

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



Faculté de Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière
Département des Sciences de la Matière
Laboratoire de Chimie Appliquée (LCA)

THÈSE

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

Domaine : Sciences de la Matière
Filière : Chimie
Spécialité : Chimie Appliquée

Présentée par

Rayene KADRI

Intitulée

**Etude des interactions non covalentes dans le système supramoléculaire
Thymoquinone/hydroxypropyl- β -cyclodextrine avec la DFT-D**

Soutenue le : 09/10/2023

Devant le Jury composé de :

Mr. Rachid MERDES
Mr. Rabah OUMEDDOUR
M^{me}. Leila NOUAR
M^{me}. Fouzia BOUCHARÈB
M^{me}. Malika BERREDJEM

Pr. Univ. 08 Mai 1945. Guelma
Pr. Univ. 08 Mai 1945. Guelma
Pr. Univ. 08 Mai 1945. Guelma
Pr. Univ. CHADLI BENDJEDID El Taref
Pr. Univ. BADJI MOKHTAR. Annaba

Président
Directeur de thèse
Co-directrice de thèse
Examinatrice
Examinatrice

Année Universitaire : 2022/2023

La théorie, c'est quand on sait tout et que rien ne fonctionne.

La pratique, c'est quand tout fonctionne et que personne ne sait pourquoi.

Albert Einstein

Avertissement

Cette thèse est le fruit des efforts de quelques années de travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire.

La présentation électronique est soumise à la propriété intellectuelle de l'auteur au même titre que sa version papier. Dans le cas de son utilisation, songer à sa citation et son référencement. Sachez que toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Remerciements

Ce travail a été réalisé sous la direction de monsieur Rabah OUMEDDOUR et de madame Leila NOUAR, professeurs à l'université 8 Mai 1945, Guelma. Je tiens à leurs exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir guidée, soutenue et créée les meilleures conditions durant mon travail.

J'adresse mes vifs et sincères remerciements à Monsieur Rachid MERDES professeur à l'Université 8 Mai 1945 –Guelma pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Je tiens aussi à remercier Madame Malika BERREDJEM, professeur à l'Université de BADJI MOKHTAR, et Madame Fouzia BOUCHARBEB professeur à l'université CHADLI BENDJEDID d'avoir acceptée d'examiner ce manuscrit et de participer au jury de cette thèse. Qu'elles reçoivent l'expression de ma sincère gratitude.

Mes meilleurs remerciements vont également au Pr. Fatiha MADI pour son aide.

Je n'ose oublier d'exprimer ma reconnaissance à mon père pour avoir porté les premières corrections à ce manuscrit.

Dédicace

« A mes chers parents, mes sœurs *Loubna et Maria*,

Le jour de ma remise de diplôme est enfin arrivé, je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour votre soutien inébranlable et votre encouragement constant tout au long de mon parcours éducatif, vos sacrifices et votre foi en moi ont été clé de ma réussite. Cette réalisation est autant la vôtre que la mienne.

Je vous aime plus que mes mots ne sachent le dire. »

Certainement sans oublier

Mes amies, et mes collègues du CEM Boulouh Mebarak

Avec tout mon amour *Rayene KADRI*.

TABLE DES MATIERES

ملخص

Résumé

Abstract

Liste des figures i

Liste des tableaux iii

Liste des abréviations iv

Introduction 1

Références 4

Chapitre I Généralités sur la Nigella sativa, la thymoquinone et les cyclodextrines

I.1. Histoire de l'utilisation La Nigella sativa 7

I.2. Constituants des graines de Nigella sativa 10

I.3. Actions thérapeutiques de la Thymoquinone 13

I.4. Biodisponibilité, sécurité et toxicité 15

I.5. Amélioration de l'hydrosolubilité et la biodisponibilité de la TQ 16

I.6. Structure et propriétés des cyclodextrines 17

I.7. Formation des complexes d'inclusion 19

I.8. Conséquences de la complexation et applications 19

II.9. Cyclodextrines modifiées 19

II.10. L'Hydroxypropyl β -CD (HP β -CD) 21

Références 22

Chapitre III Interactions non covalentes

III.1. Généralités 31

III.2. Liaisons hydrogène 32

III.3. Les différents types de liaisons hydrogène 34

III.3.1 Liaisons hydrogène fortes 35

III.3.2 Liaisons hydrogène modérées 35

III.3.3 Liaisons hydrogène faibles 35

III.4. Forces van der Waals 35

III.5. Analyse par les surfaces de Hirshfeld 39

Références 40

Chapitre III Méthodes de modélisation et exploration des interactions non covalentes

III.1. La mécanique moléculaire	43
III.1.1 Le champ de force	44
III.1.2 Energie liée des interactions entre les atomes	45
III.1.3 Energie non liée des interactions entre les atomes	47
III.2. Fondement de la DFT moderne	47
III.2.1 Fonction d'onde en fonction de la densité	48
III.2.2 Théorèmes de Hohenberg – Kohn	49
III.2.3 Schémas de Kohn-Sham	51
III.3. Approximations pour les fonctionnelles d'échange communes	53
III.3.1 Les fonctionnelles du premier échelon (LDA)	54
III.3.2 Les fonctionnelles du deuxième échelon (GGA)	54
III.3.3 Les fonctionnelles du troisième échelon (méta-GGA)	55
III.3.4 Les fonctionnelles du quatrième échelon (hybrides)	55
III.4 Classification des fonctionnelles d'échange	56
III.5. Les modèles de solvation	57
III.5.1 Les solvants explicites	58
III.5.2 Les solvants implicites	59
III.6. Etude théorique de l'interaction au sein d'un complexe	59
III.6.1 Energie d'interaction	59
III.6.2 Orbitales Frontières HOMO-LUMO	60
III.6.3 Evaluation de l'énergie des orbitales NBO	61
III.7. Théorie de l'atome dans la molécule (AIM)	61
III.7.1 Propriétés des liaisons	62
III.7.1.1 La densité électronique au BCP	62
III.7.1.2 La rayon lié et la longueur du chemin de la liaison	63
III.7.1.3 Le Laplacien de la densité électronique au BCP $\nabla^2\rho_b$	63
III.7.1.4 L'ellipticité de la liaison (ϵ)	64
III.7.1.5 Les densités de l'énergie au BCP	64
III.7.2 Les points critiques	64

III.8. Visualisation par la méthode du gradient de densité réduit	65
Références	68
Chapitre IV Résultats et discussion	
IV.1. Optimisation des molécules de l'hôte et de l'invitée	72
IV.2. Analyses structurale et énergétique	73
IV.3. Grandeurs thermodynamiques de complexation	77
IV.4. Propriétés électroniques	78
IV.4.1 Analyse TD-DFT	78
IV.4.2 Réactivité globale du ligand et du complexe	80
IV.5. Analyse de la surface de Hirshfeld	82
IV.6 Exploration des interactions non covalentes (NCI)	83
IV.6.1 Analyse des orbitales naturelles (NBO)	83
IV.6.2 Analyse par la méthode des Atomes dans les Molécules	85
IV.6.3 Analyse par les méthodes RDG et IGM	88
IV.7. Prédiction du spectre RMN ^1H par la méthode GIAO	90
Références	92
Conclusion	93

Annexe

في هذا العمل، قمنا بدراسة مجمعات التضمين الثيموكينون (TQ)/هيدروكسي بروبيلا-بيتا-سيكلودكسترين (HP β -CD) عن طريق حسابات ميكانيك الكم، في الطور الغاز و طور الماء.

طاقات المجمعات، المعايير الهندسية والمعاملات الحرارية، ΔH° ، ΔS° و ΔG° درست وحلت نتائجها. النتائج المتحصل عليها تدل بشكل واضح ان عملية التعقيد بالتوجيه B، اين الثيموكينون يكون داخل تجويف (HP β -CD) عن طريق الواجهة الواسعة بالمجموعة (C₂H₆)، طاقويا مفضلا على التوجيه A، أينما الثيموكينون يدخل الى تجويف (HP β -CD) بمجموعة الميثيل. الفحص بواسطة الزمن-نظرية الدالة الوظيفية للكثافة بدلالة الزمن والمحققة في طور الماء عن طريق حسابات نموذج الاستمرارية القابلة للاستقطاب، تبرز أنّ أهم نطاقات الامتصاص للثيموكينون مصدرها الانتقال من $\pi^* \rightarrow \pi$ ، وذلك بعد تغليفها بالهيدروكسي بروبيلا-بيتا- سيكلودكسترين من أجل تكوين مجمعات التضمين. تم تقييم واصفات الطاقات (HOMO- LUMO) والتفاعل الكلي. تشير نتائج نقل الشحنات بناءً على الالكتروفيلية أنّ نقل الشحنة تم من الجزيئة المستقبلة الى الجزيئة الضيفة. تمت دراسة سطح هيرشفلد أيضا.

بناءً على تحليل QTAIM فإنه يبرز ان الشرط: $\nabla^2\rho(r) > 0$ et $H(r) > 0$ عند النقاط الحرجة لجميع التفاعلات بين الجزيئات تتوافق مع الروابط الهيدروجينية الضعيفة وتؤكد هيمنة قوية للتفاعلات الكهروستاتيكية. وبالمثل، فإنّ النسبة $-G(r)/V(r) > 1$ تؤكد وجود روابط هيدروجينية ضعيفة وتفاعلات فان دير فال التي تعمل على استقرار المجمعات. بالإضافة الى ذلك، تم استخدام طرق التدرج منخفض الكثافة (RDG) ونموذج التدرج المستقل (IGM) لكشف وتمييز التفاعلات الجاذبة للروابط الهيدروجينية، التفاعلات التنافرية وتفاعلات فان ديرفال. أخيراً تم حساب الإنزياح الكيميائي لمطيافة الرنين المغناطيسي النووي (¹H RMN) وذلك باستخدام المدار الذري لقوج (GIAO) ومقارنتها بالنتائج التجريبية.

الكلمات المفتاحية:

هيدروكسي بروبيلا-بيتا-سيكلودكسترين (HP β -CD)، الثيموكينون، مجمعات التضمين، نظرية الدالة الوظيفية للكثافة DFT، التشتت سطح هيرشفلد، QTAIM، التدرج منخفض الكثافة (RDG)

Dans ce travail, le complexe d'inclusion Thyminoquinone (TQ)/Hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP β -CD) a été étudié à l'aide de calculs de mécanique quantique en phase gazeuse et dans l'eau.

Les énergies de complexation, les paramètres géométriques et les paramètres thermodynamiques ΔH° , ΔS° et ΔG° ont été étudiés et analysés. Les résultats obtenus indiquent clairement que le processus de complexation avec l'orientation B, où TQ entre dans la cavité du HP β -CD depuis son côté large par le groupe (C_2H_6), est énergétiquement favorisé par rapport à l'orientation A où TQ pénètre dans la cavité du HP β -CD depuis son côté large par le groupe méthyle. L'analyse TD-DFT en fonction du temps réalisée dans l'eau à l'aide des calculs du modèle de continuum polarisable (PCM) révèle que les principales bandes d'absorption de la Thyminoquinone proviennent de la transition $\pi \rightarrow \pi^*$, après avoir été encapsulées par l'Hydroxypropyl- β -cyclodextrine pour former des complexes d'inclusion. Les valeurs des descripteurs de l'énergie (HOMO- LUMO) et de la réactivité globale ont été évaluées. Les résultats du transfert de charge basé sur l'électrophilicité (TCE) indiquent que le transfert de charge se produit de l'hôte vers l'invité. La surface de Hirshfeld a également été étudiée.

D'après l'analyse QTAIM a révélé que la condition : $\nabla^2\rho(r) > 0$ et $H(r) > 0$ aux points critiques pour toutes les interactions intermoléculaires correspondent à des liaisons H faibles et à une prédominance affirmée des interactions électrostatiques. De même, le rapport $-G(r)/V(r) > 1$ confirme la présence de liaisons hydrogène faibles et d'interactions de van der Waals qui stabilisent le complexe. En outre, les méthodes du gradient de densité réduit (RDG) et du modèle de gradient indépendant (IGM) ont été utilisées pour révéler et distinguer les interactions attractives telles que les liaisons hydrogène, les interactions répulsives et les interactions de van der Waals. Enfin, les déplacements chimiques de la RMN 1H ont été calculés à l'aide de l'orbitale atomique à gage (GIAO) et comparés aux résultats expérimentaux.

Mots-clés.

HP β -CD, Thyminoquinone, complexe d'inclusion, DFT, dispersion, surface de Hirshfeld, QTAIM, RDG.

In this work, the thymoquinone (TQ)/hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β -CD) inclusion complex has been investigated employing quantum mechanical calculations in gas phase and in water. Complexation energies, geometries parameters and thermodynamic parameters H° , S° and G° have been investigated and analysed. The results obtained clearly indicate that the complexation process with Orientation B (TQ enters into the cavity of HP β -CD from its wide side by (C₂H₆) group, is energetically favoured than that of Orientation A (TQ penetrates the HP β -CD cavity from its wide side by methyl group). Time-dependent TD-DFT analysis performed in water using polarizable continuum model (PCM) calculations reveal that the main absorption bands of thymoquinone arise from the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition, after encapsulated by hydroxypropyl- β -cyclodextrin to form inclusion complexes. (HOMO- LUMO) energy and global reactivity descriptor values were evaluated. The results of electrophilicity based charge transfer (ECT) indicate that, the charge transfer occurs from the host to the guest. The Hirshfeld surface is also investigated.

From QTAIM analysis, $\nabla^2\rho(r) > 0$ and $H(r) > 0$ at critical points for all intermolecular interactions correspond to weak H-bonds and affirm dominance of electrostatic interactions. Also, the ratio $-G(r)/V(r) > 1$ confirms the presence of weak hydrogen bonding and van der Waals interactions stabilizing the complex. In addition, the reduced density gradient (RDG) and the independent gradient model (IGM) methods were used to reveal and distinguish between attractive interactions such hydrogen bonds, repulsive interactions and van der Waals interactions. At last, ¹H NMR chemical shifts were computed with gage-including atomic orbital (GIAO) and compared with experimental results.

Key-words

HP β -CD, thymoquinone, inclusion complex, DFT, dispersion, Hirshfeld surface, QTAIM, RDG.

