-(\lambda^2)\rho \approx 0$ interactions de van der Waals.

Dans les diagrammes les interactions attractives dues aux liaisons hydrogènes ont été observées dans l'intervalle $-0,05$ et $-0,03$ u.a, les interactions de van der Waals dans l'intervalle $-0,01$ et $0,00$ u.a, tandis que les interaction répulsives ont été observées pour des valeurs de $(\lambda^2)\rho > +0,02$ u.a .

(a) la visualisation spatiale 3D

(b) la représentation graphique 2D

 β -CD@ZPF:I β -CD@ZPF:II

CB7@ZPF:III

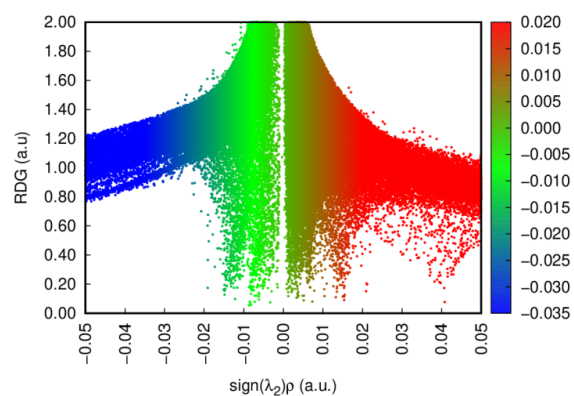
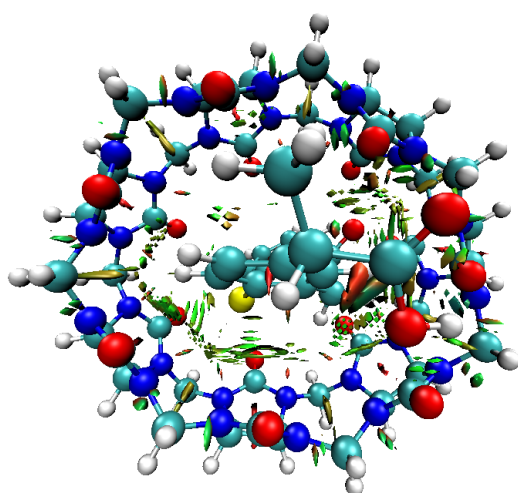


Figure.III.8. La visualisation spatiale 3D de l'isosurface de NCI (a) et la représentation graphique 2D du gradient de la densité réduite en fonction de $(\lambda_2)\rho$ pour les trois complexes.

Référence bibliographique

- [1]. J.M. Pérez-Jordá, A.D. Becke, *Chem. Phys. Lett.* **233**, (1995) 134–137.
- [2]. J.M. Pérez-Jordá, E. San-Fabian, A.J. Pérez-Jiménez, *J. Chem. Phys.* **110**, (1999) 1916–1920.
- [3]. S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **132**, (2010) 154104.
- [4]. Hyperchem Release 7.51 for Windows 2002 Hypercube. Inc., (2002).
- [5]. Chem.-Office 3D ultra, Version 10, Cambridge Software (2006).
- [6]. Imane, D., Leila, N., Fatiha, M., Abdelkarim, G., Mouna, C., Ismahane, L., Brahim, H. (2020), 11323 3, *Journal of Molecular liquids*.
- [7]. Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian, Inc., Wallingford, (2009) CT, GaussView v 5.0.9 Visualizer and Builder).
- [8]. T. Lu and F. Chen. *J. Comput. Chem.*, **33**, (2012), 580.
- [9]. W. Humphrey, A. D. Dalke, and K. Schulten. *J. Mol. Graph.*, **14**, (1996), 33.
- [10]. Shanshan Li, Xiang Lin, Kailin Xu, Jiawei He, Hongqin Yang, Hui Li. *Scientific Reports*. **7**, (2017) 45984 | DOI:10.1038/srep45984.
- [11]. A. Mahadevi, G.N. Sastry, Cooperativity in noncovalent interactions, *Chem. Rev.* **116** (2016) 2775–2825.
- [12]. S. Chidangil, M.K. Shukla, P.C. Mishra, *J. Mol. Model.* **4**, (1998) 250–258.
- [13]. Olfa Nouredine, Sofian Gatfaoui, Silvia Antonia Brandan, Abir Sagaama, Houda Marouani, Nouredine Issaoui. *Journal of Molecular Structure* **1207**, (2020), 127762.
- [14]. R. Arora, U. Issar, R. Kakkar, *J. Comput. Theor. Chem.*, **1138**, (2018), 5765.
- [15]. R.F.W. Bader, *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford, (1990), ISBN 0198558651.
- [16]. Rozas, I., Alkorta, I., Elguero, J.: Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, (2000), 11154–11161.

[17]. Natarajan Sathiyamoorthy Venkataramanan, Ambigapathy Suvitha, Yoshiyuki Kawazoe. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* **78**, (2017), 48–60.

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans ce travail nous avons réalisé une étude théorique des complexes d'inclusion du zaltoprofène avec deux molécules hôtes à savoir; la β -CD et la CB7 dans la phase gazeuse et dans la phase aqueuse avec les deux fonctionnelles M06-2X/6-31G(d) (standard) et M06-2X-D3/6-31G(d) (dispersée ou corrigée).

-Les résultats de calculs des énergies de complexation et d'interaction obtenus avec la fonctionnelle M062X-D3/631G(d) montrent que le complexe formé entre le ZPF@CB7:III est le plus favorable. De plus cette fonctionnelle est la mieux adaptée pour l'étude de ces trois systèmes.

-Les résultats de la fonctionnelle M062X-D3/631G(d) suggèrent que ces complexes sont stabilisés par l'établissement des liaisons hydrogènes entre l'invité et les deux hôtes.

-L'analyse de la décomposition obtenue avec la fonctionnelle M062X-D3/631G(d) montre que la contribution majeure de l'énergie de liaison totale dans la phase gazeuse et dans l'eau de ces trois complexes sont l'énergie électrostatique et de dispersion.

-La molécule de ZPF après complexation a subi des changements des paramètres géométriques. Ce changement est le résultat de la nouvelle conformation à l'intérieure des cavités des deux molécules hôtes pour former des complexes d'inclusion stables.

- l'analyse de la dépendance dans le temps a démontré que la formation des complexes peut conduire à des changements dans les orbitales moléculaires responsables aux transitions électroniques et par conséquent aux propriétés spectrales.

-L'analyse par la théorie quantique des atomes dans les molécules et par le gradient de la densité réduite, montre que les complexes d'inclusion sont stabilisés par des interactions intermoléculaires non-covalentes.