Liste des Figures

Figure	Titre	Page
Fig.1.	Formule développée de la Thymoquinone (TQ).	2
Fig.I1.	Carte de la Mésopotamie et du croissant fertile.	8
Fig.I2.	Plante de la Nigella sativa et morphologie de ses grains.	11
Fig.I3.	Huile essentielle de la Nigella saliva (a) and Structure chimique de la Thymoquinone [2-isopropyl- 5-methylbenzo-1,4-quinone] (b).	14
Fig. I4.	Produits issus de l'oxydation et de l'effet de la lumière sur la TQ.	14
Fig.15.	Structure générale des cyclodextrines (vue de haut).	17
Fig. I6.	Structure générale de la β -cyclodextrine (vue de face).	17
Fig.I7.	Structure simplifiée montrant la forme tronconique.	17
Fig. I8.	Numération et conformation des unités glucopyranosiques en conformation α -1,4 ou 4C1.	18
Fig.I9.	Diverses structures de complexes d'inclusion en solution aqueuse. a) inclusion complète, b) inclusion axiale, c) inclusion partielle, d) complexe 1:2; e) complexe 2:1; f) complexe 2:2.	20
Fig. I10.	Représentation schématique de la formation d'un complexe d'inclusion.	21
Fig.III1.	Liaison hydrogène entre deux molécules d'eau.	33
Fig.II2.	Liaisons hydrogène habituelles.	33
Fig. III3.	Variation de a) la force intermoléculaire et de b) l'énergie Potentielle en fonction de la distance intermoléculaire.	36
Fig.II4.	Surfaces de Hirshfeld et tracés d'empreintes digitales.	40
Fig.III 1.	Représentation d'élongation de liaison entre deux atomes.	45
Fig.III 2.	Représentation de déformation des angles.	46
Fig.III 3.	Représentation de déformation des dièdres.	46
Fig.III 4.	Echelle de Jacob des méthodes approximatives de Ladder.	53
Fig.III 5.	Représentation explicite du solvant chloroforme dans une solution du composé d'intérêt.	58
Fig.III 6.	Modèle simplifié de solvation par un continuum fixé par une constante diélectrique.	59
Fig. III 7.	Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.	60
Fig. III.8	Graphe moléculaire du pentacyclo-octane.	63
Fig. III 9.	Illustration de la prédominance du gradient $\nabla\rho$ par rapport à ρ .	66
Fig.III10.	Echelle de couleur pour la représentation des interactions NCI suivant un ordre croissant de densité de charge.	67
Fig.IV1.	Modes d'inclusion de la molécule TQ selon les orientations A et B.	72
Fig.IV2.	Energies de complexation des complexes d'inclusion TQ/HP β -CD à différentes positions Z (Å) dans le vide pour les deux orientations.	74
Fig.IV3.	Valeurs prédites de l'énergie de complexation (Kcal/mol) dans le	74

	vide et dans l'eau aux niveaux B3LYP-D2/6-31 G (d, p) et B3LYP-D2/6-31 G (d, p).	
Fig.IV4.	Configurations les plus stables, correspondant aux deux orientations, optimisées par les fonctionnelles B3LYP-D2 et B3LYP-D3 dans le vide et dans l'eau.	75
Fig.IV5.	Représentation graphique 3D des orbitales du ligand libre et des configurations du complexe A et B dans l'eau selon l'analyse TD-DFT.	80
Fig.IV6.	Surfaces de Hirshfeld (a), tracés d'empreintes digitales (b) et contacts spécifiques (c-j), avec pourcentage de différentes interactions au sein du complexe.	82
Fig.IV7.	Points critiques (BCP) représentés dans la molécule du complexe par des sphères de couleur verte.	86
Fig.IV8.	Représentations a) 2-D et b) 3-D selon la méthode RDG permettant d'identifier les différentes interactions non covalentes.	88
Fig.IV9.	Représentations a) 2-D et b) 3-D selon la méthode RDG permettant d'identifier les différentes interactions non covalentes.	89
Fig.IV10.	Localisation des protons affectés dans les molécules de TQ et du complexe.	90
Fig.IV11.	Corrélation entre les valeurs des déplacements chimiques (δ en ppm) calculés et ceux obtenus expérimentalement en RMN ^1H dans le méthanol.	92

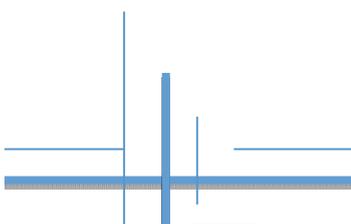
Liste des Tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau I1	Composés retrouvés dans l'huile végétale de la <i>Nigella sativa</i> .	12
Tableau I2	Composés retrouvés dans l'huile essentielle de la <i>Nigella sativa</i> .	13
Tableau III1	Liaisons faibles et énergies de liaisons correspondantes.	32
Tableau II2	Propriétés des liaisons hydrogène.	34
Tableau IV1	Longueurs de liaisons hydrogène dans les configurations les plus stables prédites aux niveaux B3LYP-D2/6-31 G (d, p) et B3LYP-D3/6-31G (d,p) dans le vide et dans l'eau.	76
Tableau IV2	Valeurs de paramètres structuraux sélectionnés au sein du ligand libre et du complexe prédites par B3LYP-D2/6-31G (d,p) and B3LYP-D3/6-31G (d,p) dans le vide et dans l'eau.	77
Tableau IV3	Valeurs des paramètres thermodynamiques ΔH° , ΔS° et ΔG° de complexation prédites aux niveaux B3LYP-D3/6-31G (d, p) dans le vide et dans l'eau.	78
Tableau IV4	Natures des transitions et valeurs prédites (λ), (E) et (f) prédites par la méthode TD-DFT au niveau B3LYP -D3/ 6-31G (d, p).	79
Tableau IV5	Valeurs prédites des prédicteurs de la réactivité globale en eV, au niveau de calcul B3LYP- D3 /6-31G (d, p).	81
Tableau IV6	Analyse NBO des énergies de perturbation du second ordre $E^{(2)}$ (kcal/mol) pour l'orientation B dans le vide et dans l'eau. Les résultats ont été obtenus au niveau B3LYP-D3 /6-31G (d, p).	84
Tableau IV7	Paramètres topologiques QTAIM au sein de la configuration B dans le vide et dans l'eau.	87
Tableau IV8	Déplacements chimiques (δ en ppm) théoriques et expérimentaux obtenus au niveau B3LYP-D3/6-31G (d, p) dans l'orientation B.	91

Liste des Principales Abréviations

TQ	Thymoquinone
CD	Cyclodextrine
HPβ-CD	Hydroxypropyl- β -cyclodextrine
RMN	Résonance magnétique nucléaire
CDCl₃	Chloroforme deutéré
D	Donneur
A	Accepteur
ψ	Fonction d'onde
E	Energie de l'état fondamental
H	Hamiltonien
HOMO	Highest occupied molecular orbital (la plus haute orbitale moléculaire occupée)
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital (la plus basse orbitale moléculaire inoccupé)
UV-vis	Ultraviolet-visible
δ	Déplacement chimique du proton
Abs	Absorbance
ϵ_0	La permittivité absolue ou constante diélectrique du vide ($\epsilon_0 = 8,854 \cdot 10^{-12} \text{C}^2 \text{J}^{-1} \text{m}^{-1}$).
K_B	La constante de Boltzmann ($K_B = 1,381 \cdot 10^{-23} \text{J K}^{-1}$).
T	La température en Kelvin (K).
∇^2	L'opérateur Laplacien
ΔH°	L'enthalpie de la réaction
ΔS°	L'entropie de la réaction
ΔG°	L'enthalpie libre de la réaction
NCI	Non covalent-interactions
QM	Quantum mechanics (la mécanique quantique).
DFT	Density functional theory
PCM	Polarizable continuum model
\AA	Anstrom
MM	Mécanique moléculaire
E_p	Energie potentielle

V	Potentiel
E_{vdw}	Energie de van der Waals
E_{bind}	Energie de liaison
OA	Orbitale atomique
OM	Orbitale moléculaire
KS	Kohn-Sham
DFA	Density Functional Approximation
LDA	Local Density Approximation
MP3	Molles r- Plesset order3
GGA	Generalized Gradient Approximation
NBO	Natural Bonds of Orbitals
LP	Lone pair : doublet non liant.
BD	Doublet de liaison (orbitale liante)
BD*	Orbitale non liante.
E⁽²⁾	L'énergie d'interaction du second ordre
f	Force de l'oscillateur
λ	Longueur d'onde d'absorption maximale
μ	Le potentiel chimique
η	La dureté
ω	L'indice de l'électrophilicité
S	La souplesse
ΔE	Le gap
TCE	Transfert de charge basé sur l'électrophilicité
AIM	Atoms in molecules (atomes dans les molécules)
QTAIM	Quantum Theory of Atoms in Molecules
NCP	Nuclei critical point
BCP	Bond critical point
RCP	Ring critical point
CCP	Cage critical point
BPL	Bond path length
RDG	Reduced density gradient
IGM	Independant Gradient Method
SH	Surface de Hirschfeld.



Introduction



Introduction

L'utilisation de produits naturels dans le traitement de différentes maladies suscite un intérêt croissant en raison de leurs effets secondaires limités et de leurs vertus prometteuses. Les plantes médicinales constituent une riche source d'antioxydants et sont utilisées dans le monde entier.

L'une des herbes les plus populaires, utilisée depuis plus de 5000 ans par diverses cultures en Asie au (Moyen-Orient, Extrême-Orient), en Afrique, en Europe, pour aromatiser les aliments et pour la médecine populaire, est la *Nigella sativa* [1-4].

Cette plante appartient à famille des Ranunculaceae et est également appelée cumin noir, graine noire, graine de nigelle, graine kalonji (en Inde et au Pakistan), ou Habbat el baraka (" la graine bénie " dans les cultures islamiques). La graine noire a un impact et un usage immenses dans de nombreuses populations musulmanes, depuis que le Prophète Mohamed (Que le salut soit sur lui) recommandait vivement son utilisation à travers le Hadith rapporté dans El-Boukhari et Sahih Mouslim [5,6] « La graine noire est un remède à toute maladie exceptée la mort ». Et dans la médecine musulmane ancienne elle a été évoquée largement dans les ouvrages : Ibn Sîna (Avicenne), Ibn Baytâr, Dâwûd al-Antâkî, Ibn al-Qayyim al-Jawziyya...

Le philosophe et médecin musulman perse Ibn Sina, avait mentionné, au XI^{ème} siècle, la *Nigella sativa* dans son célèbre traité médical " Kitab Al Qanûn fi Al-Tibb " (كتاب القانون في الطب), connu plus simplement en français sous celui de Canon (du grec kanôn, règle). Ce document est considéré comme une référence dans l'histoire de la médecine jusqu'au XVII^{ème} siècle. Ibn Sina a déclaré que la *Nigella sativa* stimule le corps et aide à se remettre de la fatigue ou de la dépression, ce qui lui confère des propriétés préventives/restauratrices. De plus, il la conseille comme traitement pour les rhumes, les maux de dents, la fièvre, les blessures, les maladies dermiques, les maladies causées par des champignons, des vers et d'autres parasites, et les piqûres et les morsures [7-9].

La Thymoquinone (TQ, 2-Isopropyl-5-methyl-1, 4-benzoquinone) est le constituant bioactif (Figure 1) le plus important de l'huile volatile de la nigelle [10,11]. Ces dernières vingtîèmes années elle a été reportée dans des centaines de travaux de recherche concernant

ses effets biologiques thérapeutiques en tant que anti-inflammatoire, analgésique, antidiabétique, antihistaminique et anticancéreux [12-15].

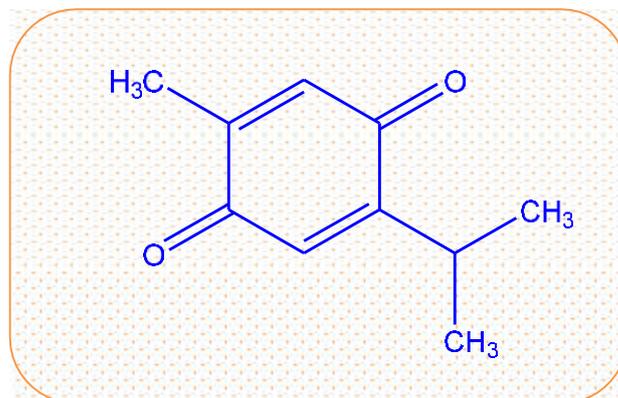


Fig.1. Formule développée de la Thymoquinone (TQ).

La TQ exerce ses fonctions biologiques en régulant les processus physiologiques et biochimiques impliqués dans la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) à la fois dans les cellules normales et tumorales où elle agit comme antioxydant et pro-oxydant, respectivement [16-18]. Dans le pronostic du cancer, les cellules doivent présenter certaines caractéristiques afin de permettre leur transformation en tumeurs malignes. Il a été prouvé que la TQ affecte neuf des dix caractéristiques connues du cancer, et les médicaments qui affectent ou modulent, ne serait-ce qu'une seule d'entre elles, devraient être considérés comme de bons candidats pour les essais cliniques [19].

Cependant, à ce jour, la TQ n'a pas été utilisée dans des essais cliniques, principalement en raison de problèmes de formulation. Les formulations déjà rapportées de la TQ relèvent clairement les problèmes de faible charge médicamenteuse et de libération rapide [20-26], ce qui compromet sérieusement son efficacité *in vivo*. De plus, le manque d'informations concernant la solubilité et la stabilité du médicament dans ces formulations ou au cours de la production et plus tard pendant la durée de conservation, constitue un problème majeur dans la formulation des médicaments.

Le présent travail s'inscrit dans cette thématique et constitue une contribution à l'amélioration de l'hydrosolubilité de la TQ par son inclusion la cavité intramoléculaire de la β cyclodextrine modifiée. En complément aux résultats expérimentaux déjà publiés en 2019 [27], le présent travail se veut une étude théorique faisant appel à la modélisation moléculaire. Expressément le sujet est une étude de l'interaction de la TQ avec la

Cyclodextrine modifiée hydroxypropyl- β -Cyclodextrine (HP β CD) et exploration et caractérisation des interactions non covalentes par les techniques natural bond orbitals (NBO), Quantum Theory of Atom in Molecules (QTAIM) and Reduced.

Finalement, les approches RDG (Reduced electron Density Gradient) et IGM ont été utilisées pour visualiser et explorer individuellement les interactions van der Waals interactions, les liaisons hydrogène et les répulsions stériques dans la molécule du complexe moyennant des représentations topologiques en 2 et 3D.

Le mémoire est présenté en quatre chapitres :

Le chapitre I donne des informations importantes sur la *Nigella sativa* d'une histoire lointaine d'utilisation et d'une existence géographique très étendue. La composition de l'huile essentielle de la *Nigella sativa* a été présentée et les propriétés, ainsi l'utilisation du constituant principal, la Thymoquinone, ont mentionnées.

Les structures et les propriétés des cyclodextrines ont fait l'objet de la deuxième partie de ce chapitre. Après avoir présenté les aspects chimiques, énergétique et thermodynamique des complexes d'inclusion, les dérivés de la β -cyclodextrine modifiés chimiquement ont été introduits, ce qui a permis de mettre en exergue l'importance du choix de la HP β -CD comme molécule hôte.

Le Chapitre II est consacré aux interactions non covalentes, un sujet d'intérêt majeur, en particulier dans la stabilisation des complexes de type host-guest. Des généralités sur les interactions d'hydrogène et de Van Waals ont été portées et le principe de la méthode de la surface de Hirschfeld utilisée pour expliquer la stabilisation du complexe TQ / HP β CD, a été introduit.

Le sujet présenté est d'un aspect théorique, il serait alors vital de faire un panorama sur les notions essentielles de la modélisation moléculaire, principalement sur la DFT et les méthodes utilisées pour la mise en évidence et la visualisation des interactions non covalentes. C'est le but du **Chapitre III**.

Le chapitre IV, est la partie essentielle où les résultats du travail sont présentés et discutés.

Dans la partie **Annexe**, les résultats trouvés sont représentés sous la forme de l'article publié dans Journal of Molecular Structure.

Références

- [1] Dajani EZ, Shahwan TG, Dajani NE. Overview of the preclinical pharmacological properties of *Nigella sativa* (black seeds): a complementary drug with historical and clinical significance. *J Physiol Pharmacol*. 67(6). (2016). 801-817. PMID: 28195061.
- [2] Rahmani AH, Alzohairy MA, Khan MA, Aly SM, *Nigella Sativa* and its active constituents thymoquinone shows pivotal role in the disease's prevention and treatment. *Asian J Pharm Clin Res* .8. (2015): 48–53
- [3] Luetjohann S. The healing power of black cumin. Lotus Light, Silver Lake (1998).
- [4] Randhawa MA, Alghamdi MS Anti-cancer activity of *Nigella sativa* (black seed)—a review. *Am J Chin Med* 39. (2011) :1075–1091
- [5] Nasir A, Siddiqui MY, Mohsin M, Therapeutic uses of Shoneez (*Nigella sativa* Linn.) mentioned in Unani system of medicine – a review. *Int J Pharm Phytopharmaco Res* 4. (2014): 47–49.
- [6] Ibn-Qayyim, زاد المعاد في هدي خير العباد . Mouassassat ar-rissala. (2009)
- [7] AlAttas SA, Zahran FM, Turkistany SA *Nigella sativa* and its active constituent thymoquinone in oral health. *Saudi Med J* 37. (2016):235–244
- [8] Ali BH, Blunden G Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res* 17(2003) :299–305
- [9] Dajani EZ, Shawan TG, Dajani NE. Overview of the preclinical pharmacological properties of *Nigella sativa* (black seeds): a complementary drug with historical and clinical significance. *J Physiol Pharmacol* 67(2016):801–817
- [10] El-Far AH, Thymoquinone anticancer discovery: possible mechanisms. *Current Drug Discovery Technologies* 12 (2015):80–89
- [11] Gholamnezhad, Zahra, Shahrzad Havakhah, and Mohammad Hossein Boskabady. "Preclinical and clinical effects of *Nigella sativa* and its constituent, thymoquinone: A review." *Journal of ethnopharmacology* 190 (2016): 372-386.
- [12] Jalili, Cyrus, et al. "Protective effect of thymoquinone against morphine injuries to kidneys of mice." *Iranian journal of kidney diseases* 11.2 (2017):142-150.

- [13] Khader M, Eckl PM Thymoquinone: an emerging natural drug with a wide range of medical applications. *Iran J Basic Med Sci* 17 (2014):950–957
- [14] Khan MA, Anwar S, Aljarbou AN, Al-Orainy M, Aldebasi YH, Islam S, Younus H Protective effect of thymoquinone on glucose or methylglyoxal-induced glycation of superoxide dismutase. *Int J Biol Macromol* 65 (2014):16–20
- [15] Kouidhi, Bochra, et al. "Antibacterial and resistance-modifying activities of thymoquinone against oral pathogens." *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 10 (2011): 1-7.
- [16] Ahmad, Zulfiqar, Thomas F. Laughlin, and Ismail O. Kady. "Thymoquinone inhibits *Escherichia coli* ATP synthase and cell growth." *PLoS One* 10.5 (2015): e0127802.
- [17] J. P. Gray, D. Z. Burgos, T. Yuan et al., "Thymoquinone, a bioactive component of *Nigella sativa*, normalizes insulin secretion from pancreatic β -cells under glucose overload via regulation of malonyl-CoA," *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, vol. 310, no. 6, pp (2016): 394– 404,
- [18] M. K. Hossain, D. Basak, B. Sayeed, and M. Shahadat, "Thymoquinone as a potential complementary adjuvant therapy for cancer treatment: evidence from preclinical studies," *Frontiers in Pharmacology*, vol. 8, (2017): p. 295,
- [19] Rajput, S., et al., Targeted apoptotic effects of thymoquinone and tamoxifen on XIAP mediated Akt regulation in breast cancer. *PLoS One*, 8(4): (2013): p. e61342.
- [20] Ganea, G.M.; Fakayode, S.O.; Losso, J.N.; van Nostrum, C.F.; Sabliov, C.M.; Warner, I.M. Delivery of phytochemical thymoquinone using molecular micelle modified poly(D, L lactide-coglycolide) (PLGA) nanoparticles. *Nanotechnology*, 21, (2010) 1–10.
- [21] . Alam, S.; Khan, Z.I.; Mustafa, G.; Kumar, M.; Islam, F.; Bhatnagar, A.; Ahmad, F.J. Development and evaluation of thymoquinone-encapsulated chitosan nanoparticles for nose-to-brain targeting: A pharmacoscintigraphic study. *Int. J. Nanomed.*, 7, (2012) : 5705–5718.
- [22] Singh, A.; Ahmad, I.; Akhter, S.; Jain, G.K.; Iqbal, Z.; Talegaonkar, S.; Ahmad, F.J. Nanocarrier based formulation of Thymoquinone improves oral delivery: Stability assessment, in-vitro and in-vivo studies. *Colloids Surf. B*, 102, (2013) : 822–832.
- [23] Odeh, F.; Ismail, S.I.; Abu-Dahab, R.; Mahmoud, I.S.; Bawab, A.A. Thymoquinone in liposomes: A study of loading efficiency and biological activity towards breast cancer. *Drug Deliv.*, 19, (2012) :371–317.
- [24] Ravindran, Jayaraj, et al. "RETRACTED: Thymoquinone poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles exhibit enhanced anti-proliferative, anti-inflammatory, and chemosensitization

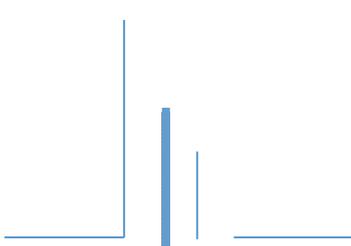
potential." (2010): 1640-1647.

[25] Cardoso, T.; Galhano, C.I.C.; Ferreira Marques, M.F.; da Silva, A.M. Thymoquinone β -cyclodextrin nanoparticles system: A preliminary study. *Spectroscopy*, 27, (2012): 329–336.

[26] Abdelwahab, S.I.; Sheikh, B.Y.; Taha, M.M.; How, C.W.; Abdullah, R.; Yagoub, U.; El-Sunousi, R.; Eid, E.E. Thymoquinone-loaded nanostructured lipid carriers: Preparation, gastroprotection, in vitro toxicity, and pharmacokinetic properties after extravascular administration. *Int. J. Nanomed.* 8, (2013) : 2163–2172.

[27] M.S. Al-Qubaisi, A. Rasedee, M.H. Flaifel, E.E.M. Eid, S. Hussein-Al-Ali, F.H. Alhassan, A.M. Salih, M.Z. Hussein, Z. Zainal, D. Sani, Characterization of thymoquinone/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex: application to anti-allergy properties, *Eur. J. Pharm. Sci.* 133, (2019) :167–182.

doi:[10.1016/j.ejps.2019.03.015](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.03.015).



Chapitre I

**Généralités sur la *Nigella sativa*, la
Thymoquinone et les cyclodextrines**

Chapitre I

Généralités sur la *Nigella sativa*, la Thymoquinone et les cyclodextrines

La plupart des antimicrobiens et des antioxydants pratiqués commercialement et cliniquement sont d'origine purement synthétique. L'utilisation de ces produits chimiques synthétiques est limitée dans de nombreux pays, en raison de leurs effets secondaires toxicologiques indésirables et à long terme, comme la cancérogénicité. La fiabilité des antioxydants de synthèse a été remise en question ces dernières années [1]. L'intérêt scientifique pour les plantes médicinales s'est donc accru en raison des préoccupations croissantes concernant les effets secondaires des médicaments conventionnels, de l'intérêt croissant pour les produits naturels et de l'efficacité accrue des nouveaux médicaments provenant des plantes.

A ce stade, il est impératif de trouver des antimicrobiens et des antioxydants d'origine naturelle pour des applications alimentaires et pharmacologiques sans risque. Parmi les produits candidats qui se sont proposés la *Nigella sativa* et sa dérivée la thymoquinone, d'où l'importance de réserver le premier chapitre à des généralités sur cette plante et son constituant principal.

I.1. Histoire de l'utilisation La *Nigella sativa*

Le plus grand médecin de l'antiquité Hippocrate disait que les plantes sont les merveilleuses auxiliaires données par la nature à ceux qui souffrent. L'utilisation de produits naturels dans le traitement de différentes affections suscite un enthousiasme croissant en raison de leurs effets secondaires limités et de leurs résultats prometteurs [2]. Les plantes médicinales sont une riche source d'antioxydants et sont utilisées dans le monde entier.

L'une des herbes les plus populaires, utilisée depuis plus de 5000 ans par diverses cultures en Asie (Moyen-Orient et en Extrême-Orient), en Afrique, en Europe, pour aromatiser les aliments et pour la médecine populaire est *Nigella sativa* [3-7].



Fig.II. Carte de la Mésopotamie et du croissant fertile.

Elle portait également plusieurs noms selon la région d'utilisation. On la nommait Ach-chinqat dans l'Égypte Ancienne, Kalonji (énergie chaude) ou Al-Kamoun Al-Hindî (le cumin indien) en Inde et au Pakistan, HakJung Chou dans la médecine chinoise, le Melathion (fleur noir) ou le Gith dans la médecine gréco-romaine. En vieux latin, elle était connue sous le nom de Panacea (qui guérit tout) ou aussi mecon agria melana. Dans la Bible, selon les différentes éditions, on la retrouve sous les noms de Cumin noir curatif, Nielle, Aneth, Vesce, AchChawnîz. En Perse (actuel Iran), il s'agit d'Ach-Chounîz ou de Siyâh Dâneh. Dans la péninsule arabique, on lui compte aussi plusieurs noms : AlKamoun Al-Aswad (le cumin noir [en référence à ses graines]), Al-Habbat As-Sawdah (la graine noire), Al-Habbat Al-Moubâarakah (la graine bénie) As-Samîrah, Ach-Chounîz, AlQahtah, At-Tachmizaj, Al-Jamachak, Al-Bachamah. Dans les pays du Maghreb, on l'appelle Al-Kamoun, As-Sinouj ou As-Sanouj. Les Anglais la nomment Black seed, Black cumin, Black caraway, Common Fennel flower, Nutmeg flower, Romain coriander. Puis en France, nous la retrouvons sous les noms de Nigelle cultivée, Nigelle des jardins, Nigelle de Crète, Nielle, Nielle du Levant, Nielle romaine, Cumin noir [8-20].

Son nom scientifique est *Nigella sativa* Linn. Il vient de Nigellus, le diminutif de Niger qui signifie noir.

La graine de Nigelle est citée dans le livre d'Isaïe dans l'Ancien Testament où il est écrit que la sagesse du cultivateur sachant planter et battre ses semences (Nigelle, Cumin, Blé, Orge et Millet) selon l'exigence de l'espèce, est à l'image de la sagesse de Dieu dans la

conduite de son peuple. Dans la Bible [21] également, elle est citée comme ayant des propriétés curatives (anti-oxydante, diurétique, galactogène, analgésique, antiallergique...)

Dans la civilisation arabo-musulmane, les dogmes de la médecine arabo-musulmane découlent tout d'abord de leur tradition religieuse puis de l'influence de médecins grecs tels qu'Hippocrate et Galien. En effet, le physicien Assaf réalise des préparations médicinales à base de *Nigella sativa*, par exemple, pour traiter les douleurs à la tête, la poitrine et le corps, pour tuer les parasites intestinaux, pour augmenter la quantité de sperme et augmenter la virilité ; pour guérir la lèpre, les dermatoses, les infections nasales, et pour enrichir la croissance des cheveux. Elle a également servi de matières premières dans un médicament contre les poisons et les piqûres ou morsures de créatures venimeuses. La médecine musulmane considérait les graines de cumin noir comme un médicament contre le rhume et de nombreuses maladies. En effet, le livre sacré Sahih El-Boukhari mentionne le cumin noir comme « un remède contre toutes les maladies sauf la mort » suite à la recommandation du Prophète Mohamed (اللهم صل عليه وسلم) : « Usez de cette graine noire, elle contient un remède contre toutes les maladies exceptée la mort » [22]. Ibn Sina surnommé Avicenne (980-1037) en occident né près de Boukhara en Perse (actuel Ouzbékistan) quant à lui, fait référence à la graine noire dans son Canon of Medicine, manuel de référence au Moyen-Orient et en Europe, comme la graine qui stimule l'énergie du corps et aide à la récupération de la fatigue et du découragement et également dans son ouvrage Livre de la guérison de l'âme où l'huile de cumin noir y est citée comme un remède naturel en raison de son large spectre d'actions [23].

Al-Kindi, l'un des plus grands philosophes hellénisants de langue arabe, décrit l'utilisation de ses graines dans une préparation contre les irritations de la peau et dans un médicament contre la folie. Ibn al-Baytar, médecin botaniste arabe, cite al-Tamimi, médecin, physicien, qui relate l'utilisation de l'huile de cumin noir contre la paralysie et les spasmes dans son ouvrage « The Comprehensive Book of Simple Drugs ». Al-Qazwini, homme de lettre arabe, cite divers médecins qui décrivent l'utilisation de la plante pour éliminer les puces et les moustiques, pour enlever les taches de rousseur du visage, pour lisser les cheveux, pour expulser les insectes rampants, pour enlever les grains de beauté de la peau, et pour traiter le vitiligo, la lèpre, les rhumes et les maux de dents dans son livre « The Wonders of Creation » [24].

C'est au milieu des années quatre-vingts que la médecine moderne s'intéresse de plus près aux vertus de cette graine et le principal auteur de la première étude poussée est le docteur Ahmed El Kadi [25], un médecin égyptien résidant aux Etats-Unis d'Amérique. Il a

mentionné que la graine possède plusieurs vertus et des effets miraculeux et, qu'elle doit certainement agir sur le système immunitaire qui a pour fonction de défendre l'organisme humain contre les maladies. En effet, après certaines expériences sur des sujets souffrant d'insuffisance immunitaire, le docteur El Kadi réussit à démontrer que la prise de nigelle par voie orale à raison d'un gramme le matin et un gramme le soir avait la propriété d'accroître les anticorps et de renforcer considérablement le système immunitaire.

L'activité anticancéreuse de *Nigella sativa* a été révélée pour la première fois par El Kadi et Kandil, en 1986, qui ont observé une augmentation de l'activité des cellules tueuses naturelles (NK) allant de 200 à 300 % chez des patients atteints de cancer avancé recevant un programme d'immunothérapie multimodale dans lequel *Nigella sativa* était l'un des composants.

I.2. Constituants des graines de *Nigella sativa*

Nigella sativa est une plante herbacée annuelle affiliée à la famille des Ranunculaceae.

Sa classification botanique est la suivante

- ✓ Règne : Plantae
- ✓ Sous-règne : Tracheobionta
- ✓ Division : Magnoliophyta (angiosperme)
- ✓ Classe : Magnoliopsida(dicotylédone)
- ✓ Ordre : Ranunculaceae
- ✓ Famille : Ranunculaceae
- ✓ Genre : *Nigella*
- ✓ Espèce : *Nigella sativa*

Elle est originaire du Moyen-Orient et du sud-ouest de l'Asie. La *Nigella sativa* atteint entre 20 et 90 cm de haut et a une apparence colorée. Les fleurs blanc bleuté, fanées, jaunes, et des fleurs isolées (Fig.1).

Les graines de la *Nigella sativa* sont ovoïdes et mesurent de 2 à 3,5 mm. Elles présentent 3 à 4 angles avec une face supérieure finement granuleuse et réticulée. Les graines, friables sont oléagineuses au goût épicé et l'huile qu'elles contiennent est grasse dont 60% environ sont des acides gras insaturés et 30 % environ d'acide gras saturés. Elles sont petites, dénoyautées, et présentent un fond blanc huileux. En l'écrasant, elle libère une odeur de camphre.

Elles ont des propriétés médicinales, et comportent le principal constituant curatif de la plante.

L'huile extraite des grains de la *Nigella sativa* est utilisée depuis très longtemps, comme additif alimentaire et médecine alternative pour des maladies telles que l'asthme, l'hypertension, le diabète, la toux, la bronchite, les maux de tête, l'eczéma, les vertiges et la grippe. Elle est également utilisée comme diurétique, vermifuge, et pour traiter des affections du système sensoriel comme les troubles de la mémoire, l'épilepsie, la neurotoxicité et la douleur.



Fig.I2. Plante de la *Nigella sativa* et morphologie de ses grains.

Les différentes études sur la composition de l'huile de nigelle ont permis de mettre en avant sa grande richesse et de sa grande variété de composés. En effet, en regroupant les différentes études sur le sujet, on dénombre à nos jours plus de 200 composés différents. La composition de l'huile des graines dépend du climat de culture, des divers lieux de récolte des spécimens, des méthodes de cultures et d'analyses ainsi que d'autres facteurs, la qualité finale de la graine peut varier d'une étude à l'autre. Elle dépend également de la méthode d'extraction : pression à froid (extraction mécanique) ou par des techniques de pression à chaud permettant un meilleur rendement. L'huile peut être aussi extraite chimiquement avec l'aide d'un solvant. Les huiles obtenues à chaud ou au moyen de produits chimiques doivent subir par la suite un raffinage par une série de divers traitements plus ou moins nocifs pour certains composés de l'huile pouvant ainsi diminuer sa qualité.

Les graines sont composées de lipides, de glucides et de protéines. Selon les études les proportions de ces produits varient mais restent dans un même ordre de grandeur. Au total, il a été montré qu'elles comprenaient entre 22,0 et 53,4 % de lipides, entre 23,5 et 40 % de glucides, et entre 20,0 et 31,2 % de protéines. Les cendres ont une valeur comprise entre 3,7 et 4,8 % et l'humidité entre 2,6 et 7,4 %. On y retrouve aussi des vitamines et différents minéraux. Le faible pourcentage d'humidité retrouvé dans les graines pourrait

augmenter leur durée de vie durant leur conditionnement et leur stockage. Cela limiterait aussi les risques de contamination fongique.

Les graines de *N. sativa* [26-39] contiennent de l'huile fixe, de l'huile essentielle, des protéines, des alcaloïdes et des saponines. Un bon nombre de molécules biologiquement actives sont également présentes (Tableau 1, 2), comme la thymoquinone, les flavonoïdes, l' α -hédérine, les alcaloïdes, les antioxydants, les acides gras, etc....qui sont bénéfiques pour un bien-être.

Tableau II Composés retrouvés dans l'huile végétale de la *Nigella sativa*.

Huile végétale		
Lipides simples	Acides gras libres	laurique, myristique, palmitique, margarine, stéarique, arachidique, béhénique et lignocérique
	Acides gras insaturés	Myristoléique, palmitoléique, marganoléique, oléique, linoléique, linoléique, eicosanoïque et érucique
	Glycérides	Monoacylglycérols, diacylglycérols, triacylglycéros (>20 composés)
	Stérols	β -sitostérol, 5-stigmastérol, isofucostérol, campestérol, lanostérol, cholestérol, 24-méthyllophénol, cycloeucaéol, β -sitostanol, gramistérol, citrostadéniol, lophénol, 4-éthyllophénol, β -amyrine...
	Stanol	Cycloart-23-méthyl-7,20,22-triéne-3 β ,25-diol, cycloart-2,3-méthyl-7,20-triéne-3 β ,30-diol, cycloart-3-one-7,22-diène-24-ol, campéstanol, stigmastanol
	Tocophérols	α -tocophérol, β -tocophérol, γ -tocophérol, δ -tocophérol
Lipides complexes	Glycolipides	Digalactosyldiacylglycérol, cérébroside, monogalactosyldiacylglycérol, stéryl glucoside, stéryl glucoside estérifié, sulfoquinovosyldiacylglycérol
	Glycérophospholipides	Phosphatidylcholine, phosphatidyléthanolamine, phosphatidylsérine, phosphatidylinositol, phosphatidyl glycérol, lysophosphatidyléthanolamine, lysophosphatidylcholine
Glucides	Oses	Arabonose, xylose, lyxose, glucose
	Oligosaccharides	Maltose, saccharose, raffinose, galactinol
Protéides	Acides aminés	Lysine, leucine, isoleucine, valine, glycine, alanine, phénylalanine, cyctine, acide glutamique, acide aspartique, proline, histidine, méthionine, arginine, sérine, thréonine, tryptophane, tyrosine
	Enzymes	lipase
Minéraux		Potassium, calcium, magnésium, phosphore, sodium, fer, zinc, manganèse, cuivre, sélénium
Vitamines		Rétinol(vitamine A), thiamine(vitamine B1), riboflavine(vitamine B2), niacine(vitamine B3), pyridoxine(vitamine B6), acide folique(vitamine B9), acide ascorbique(vitamine C), tocophénols(vitamine E)

Tableau I2 Composés retrouvés dans l'huile essentielle de *Nigella sativa*.

Huile essentielle		
Terpènes	Monoterpènes	p-cymène, p-cymène-8-ol, thymoquinone , thymohydroquinone, carvacrol, carvone, carvène, α -pinène, β -pinène, thymol, sabinène, terpinolène, eucalyptol, acétate de myrtényle, α -phellandrène, β -phellandrène, γ -himachalène, linalool, terpinéol, 4-terpinéol, β -myrcène, camphène, oxydo-himachalène, E- β -ocimène, bornéol, (E) -patchénol, trans-sabinène hydrate, cys-sabinène, trans-sabinène, néral, β -thujone, dihydrotagétone, myrténol, fenchone, trans-verbénol, p-mentha-1,5 diène-S-ol, α -cubénène
	Sesquiterpènes	Longifolène, α -cadinène, γ -cadinène, γ -muutolène, (E) -caryophellène, (Z) -caryophellène, 14-hydroxy-9-épi-(E) -caryophellène, (E)-nérolidol, α -duprézianène, β -patchoulène, γ -patchoulène, α -copaène, (Z) - β -farnésène, cadalène, 10-épi- γ -eudesmol, α -eudesmol, β -eudesmol, α -longipinène, α -sélinène, β -sélinène, β -bourbonène, β -élémente, germacrène A, 7-épi-sélinène, α -ylangène, β -ylangène, widdrol, cis- α -bergamotène, β -panasinsène, épizonarène,
	Triterpènes	Cycloart-2,3-méthyl-7,20-triène-3 β 30-diol, cycloart-3-one-7,22-diène-24-ol
	Tétraterpènes	β -carotène
Saponines		3-O- $[\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- α -L-arabinopyranosyl]-hédéragénine, 3-O- $[\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- α -L-arabinopyranosyl]-hédéragénine, 3-O- $[\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- α -L-arabinopyranosyl]-28-O- $[\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranosyl]-hédéragénine, 3-O- $[\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopyranosyl]-11-méthoxy-16-hydroxy-17-acétoxy hédéragénine, 3-O- $[\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- α -L-arabinopyranosyl]-28-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranosyl]-hédéragénine, 3-O- $[\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- α -L-arabinopyranosyl]-28-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranosyl]-hédéragénine
Alcaloïdes	Indazolés	Nigellidine, Nigellidine 4-O-sulfite, Nigellicine
	Isoquinoline	Nigellimine, Nigellimine N-oxyde
	Amino alcaloïdes	Dopamine
	Terpinoïdes	Nigellamine A1, Nigellamine A2, Nigellamine A3, Nigellamine A4, Nigellamine A5, Nigellamine B1, Nigellamine C
Flavonoïdes		Quercétine 3-O- β -glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-O- β -galactopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-O- β -glucopyranoside, Kaempférol 3-O- β -glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-O- β -galactopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-O- β -glucopyranoside, Quercétine 3-O-(6-féruoyl- β -glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 2)-O- β -galactopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-O- β -glucopyranoside, Kaempférol 3-O- $[\beta$ -D-glucosyl-(1 \rightarrow 2)-O- β -D-glucosyl(1 \rightarrow 2)]glucoside, Quercétine 3-glucoside, kaempférol 3-glucoside, rutine, flavone, amentoflavone, apigénine
Non classés		1-octanol, 2-octanol, n-octanol, n-nonanol, 2-phénylpropanal, n-nonanal, n-décane, n-décane, cis-muurolo-3,5-diène, diméthylionène, α -calacorène, cuminal, garnial, α -néo-clovène, hexanal, 2-hepténal, alpha-campholénal, alpha-campholénal, γ -terpin-7-al, p-anisaldéhyde, n-hexadécane, 1,3,5-triméthyl benzène, 4-isopropyl-9-méthoxy-1-méthyl-1-cyclohexène, camphre, n-tétradécane, carvone, l'acide vanillique, acide rallique, artémisia cétone, tridécane, acide férulique, épicatechine, catéchine ...

I.3. Actions thérapeutiques de la thymoquinone

Depuis sa première extraction [40] dans les années 1960, la TQ a fait l'objet de nombreuses utilisations aussi bien in vitro qu'en vivo.

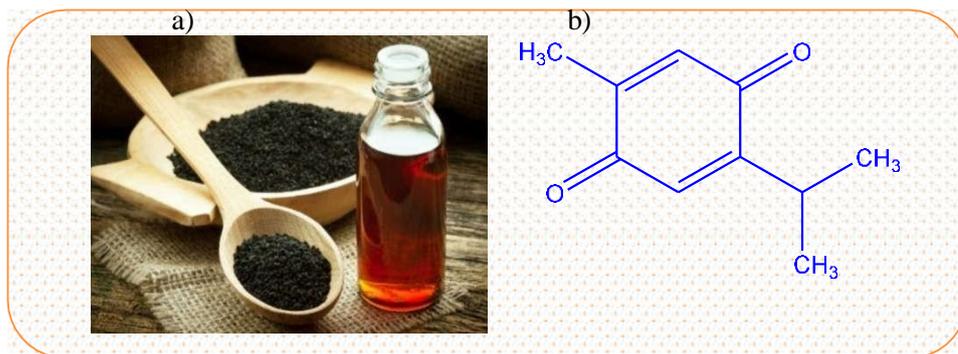


Fig.I3. Huile essentielle de la *Nigella saliva* (a) and Structure chimique de la thymoquinone [2-isopropyl- 5-methylbenzo-1,4-quinone] (b).

La TQ est également recensée dans d'autres plantes telles que *Nepeta Leucophylla*, *Tetraclinis articulata*, *Juniperus Cedrus*, *Callitris quadrivalvis*, *Monarda fistulosa*, etc. Elle a également été signalée dans les genres *Tetraclinis*, *Cupressus* et *Juniperus* de la famille des Cupressaceae [41].

Outre les Ranunculaceae, où l'on ne trouve que des quantités infimes de TQ, sa présence a également été confirmée dans la famille des Laminaceae comme *Agastache*, *Coridothymus*, *Monarda*, *Mosla*, *Origanum*, *Satureja*, *Thymbra* et *Thymus*.

Dans les plantes, la TQ se retrouve avec ses formes dimères et réduites, la dithymoquinone et la thymohydroquinone, cette dernière étant un composé avec des activités biologiques importantes [42].

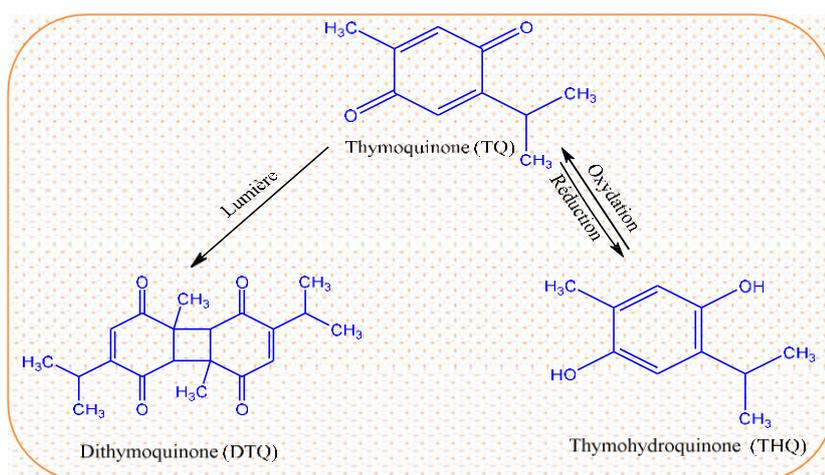


Fig.I4. Produits issus de l'oxydation et de l'effet de la lumière sur la TQ.

Un grand nombre d'études ont révélé que la thymoquinone est le principal constituant actif de l'huile de *N. sativa* ; ce constituant est responsable de la majorité des propriétés pharmacologiques.

La TQ présente un large éventail d'activités médicinales et pharmacologiques. A ce titre, elle est utilisée comme anti-inflammatoire [43], anti-oxydant [44], antihistaminique [45], antitumorale [46,47], analgésique [48], anti-Alzheimer [49], hépatoprotectrice, neuroprotectrice [50], rénoprotecteur, modulateur des protéines histones [51], insecticide, anti-ischémique [52], leishmanicide [53], effets radio protecteurs [54]. La TQ a également été testée cliniquement pour diverses affections telles que l'arthrite, le diabète, l'hypercholestérolémie, etc. et est connue pour son activité éminente contre une série de carcinomes humains, sa toxicité contre les cellules normales étant négligeable. Un certain nombre d'études ont révélé l'exploration de différentes voies moléculaires pour différents mécanismes cellulaires pour la potentialité thérapeutique de TQ dans la gestion de différents types de tumeurs métastatiques [55].

I.4. Biodisponibilité, sécurité et toxicité

La biodisponibilité correspond à la vitesse et à l'importance du passage du principe actif (médicament ou métabolite) dans la circulation générale, gagnant ainsi le site d'action. C'est le principal facteur à prendre en compte pour une bonne efficacité thérapeutique du médicament [56].

Parmi les différents paramètres physicochimiques qui affectent la biodisponibilité d'un médicament ou de sa forme galénique, la solubilité est l'un des principaux paramètres qui joue un rôle crucial dans la détermination de la biodisponibilité d'un médicament. Pour améliorer la biodisponibilité et l'efficacité de la TQ, on essaie diverses nano-formulations, à savoir les liposomes, les nanoparticules lipidiques solides (NLS), les niosomes, les transporteurs lipidiques nanostructures (TLN), les nano émulsions, etc. Lorsque le système d'administration de TQ par auto-nano émulsification a été préparé, sa biodisponibilité a été multipliée par 3,87 par rapport à la suspension de TQ [57-60].

La biodisponibilité de la TQ a été rapportée comme étant 5 fois plus élevée par la préparation NLS par rapport aux formulations conventionnelles lorsqu'elle a été testée sur des rats albinos Wistar [61]. Dans une étude in vivo réalisée sur des rats albinos Wistar, la TQ montre une biodisponibilité améliorée dans la formulation (NLS) par rapport à la suspension de 3,97 fois avec une demi-vie plasmatique accrue [62].

Les études de toxicité ont une importance capitale dans l'évaluation de la tolérance des nouveaux composés avant qu'ils ne soient testés sur l'homme. À cet égard, les effets toxiques du médicament sur les animaux de laboratoire ont été testés, puis l'effet similaire a été évalué sur les individus. La DL50 (dose létale) de TQ dépend de la voie d'administration

et du véhicule utilisé en raison de sa nature insoluble dans l'eau. Elle varie également en fonction du type de rongeur, c'est-à-dire principalement les souris et les rats. La DL50 de la TQ après administration orale chez la souris était de 870,9 mg/kg et après injection i.p. (intrapéritonéale), elle est passée à 104,7 mg/kg. La même valeur a été rapportée chez le rat, soit 794,3 mg/kg et 57,5 mg/kg après administration orale et i.p. respectivement [63-65]. Les signes de toxicité après administration orale de TQ rapportés sont la difficulté à respirer (dyspnée) et la péritonite après injection c'est-à-dire que chez le rat et la souris [66]. Cependant, il est également rapporté que l'administration à long terme de TQ seul ou de TQ-NLC provoque une toxicité hépatique mais qu'à la dose tolérable, elle n'affecte pas la fonction de l'organe. Les auteurs ont également conclu que la formation de NLS de TQ a augmenté la tolérabilité de TQ seul dans leur expérience jusqu'à 100 mg/kg [67].

I.5. Amélioration de l'hydrosolubilité et la biodisponibilité de la TQ

La Thymoquinone est connue sous la nomenclature de l'IUPAC comme 2-isopropyl-5-méthyl-1,4-benzoquinone est une dicétone monoterpène et un important composé bioactif qui constitue 18,4 % à 24 % de ces huiles essentielles avec un point d'ébullition de 230-232°C. Elle donne une odeur intense et caractéristique de poivre et se présente à l'état solide sous forme d'un composé jaune vif présentant des cristaux écailleux et dont le point de fusion est de 49-50°C. Elle possède la structure chimique présentée sur la figure et porte la formule chimique $C_{10}H_{12}O_2$ et un poids moléculaire de 164,204 g/mol. Sa solubilité dans l'eau est comprise dans l'intervalle de 549-669 mg/mL. La valeur de Log P est de 2,20, ce qui donne une indication sur la lipophilie de la TQ. En outre, elle possède une capacité de pénétrer dans la barrière hémato-encéphalique (BHE) grâce à son faible poids moléculaire. Par conséquent, la TQ pourrait convenir à des essais cliniques [68-72].

Indépendamment de ces caractéristiques, la prescription de la TQ est limitée en raison de ses caractéristiques physico-chimiques. L'hydrophobie et l'insolubilité entraînent une faible biodisponibilité et nécessitent la création d'un protocole approprié [73]. En outre, la TQ est sensible à la lumière, à la température et au pH, avec une dégradation minimale aux niveaux de pH acides [74].

Pour convenir à une formulation d'une forme galénique efficace, plusieurs travaux ont été entrepris en vue d'améliorer la biodisponibilité de la TQ. Le premier moyen consiste à formuler la TQ sous forme de nanoparticules et l'administrer par plusieurs voies notamment par injection intraveineuse [75,76]. En raison de la versatilité de ce système de transport de médicament, l'administration du médicament se fait par injections intraveineuses [77-80].

Les cyclodextrines sont des transporteurs de médicaments idéaux car elles sont non seulement hydrosolubles mais possèdent également une structure avec des nanocavités qui pourraient incorporer des composés thérapeutiques [81].

L'hydrophobie de la TQ qui affecte la biodisponibilité pose un défi pour le développement de ce composé en un médicament [82]. Les composés peu solubles comme la TQ sont mal absorbés dans le tractus gastro-intestinal et ne pénètrent pas facilement dans la circulation sanguine pour déclencher leurs actions [83].

I.6. Structure et propriétés des cyclodextrines

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques non-réducteurs de l' α -D-glucopyranose obtenues industriellement par dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) à l'aide d'une enzyme, la cyclodextrine glycosyltransférase (CGTase). Les cyclodextrines les plus courantes sont l' α -, la β - et la γ -cyclodextrine contenant respectivement 6, 7 et 8 unités D-glucopyranosiques (Fig.I5 et Fig.I6) liées en α -1,4.

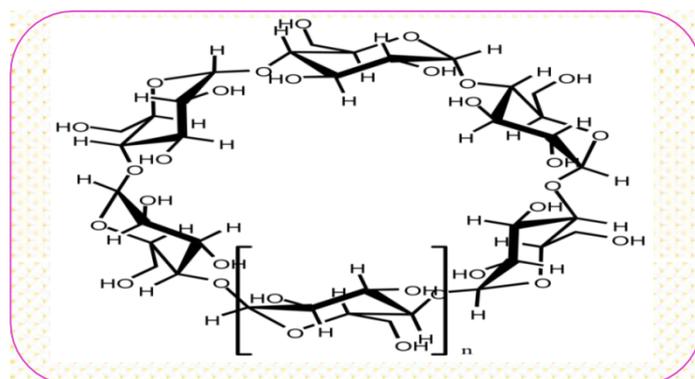


Fig. I5. Structure générale des cyclodextrines (vue de haut).

Il existe aussi des cyclodextrines plus grandes (appelées géantes) qui peuvent contenir jusqu'à 14 unités glucopyranosiques [84,85]. Pour $n=1$ α -cyclodextrine (126 atomes), $n=2$ β -cyclodextrine (147 atomes) et $n=3$ γ -cyclodextrine (168 atomes)

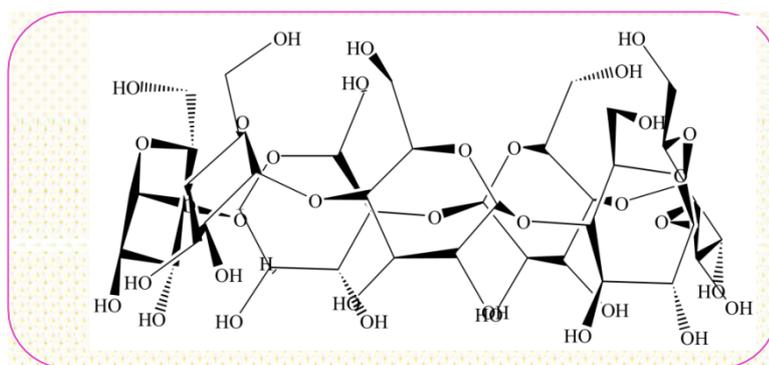


Fig.I6. Structure générale de la β -cyclodextrine (vue de face).

Les cyclodextrines possèdent une cavité d'environ 5 à 8 Å de diamètre qui leur permet d'inclure de nombreux composés organiques pour former des complexes d'inclusion à l'état solide ou en solution. De nombreuses nomenclatures différentes sont utilisées pour désigner les cyclodextrines. Ainsi, la β -cyclodextrine est appelée β -dextrine sharding, cyclomaltoheptaose, cycloheptaglucone, cycloheptaamylose, β -CD, β -CyD ou bien encore C7A. Toutes ces nomenclatures simplifient la nomenclature IUPAC qui est : 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35-heptakis (hydroxyméthyl) - 2, 4, 7, 9, 12, 14, 17, 19, 22, 24, 27, 29, 32, 34-tétradécaoxacotacyclo [31. 2. 2. 23, 6. 28, 11. 218, 21. 223, 26. 228, 31] nonatétracontane-36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49-tétradécole.

Grâce aux structures tridimensionnelles obtenues par diffraction des rayons X, la forme tronconique (Fig. I7.) des cyclodextrines a pu être déterminée, ainsi que le réseau de liaisons hydrogène interglucosidiques des hydroxyles primaires et des hydroxyles secondaires.

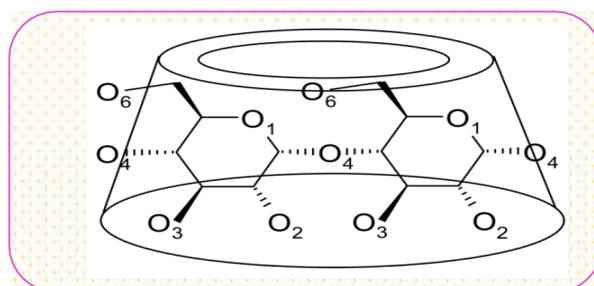


Fig.I7. Structure simplifiée montrant la forme tronconique.

La figure I8 contient la numération communément employée dans la chimie des cyclodextrines.

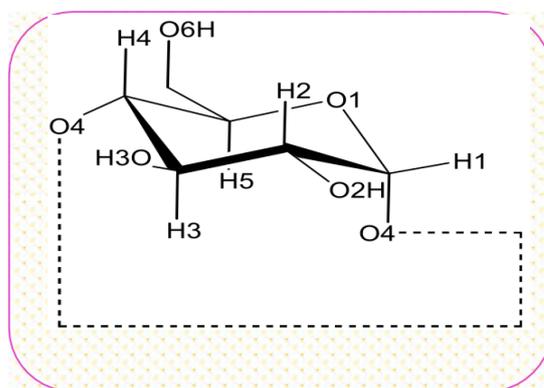


Fig.I8. Numération et conformation des unités glucopyranosiques en conformation

α -1,4 ou 4C_1 .

Sur la partie la plus large du cône se trouvent les hydroxyles secondaires (O2 et O3) et sur l'extrémité la plus étroite se trouvent les hydroxyles primaires (O6). Les oxygènes interglucosidiques (O4) sont situés sur l'équateur du cône et dirigés vers l'intérieur de la cavité. Les hydrogènes H1, H2 et H4 sont dirigés vers l'extérieur de la cavité tandis que les hydrogènes H3 et H5 sont orientés vers l'intérieur. Ces derniers sont les seuls pouvant interagir avec un substrat inclus dans la cavité.

Les cyclodextrines sont des molécules chirales ; chaque unité de glucose contient 5 atomes de carbone asymétrique. La β -cyclodextrine contient donc 35 atomes de carbone asymétriques.

A cause de la structure tronconique et de la position particulière des hydroxyles, les cyclodextrines sont amphiphiles et possèdent donc deux zones de polarité distinctes. L'extérieur de la cavité et les extrémités sont polaires : ceci est dû essentiellement aux hydroxyles et favorise ainsi la solubilisation dans des solvants très polaires. En revanche, l'intérieur de la cavité où se trouvent uniquement les oxygènes interglucosidiques, est moins polaire (polarité de type éther) et cette zone est plus hydrophobe (surface de contact avec la molécule invitée).

I.7. Formation des complexes d'inclusion

Le caractère amphiphile des cyclodextrines leur permet de solubiliser dans l'eau des molécules hydrophobes par formation de complexes d'inclusion. Un complexe d'inclusion est une association d'au moins deux molécules dont l'une, le substrat (ou « invité ») est encapsulé de façon totale ou partielle par l'autre, le récepteur (ou « hôte ») sous l'effet d'interactions faibles [86]. Aucune liaison covalente n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée et douce du complexe formé.

I.8. Conséquences de la complexation et applications

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité des CDs constitue une encapsulation moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés modifiées. Parmi ces modifications, on peut citer [87,88]: Modification de l'activité chimique de la molécule invitée, modification des propriétés physico-chimiques de la molécule invitée, stabilisation de substances sensibles à la lumière ou à l'oxygène et fixation de substances très volatiles.

II.9. Cyclodextrines modifiées

Comme il a été mentionné précédemment, en raison de sa capacité à former des complexes d'inclusion, la β -CD est un excipient important pour améliorer la solubilité et la stabilité des

molécules invitées. La β -CD a une faible solubilité dans l'eau (1,6 g/mL à 293 K), en raison d'interactions intra- et intermoléculaires par l'intermédiaire de leurs groupes hydroxyle.

D'autre part, en solution aqueuse, des dimères permanents de β -CD, même sans molécules invitées, ont été remarquées [89,90] à partir d'études de diffusion [91] et des études portant à la fois sur la structure des composés d'inclusion de cyclodextrine en solution [92] et sur leur perméabilité à travers les membranes [93]. La taille des agrégats de β -CD en solution aqueuse est de 210 nm [94].

Heureusement, des études ont montré que les dérivés de la β -CD sont capables de rompre ces associations géantes.

Les dérivés de la β -CD peuvent être obtenus par substitution de l'atome d'hydrogène ou du groupe hydroxyle tout entier par une grande variété de groupes, neutres ou ioniques tels que les groupes alkyles, hydroxyalkyles, sulfobutyles, glucosyles, acétyles, etc.

Parmi les objectifs visés lors de ces modifications, on peut citer [95]: L'amélioration de la solubilité de la CD (en particulier celle de la β -CD), l'amélioration de la capacité de complexation, la fixation d'un groupe spécifique comme dans le cas de la catalyse enzymatique et la formation de polymères de CDs,... etc.

Procéder à des modifications des CDs ne s'effectue pas sans difficultés, notamment à celle liée à la présence de nombreux groupes hydroxyle et à la cavité. En effet, les groupes hydroxyle présents aux positions 2, 3 et 6 de chaque unité glucose (Fig.II.7) entrent en compétition vis-à-vis du réactif et rendent les modifications sélectives difficiles [96]. De plus, la cavité peut interférer en complexant le réactif et diriger son activité à une place inattendue.

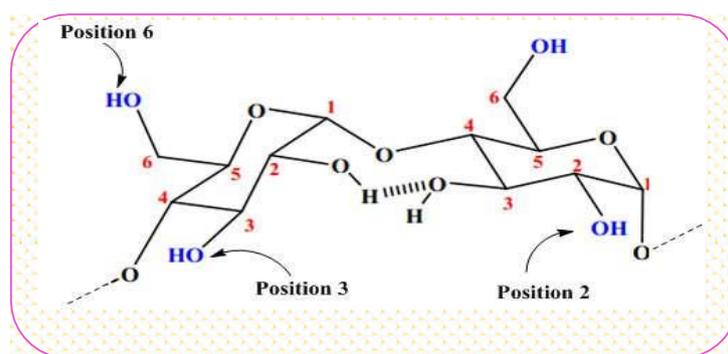


Fig.I9. Représentation des groupes hydroxyle situés aux positions 2, 3 et 6 de chaque unité glucose.

La modification sélective étant difficile et coûteuse à réaliser, les CDs commerciales sont généralement des mélanges de dérivés qui diffèrent non seulement par le nombre de substituants mais aussi par leurs positions sur le cycle. Ces dérivés ont donc souvent des

propriétés de complexation et de reconnaissance chirale différentes les uns des autres [97], ce qui peut rendre leur utilisation plus délicate et moins reproductive.

Plus de 1500 dérivés de CDs ont été décrits dans la littérature mais la plupart d'entre eux ne connaîtront aucune utilisation à grande échelle à cause des difficultés liées à leur synthèse et du coût élevé qui en résulte [98]. On peut dénombrer une centaine de dérivés commercialement disponibles, principalement utilisés en chimie analytique ou comme intermédiaire de synthèse.

En terme de quantité produite ou d'utilisation, les CDs les plus importantes sont les dérivés ayant une grande solubilité dans l'eau, en particulier [99] : Les β -CDs méthylées, Les β - et γ -CDs hydroxy propylées, Les β -CDs sulfobutylées,

I.10. L'hydroxypropyl- β -CD (HP)

L'une des macromolécules issues de la modification de la β -CD ayant fait l'objet de nombreuses études pharmacologiques [100-104] est l'hydroxypropyl- β -CD (HP β -CD). En raison de sa substitution statistique, la HP β -CD est une poudre amorphe, et aucune structure cristalline n'a pu être trouvée. Le groupement Hydroxypropyl est représenté par R dans la figure I10.

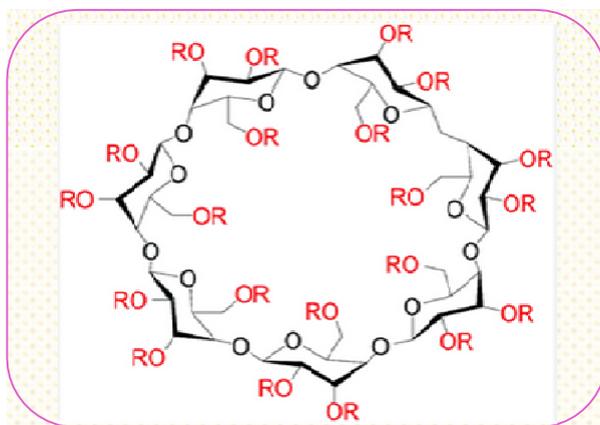


Fig.I10. Structure chimique de l'Hydroxypropyl- β -cyclodextrine avec $R = -CH_2-CHOH-CH_3$.

Pour les applications pharmaceutiques, l'Hydroxypropyl- β -cyclodextrine est l'un des représentants les plus connus des dérivés hydroxylés en raison de ses propriétés d'amorphisation, de sa grande solubilité dans l'eau (>600 mg/mL), de sa capacité à améliorer la solubilité, de son faible coût et de sa faible toxicité [105,106]. Le HP β -CD est répertorié par la Food and Drug Administration (FDA) comme ingrédient pharmaceutique inactif [107]. Divers ingrédients pharmaceutiques actifs ont été complexés avec HP β CD [108-112].

L'avantage de l'utilisation de HP β -CD a été démontré par des essais cliniques, ainsi que dans les formulations disponibles dans le commerce, telles que Sporanox R de Janssen pharmaceuticals [113].

Références

- [1] Duh,P.D., Yeh,D.B, Yeh,G.C. Extraction and identification of an antioxidative component from peanut hulls. *J.Am.Oil Chem.Soc.* 69, . (1992) :814-818.
- [2] Dajani EZ, Shawan TG, Dajani NE Overview of the preclinical pharmacological properties of *Nigella sativa* (black seeds): a complementary drug with historical and clinical significance. *J Physiol Pharmacol*, 67, (2016):801–817.
- [3] Toparslan, C., À propos de *Nigella sativa* L. Lorraine : Nancy. (2012) :p. 136.
- [4] L.D.Kapoor. *Handbook of Ayurvedic Medicinal Plants*. Taylor & Francis, (2013).
- [5] Bashar Saad, Omar Said. *Greco-Arab and Islamic Herbal Medicine: Traditional System, Ethics, Safety, Efficacy, and Regulatory Issues*. Wiley; (2011).
- [6] Nadkarni AK. *Indian Materia Medica*. Mumbai: Popular Prakashan Pvt. Ltd. (1976).
- [7] Julian Davies. These "wonder drugs" revolutionized the treatment of infectious diseases-but they cannot be taken for granted. (1999).
- [8] Burits, M. and F. Bucar, Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytother Res.* 14(5) (2000) : p. 323-8.
- [9] Al-Boukhârî, *Le Sahîh d'Al-Boukhârî (Arabe-Français)*. Maison d'Ennour: Paris.(2007) p.5688.
- [10] V. Hajhashemi, A. Ghannadi, and H. Jafarabadi, "Black cumin seed essential oil, as a potent analgesic and antiinflammatory drug," *Phytotherapy Research*, vol. 18, no. 3, pp. (2004) 195– 199.
- [11] Padhye, S., et al., From here to eternity - the secret of Pharaohs: Therapeutic potential of black cumin seeds and beyond. *Cancer Ther.* 6(b) (2008): p. 495-510.
- [12] Salem, M.L., Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *Int. Immunopharmacol*, 5(13-14) (2005) : p. 1749-70.
- [13] Plin, *Histoire Naturelle*, in *Bibliothèque Latin-Français*, C.L.F. Panckoucke, Editor, Paris. p. 235, (1832) 244-245.
- [14] Ruggio, M. and L. DeSantis-Then, Complementary and alternative medicine: longstanding legal obstacles to cutting edge treatment. *J Health Life Sci Law.* 2(4) (2009): p.

137, 139-70.

- [15] Ghedira, K. and R.L. Jeune, Huile de nigelle cultivée, *Nigella sativa* L. (Ranunculaceae). *Phytothérapie*. Vol.8. (2010) : p. 124-128.
- [16] Zaid, H., et al., Greco-arab and islamic herbal-derived anticancer modalities: from tradition to molecular mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med* (2012): p. 349040.
- [17] Abbara, A. Nigelle de Damas. (2011). Available from:
http://www.alyabbara.com/voyages_personnels/syrie/plantes/nigelle_de_Damas.html.
- [18] Dioscoride, The Herbal of Dioscorides the Greek, in *De materia medica*. (2013) p. 472.
- [19] Chamseddine, A., ed. *La Curation par la Graine Noire*, Dar al Kotob al Ilmiyah: Beyrouth, Liban . (2003).
- [20] Kokdil, G., Morphology and stem anatomy of some species of genus *Nigella* L. in Turkey. *J. Faculty of Pharmacy of Ankara*. 35(1), (2006):. p. 19-41.
- [21] Karrassou A. *La Nigelle, une panacée peu connue en Occident* [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Bourgogne; (2016).
- [22] Ibn-Qayyim, *زاد المعاد في هدي خير العباد*. Mouassassat ar-rissala. (2009)
- [23] Saidi B. *La Graine de nigelle: remède sacré ou sacré remède*. Habba Sawda. Paris: Ed. Iqra Ed. Les Quatre Sources; (2010).
- [24] Botnick I, Xue W, Bar E, Ibdah M, Schwartz A, Joel DM, et al. Distribution of Primary and Specialized Metabolites in *Nigella sativa* Seeds, a Spice with Vast Traditional and Historical Uses. *Molecules*.;17(9) (24 août 2012):10159-77
- [25] M.B.Atta, Some characteristics of nigella (*Nigella sativa* L.) seed cultivated in Egypt and its lipid profile. *Food Chem*,83, (2003) :p.63-68.
- [26] Cheikh-Rouhou, S., et al., *Nigella sativa* L.: Chemical composition and physicochemical characteristics of lipid fraction. *Food Chem* (101):.(2006) p. 673-681.140
- [27] Khoddami, A., et al., Physicochemical Characteristics of *Nigella* Seed (*Nigella sativa* L.) Oil as Affected by Different Extraction Methods. *J Am Oil Chem Soc*. 88 (2011): p. 533-540.
- [28] MM, M.H., S.M. El-Shami, and M.H. El-Mallah, Investigation of lipids profiles of *Nigella*, lupin and artichoke seed oils to be used as healthy oils. *J Oleo Sci*. 60(3) (2011): p. 99- 107.
- [29] Ramadan, M.F. and J.T. Morsel, Characterization of phospholipid composition of black cummin (*Nigella sativa* L.) seed oil. *Nahrung*. 46(4) (2002): p.240-4.
- [30] Al-Jasass, F.M. and M.S. Al-Jasser, Chemical composition and fatty acid content of

some spices and herbs under Saudi Arabia conditions. Scientific World Journal, vol 2012. (2012): p. 859892.

[31] Al-Jassir, M.S, Chemical composition and microflora of black cumin (*Nigella sativa*) seeds growing in Saudi Arabia: Food chemistry 45(4). (1992): 239-242

[32] Nargiz, C. and Otles, S. Chemical composition of *Nigella sativa* seeds. Food Chemistry. Vol 48 (1993): 259-26

[33] Babayan, V.K.; Koottungal, D. and Halaby, G.A. Proximate analysis of fatty and amino acid- composition of *Nigella sativa* seeds. J Food Sci; vol 43. (1978):1314-1316.

[34] Tyler, V. E., L. R. Brady, and J. E. Robbers. "Pharmacognosy. 9th edit." *Lea and Fabiger, Philadelphia* (1988).

[35] Ur- Rahman, A. and Malik, S, Isolation and structure determination of Nigellacine anovel alkaloid from the seed of *Nigella sativa*. Tetrahedron Letters, 26(23) (1985): 2754-2762.

[36] Hugles, D.W. and Genest, K.. Alkaloids in Miller L.p(eds.). Phytochemistry Organic Metabolites. Van Nostr and Reinhold Company. (1973): p. 118-170

[37] Scragg, A.H.. Bioreactors for mass cultivation of plant cells. In: Fowler MW and Warren GS (eds.). Plant Biotechnol. Oxford: Peragmon Press (1992).

[38] Gayon, P.R.. "Plant Phenolics". Great Britain by T. and A. constable. Ltd Edinburgh (1972).

[39] El-Faham and Sawsan, Y.. Comparative studies on chemical composition of *Nigella sativa* L seeds and its cake. J Agris Sci vol.19(7) (1994) : 2283-2289

[40] El-Dakhkhny, M. Studies on the chemical constitution of Egyptian *Nigella sativa* L. seeds. Ii1) the essential oil. Plant. Med. Vol.11 (1963): 465-470

doi: [10.1055/s-0028-1100266](https://doi.org/10.1055/s-0028-1100266)

[41] Hou, Q., Liu, L., Dong, Y., Wu, J., Du, L., Dong, H., Li, D., 2018. Effects of Thymoquinone on radiation enteritis in mice. Sci. Rep. 8 (1), 15122. 1-7.

[42] Imran, M., Rauf, A., Khan, I.A., Shahbaz, M., Qaisrani, T.B., Fatmawati, S., Abu-Izneid, T., Imran, A., Rahman, K.U., Gondal, T.A.,. Thymoquinone: A novel strategy to combat cancer: a review. Biomed. Pharmacother. Vol.106, (2018) : 390-402.

[43] Taka, E., Mendonca, P., Mazzio, E.A., Reed, S.D., Reams, R., Soliman, K.F.,. Molecular targets underlying the anti-inflammatory effects of thymoquinone in LPS activated BV-2 Cells. FASEB J. 32 (1S),(2018) 40-42.

[44] Armutcu, F., Akyol, S., Akyol, O. The interaction of glutathione and thymoquinone and their antioxidant properties. Electron. J. General Med. 15 (4). (2018) : 1-8.

- [45] Kanter, M., Coskun, O., Uysal, H., 2006. The antioxidative and antihistaminic effect of *Nigella sativa* and its major constituent, thymoquinone on ethanol-induced gastric mucosal damage. *Arch. Toxicol.* 80 (4).(2006) : 217–224
- [46] Singh, R.P., Gangadharappa, H.V., Mruthunjaya, K. *Cuminum cyminum*—A popular spice: An updated review. *Pharmaco. J.* 9 (3).(2017) : 292–301.
- [47] Singh, S.K., Mishra, M.K., Lillard, J.W., Singh, R., 2018. Thymoquinone enhanced the tumoricidal activity of NK Cells against Lung Cancer. *Am. Assoc. Immunol.* 200, 124–125
- [48] Amin, B., Hosseinzadeh, H. Black cumin (*Nigella sativa*) and its active constituent, thymoquinone: an overview on the analgesic and antiinflammatory effects. *Planta Med.* 82 (01/02), (2016): 8–16.
- [49] Cascella, M., Bimonte, S., Barbieri, A., Del Vecchio, V., Muzio, M.R., Vitale, A., Benincasa, G., Ferriello, A.B., Azzariti, A., Arra, C., Dissecting the potential roles of *nigella sativa* and its constituent thymoquinone on the prevention and on the progression of alzheimer’s disease. *Front. Aging Neurosci.* 10 (16),(2018) :1–10.
- [50] Noorbakhsh, M.-F., Hayati, F., Samarghandian, S., Shaterzadeh-Yazdi, H., Farkhondeh, T., An overview of hepatoprotective effects of thymoquinone. *Recent Pat. Food, Nut. Agri.* 9 (1), (2018): 14–22.
- [51] Rasheed, Z., Altorbag, A.A., Al-Bossier, A.S., Alnasser, N.A., Alkharraz, O.S., Altuwayjiri, K.M., Alobaid, A.S., Alsaif, A.K., Alanazi, Y.H., Alghidani, B.A., Protective potential of thymoquinone against peroxynitrite induced modifications in histone H2A: in vitro studies. *Int. J. Biol. Macromol.* 112, (2018) : 169–174.
- [52] Bouhlel, A., Mosbah, I.B., Abdallah, N.H., Ribault, C., Viel, R., Mannai, S., Corlu, A., Abdennebi, H.B., Thymoquinone prevents endoplasmic reticulum stress and mitochondria-induced apoptosis in a rat model of partial hepatic warm ischemia reperfusion. *Biomed. Pharmacother.* Vol.94. (2017) : 964–973
- [53] Mahmoudvand, H., Tavakoli, R., Sharififar, F., Minaie, K., Ezatpour, B., Jahanbakhsh, S., Sharifi, I. Leishmanicidal and cytotoxic activities of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *Pharm. Biol.* 53 (7), (2015) :1052–1057
- [54] Akyuz, M., Taysi, S., Baysal, E., Demir, E., Alkis, H., Akan, M., Binici, H., Karatas, Z.A., Radioprotective effect of thymoquinone on salivary gland of rats exposed to total cranial irradiation. *Head Neck* 39 (10). (2017) : 2027–2035
- [55] Barkat, M.A., Ahmad, J., Khan, M.A., Beg, S., Ahmad, F.J. Insights into the targeting potential of thymoquinone for therapeutic intervention against triple negative breast cancer. *Curr. Drug Targets* 19 (1), (2018): 70–80

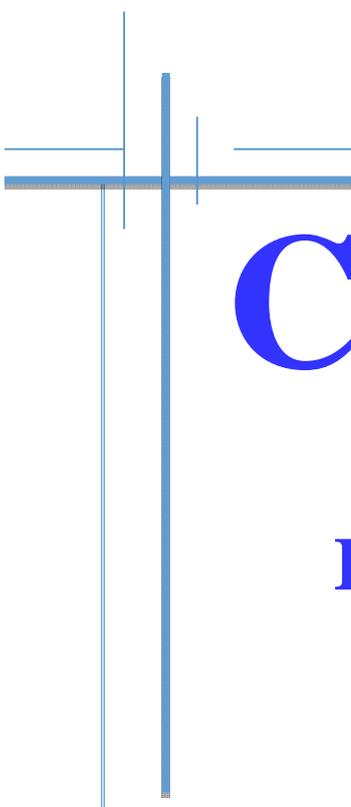
- [56] Beg, S., Swain, S., Rizwan, M., Irfanuddin, M., Shobha Malini, D. Bioavailability enhancement strategies: basics, formulation approaches and regulatory considerations. *Curr. Drug Deliv.* 8 (6), (2011) : 691–702
- [57] Tubesha, Z., Imam, M., Mahmud, R., Ismail, M. Study on the potential toxicity of a thymoquinone-rich fraction nanoemulsion in Sprague Dawley rats. *Molecules* 18 (7), (2013): 7460–7472
- [58] Surekha, R., Sumathi, T. An efficient encapsulation of thymoquinone using solid lipid nanoparticle for brain targeted drug delivery: physicochemical characterization, pharmacokinetics and bio-distribution studies. *Int. J. Pharmac. Clin. Res.* 8 (12), (2016) : 1616–1624
- [59] Goyal, S.N., Prajapati, C.P., Gore, P.R., Patil, C.R., Mahajan, U.B., Sharma, C., Talla, S.P., Ojha, S.K. Therapeutic potential and pharmaceutical development of thymoquinone: a multitargeted molecule of natural origin. *Front. Pharmacol.* 8 (656), (2017) : 1–19
- [60] Kalam, M.A., Raish, M., Ahmed, A., Alkharfy, K.M., Mohsin, K., Alshamsan, A., AlJenoobi, F.I., Al-Mohizea, A.M., Shakeel, F. Oral bioavailability enhancement and hepatoprotective effects of thymoquinone by selfnanoemulsifying drug delivery system. *Mater. Sci. Eng., C* 76. (2017): 319–329.
- [61] Singh, A., Ahmad, I., Akhter, S., Jain, G.K., Iqbal, Z., Talegaonkar, S., Ahmad, F.J., Nanocarrier based formulation of Thymoquinone improves oral delivery: stability assessment, in vitro and in vivo studies. *Colloids Surf., B* 102, (2013): 822–832
- [62] Elmowafy, M., Samy, A., Raslan, M.A., Salama, A., Said, R.A., Abdelaziz, A.E., El-Eraky, W., El Awdan, S., Viitala, T.. Enhancement of bioavailability and pharmacodynamic effects of thymoquinone via nanostructured lipid carrier (NLC) formulation. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 17 (3), (2016) :663–672
- [63] Tubesha, Z., Imam, M., Mahmud, R., Ismail, M., Study on the potential toxicity of a thymoquinone-rich fraction nanoemulsion in Sprague Dawley rats. *Molecules* 18 (7), (2013): 7460–7472
- [64] Al-Ali, A., Alkhawajah, A.A., Randhawa, M.A., Shaikh, N.A., Oral and intraperitoneal LD50 of thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, in mice and rats. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 20 (2), (2008): 25–27.
- [65] Abukhader, M.M., The effect of route of administration in thymoquinone toxicity in male and female rats. *Ind. J. Pharmaceut. Sci.* 74 (3), (2012): 195–200

- [66] Abdelwahab, S.I., Sheikh, B.Y., Taha, M.M.E., How, C.W., Abdullah, R., Yagoub, U., ElSunousi, R., Eid, E.E.,. Thymoquinone-loaded nanostructured lipid carriers: preparation, gastroprotection, in vitro toxicity, and pharmacokinetic properties after extravascular administration. *Int. J. Nanomed.* vol. 8(2013) : 2163–2172
- [67] Ong, Y.S., Yazan, L.S., Ng, W.K., Noordin, M.M., Sapuan, S., Foo, J.B., Tor, Y.S. Acute and subacute toxicity profiles of thymoquinone-loaded nanostructured lipid carrier in BALB/c mice. *Int. J. Nanomed.* 11, (2016) 5905–5915
- [68] September (2017), <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/com/pound/Thymoquinone#section>.
- [69] H. Ecevit, K. Gunduz, N. Bilgic, M. Izmirli, and B. Gogebakan, “The effect of thymoquinone on BEAS-2B cell viability and TGF- β 1 release,” *Advances in Modern Oncology Research*, vol.3,no .1,pp. (2017)15–19,.
- [70] S. Mihara and T. Shibamoto, “The role of flavor and fragrance chemicals in TRPA1 (transient receptor potential cation channel, member A1) activity associated with allergies,” *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, vol.11,no.1,(2015) p11
- [71] J. A. Arnott and S. L. Planey, “The influence of lipophilicity in drug discovery and design,” *Expert Opinion on Drug Discovery*, vol. 7, no. 10, pp (2012): 863–875.
- [72] P. C. Trippier, “Selecting good ‘drug-like’ properties to optimize small molecule blood-brain barrier penetration,” *Current Medicinal Chemistry*, vol. 23, no. 14, pp. 1392– 1407, (2016).
- [73] Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol.* vol.45(5) (2001):649-61; quiz 62-4.
- [74]. Salmani JM, Asghar S, Lv H, Zhou J. Aqueous solubility and degradation kinetics of the phytochemical anticancer thymoquinone; probing the effects of solvents, pH and light. *Molecules* vol.19(5) (2014) :5925-39.
- [75] Al-Qubaisi, M.S., Rasedee, A., Flaifel, M.H., Ahmad, S.H., Hussein-Al-Ali, S., Hussein, M.Z., Eid, E.E., Zainal, Z., Saeed, M., Ilowefah, M., 2013a. Cytotoxicity of nickel zinc ferrite nanoparticles on cancer cells of epithelial origin. *Int. J. Nanomedicine* 8, 2497.
- [76] Al-Qubaisi, M.S., Rasedee, A., Flaifel, M.H., Ahmad, S.H., Hussein-Al-Ali, S., Hussein, M.Z., Zainal, Z., Alhassan, F.H., Taufiq-Yap, Y.H., Eid, E.E.b. Induction of apoptosis in cancer cells by NiZn ferrite nanoparticles through mitochondrial cytochrome C release. *Int. J. Nanomedicine* vol.8, (2013) : 4115.
- [77] Chrastina, A., Massey, K.A., Schnitzer, J.E. Overcoming in vivo barriers to targeted nanodelivery. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* 3 (2011), 421–437.

- [78] Lindqvist, A., biovetenskap, U.u.I.f.f. Quantitative aspects of nanodelivery across the blood-brain barrier: exemplified with the opioid peptide DAMGO. Acta Universitatis Upsaliensis (2015).
- [79] Mirtič, J., Baumgartner, S., Hiorth, M. Formulation and characterization of nanodelivery system loaded with cetylpyridinium chloride for potential use in the oral cavity. J. Mirtič (2015) (COBISS.SI-ID: 3909745).
- [80] Phillips, M.A., Gran, M.L., Peppas, N.A., 2010. Targeted nanodelivery of drugs and diagnostics. Nano Today 5, 143–159
- [81] Brewster, M.E., Loftsson, T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. Adv. Drug Deliv. Rev. 59.(2007) : 645–666.
- [82] Martinovich, G., Martinovich, I., Vcherashniaya, A., Shadyro, O., Cherenkevich, S. Thymoquinone, a biologically active component of *Nigella sativa*, induces mitochondrial production of reactive oxygen species and programmed death of tumor cells. Biophysics vol61,(2016) : 963–970.
- [83] F.Odeh, S.I. Ismail, R. Abu-Dahab, I.S. Mahmoud, A.Al Bawab. Thymoquinone in liposomes: a study of loading efficiency and biological activity towards breast cancer. Drug Deliv. vol19.(2012) : 371–377.
- [84] J. Jacob, K. Geßler, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha, W. Saenger. Angew. Chem. Int. Ed. (1998), 37, 606.
- [85] W. Saenger, J. Jacob, K. Geßler, T. Steiner, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha. Chem. Rev. (199)8, 98, 1787.
- [86] J. Szejtli, in: Cyclodextrins and their Inclusion Complexes. Budapest, Hungary : Akademiai Kiado. (1982), 100-109.
- [87] A. Antonopoulos, B. Herbreteau, M. Lafosse, W. Helbert, J. Chromatogr. A. vol.1023 (2004) : 231-238.
- [88] G. Le Bas, N. Rysanek, structural Aspects of Cyclodextrins, in Cyclodextrins and their industrial use. ed. D. Duch Cne. Ed. De Sante, Paris 1987, pp. 116-124.
- [89] W. Saenger, Structural Aspects of Cyclodextrins and their Inclusion Compounds, in Inclusion Compounds, 2. ed. Atwood. J. L., J. E. D. Davies, D.D. MacNicol. Academic Press 1984, pp. 240- 243.
- [90] L.Paduano, R. Satorio, V. Vitagliano, and L. Costantino, J. Solut. Chem. 19 (1990), 31-39.
- [91] G.Le Bas and G. Tsoucardb, Mol. Cryst. Liq. Cryst. 117 (1986).

- [92] K. H. Joguhn, and J. J. Srezowski, *Nature* 278 (1979). 667-668.
- [93] A.W. Coleman, I. Nicolis, N. Keller, and J.B. Dalbiez: *J. Incl. Phenom. Mol. Recogn.* 13 (1992). 139- 143.
- [94] J.S Patil, D.V Kadam, S.C Marapur, M.V Kamalapur, Inclusion complex system; a novel technique to improve the solubility and bioavailability of poorly soluble drugs: a review. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2 (2010) 29-34.
- [95] P.S Mohanachandran, P.G Sindhumol, T.S Kiran, Enhancement of solubility and dissolution rate, An overview Muvattupuzha, Kerala, India. ISSN 0976-8157,(2010).
- [97] M.A. Silva Pires, R.A. Souza Dos Santos, and R. D.Sinisterra, Pharmaceutical composition of hydrochlorothiazide: β -CD: preparation by three different methods, physico-chemical characterization and in vivo diuretic activity evaluation. *Molecules.* 16 (2011) 4482-4499.
- [98] S.Zidane, A Maiza, H. Bouleghlem, W. Herizi, S. Dahmani, Investigation of Cyclodextrin Inclusion Compounds Using FT-IR, SEM and X-Ray Diffraction. *International Journal of Chemical Engineering and Applications.* 7(3) (2016) 182-185
- [99] M.T.Fauci, F.Melani, P.Mura, ^1H NMR and molecular modelling techniques for the investigation of the inclusion complex of econazole with cyclodextrin in the presence of malic acid. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 23 (2000) 25-31.
- [100] M.S. Al-Qubaisi, A. Rasedee, M.H. Flaifel, E.E.M. Eid, S. Hussein-Al-Ali, F.H. Alhassan, A.M. Salih, M.Z. Hussein, Z. Zainal, D. Sani, A.H. Aljumaily, M.I. Saeed, Characterization of thymoquinone/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex: application to anti-allergy properties, *Eur. J. Pharm. Sci* 133 (2019) 167–182, doi:[10.1016/j.ejps.2019.03.015](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.03.015).
- [101] J.A. Kamimura, E.H. Santos, L.E. Hill, C.L. Gomes, Antimicrobial and antioxidant activities of carvacrol microencapsulated in hydroxypropyl-beta-cyclodextrin, *LWT - Food Sci. Technol.* 57 (2014) 701–709, doi:[10.1016/J.LWT.2014.02.014](https://doi.org/10.1016/J.LWT.2014.02.014).
- [102] X. Liu, H.S. Lin, J.C. Thenmozhiyal, S.Y. Chan, P.C. Ho, Inclusion of acitretin into cyclodextrins: phase solubility, photostability, and physicochemical characterization, *J. Pharm. Sci.* 92 (2003) 2449–2457, doi:[10.1002/jps.10495](https://doi.org/10.1002/jps.10495).
- [103] Y. Kondo, H. Tokumaru, Y. Ishitsuka, T. Matsumoto, M. Taguchi, K. Motoyama, T. Higashi, H. Arima, M. Matsuo, K. Higaki, K. Ohno, T. Irie, In vitro evaluation of 2-hydroxyalkylated β -cyclodextrins as potential therapeutic agents for Niemann-Pick Type C disease, *Mol. Genet. Metab* 118 (2016) 214–219, doi:[10.1016/j.ymgme.2016.04.014](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.04.014).

- [104] P. Bhattacharya, S. Mondal, S. Basak, P. Das, A. Saha, T. Bera, In Vitro susceptibilities of wild and drug resistant *Leishmania donovani* amastigotes to piperolactam A loaded hydroxypropyl β -cyclodextrin nanoparticles, *Acta Trop.* 158 (2016) 97–106, doi:[10.1016/j.actatropica.2016.02.017](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.02.017)
- [105] L.P. Ruan, B.Y. Yu, G.M. Fu, D.N. Zhu, Improving the solubility of ampelopsin by solid dispersions and inclusion complexes, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 38 (2005) 457–464, doi:[10.1016/j.jpba.2005.01.030](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2005.01.030).
- [106] S. Gould, R.C. Scott, 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD): a toxicology review, *Food Chem. Toxicol.* 43 (2005) 1451–1459, doi:[10.1016/j.fct.2005.03.007](https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.03.007).
- [107] M. Malanga, J. Szemán, É. Fenyvesi, I. Puskás, K. Csabai, G. Gyémánt, F. Fenyvesi, L. Szenté, Back to the future”: a new look at hydroxypropyl betacyclodextrins, *J. Pharm. Sci.* 105 (2016) 2921–2931, doi:[10.1016/j.xphs.2016.04.034](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.04.034).
- [108] M.S. Al-Qubaisi, A. Rasedee, M.H. Flaifel, E.E.M. Eid, S. Hussein-Al-Ali, F.H. Alhassan, A.M. Salih, M.Z. Hussein, Z. Zainal, D. Sani, A.H. Aljumaily, M.I. Saeed, Characterization of thymoquinone/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex: application to anti-allergy properties, *Eur. J. Pharm. Sci.* 133 (2019) 167–182, doi:[10.1016/j.ejps.2019.03.015](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.03.015).
- [109] J.A. Kamimura, E.H. Santos, L.E. Hill, C.L. Gomes, Antimicrobial and antioxidant activities of carvacrol microencapsulated in hydroxypropyl-beta-cyclodextrin, *LWT - Food Sci. Technol.* 57 (2014) 701–709, doi:[10.1016/J.LWT.2014.02.014](https://doi.org/10.1016/J.LWT.2014.02.014).
- [110] X. Liu, H.S. Lin, J.C. Thenmozhiyal, S.Y. Chan, P.C. Ho, Inclusion of acitretin into cyclodextrins: phase solubility, photostability, and physicochemical characterization, *J. Pharm. Sci.* 92 (2003) 2449–2457, doi:[10.1002/jps.10495](https://doi.org/10.1002/jps.10495).
- [111] Y. Kondo, H. Tokumaru, Y. Ishitsuka, T. Matsumoto, M. Taguchi, K. Motoyama, T. Higashi, H. Arima, M. Matsuo, K. Higaki, K. Ohno, T. Irie, In vitro evaluation of 2-hydroxyalkylated β -cyclodextrins as potential therapeutic agents for Niemann-Pick Type C disease, *Mol. Genet. Metab.* 118 (2016) 214–219, doi:[10.1016/j.ymgme.2016.04.014](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.04.014).
- [112] P. Bhattacharya, S. Mondal, S. Basak, P. Das, A. Saha, T. Bera, In Vitro susceptibilities of wild and drug resistant *Leishmania donovani* amastigotes to piperolactam A loaded hydroxypropyl- β -cyclodextrin nanoparticles, *Acta Trop.* 158 (2016): 97–106, doi:[10.1016/j.actatropica.2016.02.017](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.02.017).
- [113] D. Sieber, C. Mühlenfeld, The Use of Cyclodextrins in Preparing an Oral Liquid Dosage Form of Itraconazole, *Always Solving* (2018) 4–7.



Chapitre II

Interactions non covalentes

Chapitre II

Interactions non covalentes

En chimie et en biochimie, les interactions non covalentes sont un sujet d'intérêt majeur, en particulier dans les domaines émergents de la reconnaissance moléculaire, de l'auto-assemblage et la chimie supramoléculaire. Les interactions faibles sont fondamentales dans de nombreux aspects de la biologie, l'exemple par excellence étant l'élégante double hélice d'interactions intermoléculaires faibles de l'ADN, qui résulte d'un jeu subtil d'interactions faibles.

Dans les interactions générales hôte-invité, ces interactions sont derrière la stabilité des complexes, il en serait alors important d'en donner quelques notions.

II.1. Généralités

En chimie et en biochimie, les interactions faibles sont un sujet d'intérêt majeur, notamment dans les domaines émergents de la reconnaissance moléculaire, de l'auto-assemblage, la chimie supramoléculaire et les interactions générales hôte-invité. Les interactions faibles sont fondamentales dans de nombreux aspects de la biologie, l'exemple par excellence étant la double hélice élégante des interactions intermoléculaires faibles de l'ADN, résultant d'un jeu subtil des interactions faibles.

Les interactions non covalentes de divers types, telles que la liaison hydrogène, dipôle-dipôle interactions et dispersion de London, auxquelles d'ajoutent les empilements π - π , les interactions CH/ π , les liaisons halogène et les interactions répulsives, jouent un rôle clé dans l'influence des réactivités et structures moléculaires, dans la reconnaissance moléculaire et la liaison inter et intramoléculaires, et dans la structure, la stabilité et les propriétés dynamiques des biomolécules [1-4].

Tableau III Liaisons faibles et énergies de liaisons correspondantes.

Interaction	Energie de liaison (kJ/mole)
Interaction de van der Waals	1-5
Interaction π - π	7-20
Liaison hydrogène	10-20
Interaction hydrophobe	12-15
Liaison ionique	12-20
Liaison covalente de coordination	40-120
Liaison covalente	150-1000

Les forces non covalentes sont essentielles pour déterminer la structure secondaire, tertiaire ou quaternaire des grandes molécules, et donc leur fonction macromoléculaire. Comprendre l'ampleur relative de ces différents types d'interactions est important, en particulier telles qu'elles peuvent exister dans la coexistence ou la concurrence et ce qui a fait l'objet des efforts expérimental et théorique intenses [5-14].

La stabilité de ces systèmes moléculaires repose sur l'établissement des interactions non covalentes de faible énergie qui dépendent de la géométrie et de la nature des groupements chimiques assemblés [15,16].

Ces interactions intermoléculaires forment la base des processus hautement spécifiques et jouent un rôle fondamental dans des domaines variés, avec par exemple, la fixation d'un substrat à un récepteur protéique, les réactions enzymatiques, l'association immunologique antigène-anticorps et tous les autres aspects de la communication cellulaire.

II.2. Liaisons hydrogène

La liaison hydrogène est une interaction entre deux atomes électronégatifs appelés donneur D et accepteur A, elle est donc définie par la distance entre les deux atomes qui forment la liaison covalente D-H de type σ , la longueur de l'interaction H...A et l'angle D-H...A.

L'interaction entre le groupe D-H et l'atome A est de type électrostatique. Le nuage électronique de l'hydrogène est attiré par l'atome donneur qui est relativement plus électronégatif que l'atome d'hydrogène [17,18] créant ainsi une charge partielle positive sur l'hydrogène. Cette charge positive est attirée par la charge partielle négative portée par

l'atome accepteur donnant ainsi naissance à une interaction désignée par pont hydrogène (Fig. II1).

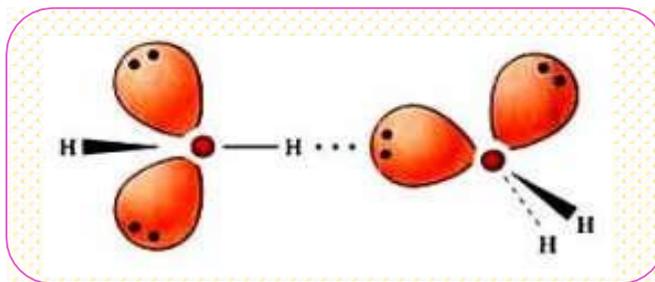


Fig.II1. Liaison hydrogène entre deux molécules d'eau.

L'interaction est toutefois suffisante pour que la distance entre l'atome d'hydrogène et l'atome accepteur soit inférieure à l'interaction de van der Waals. La plupart des molécules polaires, en particulier les molécules biologiques, peuvent donner des liaisons hydrogène et se lier entre elles ou avec d'autres molécules y compris les molécules d'eau ; qui est l'exemple idéal pour comprendre cette liaison.

On peut mentionner les remarques suivantes :

- L'atome accepteur possède une paire d'électron libre ou des électrons π polarisables qui contribuent à stabiliser la liaison hydrogène.
- L'énergie de la liaison hydrogène est maximale lorsque les trois atomes impliqués (D)-(H)...(A) sont colinéaires. Les liaisons hydrogènes habituelles sont :

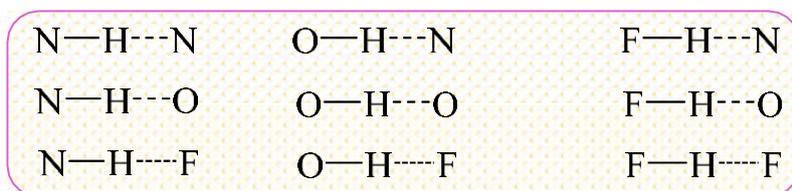


Fig.II2. Liaisons hydrogène habituelles.

Dans certains cas particuliers, le groupe C-H peut se comporter comme donneur de liaisons hydrogène. Cependant, les liaisons hydrogène impliquant ces atomes sont souvent très faibles. La liaison hydrogène a trois propriétés :

-Comme les liaisons covalentes, la liaison hydrogène est directionnelle : elle s'aligne suivant l'axe de la liaison covalente qui lui est associée. Cette propriété permet d'avoir des architectures moléculaires très bien définies comme dans la glace ou dans l'eau, ou encore dans les molécules biologiques telles que les protéines ou l'ADN où les deux brins sont liés entre eux par des liaisons hydrogène.

-Les liaisons hydrogène peuvent se tordre, se rompre ou se restaurer en fonction de la température. Cette propriété donne aux architectures moléculaires assemblées par liaisons mêmes températures. Cette souplesse et ces possibilités d'évolution sont indispensables aux molécules biologiques.

Enfin, la liaison hydrogène est capable de transférer des ions H^+ entre les molécules qu'elle lie. Cette propriété est très importante car elle est à l'origine de la réactivité des milieux aqueux. Sans elle, ceux-ci seraient inertes et la vie ne serait pas possible, car les molécules biologiques doivent en permanence réagir pour rester actives. On soupçonne que ce sont les molécules d'eau qui permettent ces transferts d'ions H^+ en établissant certaines liaisons hydrogène spécifiques, en d'autres termes qu'elles donnent le feu vert pour que des molécules telles que les protéines puissent réagir. C'est peut-être là leur rôle fondamental, et ce serait grâce à cela que la vie est née dans l'eau et s'y poursuit !

II.3. Les différents types de liaisons hydrogène

La distance entre les deux atomes électronégatifs est en rapport inverse avec le type de liaison, cette dernière est faible et tend vers l'interaction de van der Waals quand la distance est grande. La plus courte liaison hydrogène tend vers la liaison covalente.

Les liaisons hydrogène peuvent être classées dans trois catégories différentes : liaisons fortes, liaisons modérées et liaisons faibles (Tableau II2).

Tableau II2 Propriétés des liaisons hydrogène.

Liaisons	Fortes	Modérées	Faibles
Type d'interaction D-H...A	Majoritairement covalente	Majoritairement électrostatique	Electrostatique
Distances	D-H H...A	D-H < H...A	D-H << H...A
H...A (Å)	~1.2-1.5	1.5-2.2	2.2-3.2
D...A (Å)	2.2-2.5	2.5-3.2	3.2-4.0
D-H...A (°)	175-180	130-180	90-150
Energie de la liaison (kcal. mol ⁻¹).	14-40	4-15	<4
Exemples	-Dimères en phase gazeuse d'acides forts ou de bases fortes. -Pseudohydrates. -Complexes d'acide fluorhydrique.	- Acides. - Alcools. - Phénols - Hydrates. -Molécules biologiques	-Dimères en phase gazeuse d'acides faibles ou de bases faibles. - Liaisons type C-H...O/N. - Liaisons type O/N-H...π

II.3.1 Liaisons hydrogène fortes

Ces liaisons sont formées quand il y a déficience en électrons au niveau du donneur ou excès des électrons au niveau de l'accepteur.

Les liaisons hydrogène fortes sont aussi formées quand la conformation de la molécule est telle qu'elle favorise les groupes donneurs et les groupes accepteurs neutres à se lier par le biais d'un atome d'hydrogène. Elles sont connues dans ce cas sous le nom de liaisons hydrogène fortes

II.3.2 Liaisons hydrogène modérées

Les liaisons hydrogène modérées sont formées entre un donneur et un accepteur généralement neutre. L'atome donneur est relativement plus électronégatif que l'atome d'hydrogène est l'atome accepteur possède un doublet libre d'électrons. Ce sont les liaisons les plus communes en chimie et dans la nature. On les considère comme des liaisons hydrogène normales.

II.3.3 Liaisons hydrogène faibles

L'énergie des liaisons hydrogène faibles est comparable à celle de l'interaction van der Waals, on distingue cette liaison par l'électronégativité de l'atome donneur par rapport à celle de l'hydrogène engagée dans une liaison covalente avec lui comme dans C-H ou Si-H. Les meilleurs exemples pour ce type de liaisons sont celles observés dans les phases gazeuses comme dans les réactions d'addition de HF, HCl, HBr et HCN avec N₂, CO, OCS et CO₂ qui ont une énergie d'environ 3 kcal.mole⁻¹ [19].

Dans certains cas l'atome accepteur participe avec des électrons π comme dans un cycle aromatique.

II.4. Forces van der Waals

Le traitement théorique des forces interagissant entre les atomes et les molécules, connu sous le nom de van der Waals ou forces de dispersion, remonte aux années 1920. Suite à la prise en compte que des forces attractives doivent exister entre les atomes ou les molécules, des tentatives ont été faites pour fournir une compréhension de leur origine. Les premiers scientifiques ayant travaillé dessus ont dérivé les forces d'interaction entre les atomes individuels dans une vapeur, où les principales interactions se font par paires [20-22]. Mais il

s'est avéré difficile de généraliser ces résultats aux milieux condensés car il existe des interactions simultanées entre tous les atomes ou molécules. Plus tard, une approche différente a été développée [23, 24]. Des expressions ont été trouvées pour l'interaction entre les corps macroscopiques sur des distances qui étaient longues par rapport aux espacements interatomiques, et il a pu être démontré que les résultats antérieurs pour les particules dans la vapeur étaient un cas particulier de la nouvelle théorie.

Les forces de van der Waals (ou les forces intermoléculaires $F = -\frac{dE}{dr}$) correspondent à des

interactions entre molécules à courtes distances (distance allant de 3 Å à 8 Å). Ces forces ne modifient pas leurs natures et produisent, en moyenne, une force totale d'attraction responsable de la cohésion de la matière dans les milieux condensés. Selon la figure II3, à très courte distance (distance inférieure à 3 Å), ces interactions deviennent répulsives et elles empêchent les molécules de se rassembler pour atteindre des densités atteignant celles des noyaux.

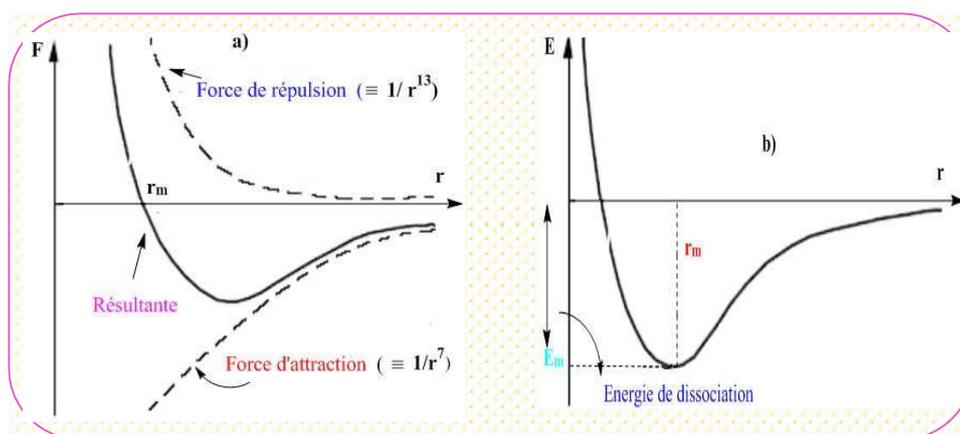


Fig.II3. Variation de a) la force intermoléculaire et de b) l'énergie potentielle en fonction de la distance intermoléculaire.

Les forces d'attraction entre dipôles n'agissent qu'à très courte distance. Ces distances sont de l'ordre de 3 à 4 diamètres moléculaires et décroissent par rapport à la distance intermoléculaire en $1/r^7$. Cependant, les molécules ne peuvent pas se rapprocher indéfiniment en raison de l'interpénétration des nuages électroniques et de la répulsion des noyaux entre eux.

Les forces de répulsion dites de Born ou de Pauli décroissent plus vite. Elles varient par rapport à la distance intermoléculaire en $1/r^{13}$ comparées aux forces d'attraction selon la figure II.9.

Les forces attractives et répulsives s'équilibrent pour une distance appelée rayon de Van der Waals. Il s'agit d'une position moyenne r_m , vu que les molécules se déplacent en permanence.

Enfin, les forces de van der Waals ont des origines diverses. Les plus intéressants avec des effets assez importants sont :

- ✓ Les forces de Keesom traitant les effets d'orientation.
- ✓ Les forces de Debye interprétant les effets d'induction.
- ✓ Les forces de London réservées aux traitements des effets de dispersion.
- ✓ Les forces de répulsion

Les forces de Keesom

Elles sont présentes dans les molécules électriquement neutres avec une dissymétrie de la répartition des charges positives et négatives sur des groupements d'atomes constituant la molécule. En présence d'un tel environnement, il apparaît un moment dipolaire (grandeur vectorielle) orienté de la charge négative (-q) vers la charge positive (+q) espacées d'une distance d. Ainsi, ce moment dipolaire, de valeur égale au produit de la charge en valeur absolue par la distance peut être permanent, induit, ou instantané. Les forces de Keesom résultant d'une interaction intermoléculaire entre dipôles permanents sont directionnelles. Ainsi, elles jouent (pour une grande part) dans l'agencement des molécules les unes par rapport aux autres. A savoir que, l'expression de l'énergie potentielle entre deux dipôles permanents respectifs μ_1 et μ_2 séparés d'une distance moyenne r est de la forme suivante :

$$U = - \frac{\mu_1^2 \mu_2^2}{3(\pi \epsilon_0)^2 K_B T r^6}$$

avec :

ϵ_0 : La permittivité absolue ou constante diélectrique du vide ($\epsilon_0 = 8,854 \cdot 10^{-12} \text{C}^2 \text{J}^{-1} \text{m}^{-1}$).

K_B : La constante de Boltzmann ($K = 1,381 \cdot 10^{-23} \text{J K}^{-1}$).

T : La température en Kelvin (K).

Les forces de Debye

Debye a eu l'idée d'ajouter aux forces de Keesom celles dûes aux dipôles induits. Ces forces résultent des interactions soit

- ✓ Entre molécule polaire et molécule apolaire

Le potentiel d'interaction dépend du moment dipolaire μ_1 de la molécule polaire ainsi que de la polarisabilité α_2 de la molécule apolaire.

$$U = - \frac{1}{r^6} \left[\frac{\mu_1^2 \alpha_2}{(4 \pi \epsilon_0 \epsilon)^2} \right]$$

- ✓ Entre deux molécules polaires

Cet effet se superpose aux interactions attractives de type Keesom. L'énergie potentielle de Debye à rajouter à celle de Keesom a pour expression :

$$U = - \frac{1}{r^6} \left[\frac{\mu_1^2 \alpha_2 + \mu_2^2 \alpha_1}{(4 \pi \epsilon_0 \epsilon)^2} \right]$$

Les forces de London

Selon London les molécules non polaires pouvaient présenter à chaque instant un moment dipolaire instantané dû aux mouvements relatifs des électrons et des noyaux. Ainsi, la molécule y crée des dipôles induits et des forces d'attractions.

Dans l'ensemble, ces interactions de nature électrostatique sont attractives. Mais à courte distance, elles sont contrebalancées par les forces répulsives.

Les forces de répulsion

Aux forces d'attraction, il faut rajouter les forces de répulsion. Ces dernières résultent du recouvrement des orbitales électroniques lorsque les molécules se rapprochent à très courtes distances. Selon le principe d'exclusion de Pauli, les électrons ne peuvent pas occuper toute la région de recouvrement. La densité électronique devient alors plus faible et les noyaux chargés positivement étant moins écrantés se repoussent mutuellement. Ces forces répulsives ont une très courte portée et une croissance extrêmement rapide lorsque les molécules se rapprochent. Souvent l'énergie de répulsion est représentée par une fonction exponentielle :

$$U_{rep} = A e^{-r/k}$$

Où : A et k sont des paramètres ajustables. En général k est de l'ordre de 0,02 nm à 0,03 nm [25]. Ces forces s'équilibrent pour des distances spécifiques de chaque atome, appelées les rayons de van der Waals.

II.5. Analyse par les surfaces de Hirshfeld

Les interactions intermoléculaires sont identifiées par l'analyse de surface de Hirshfeld. Cette approche est un outil graphique de visualisation des interactions comportant H...H, C...H, Cl...H, Cl...Cl etc...

Les surfaces moléculaires de Hirshfeld dans la structure cristalline sont construites sur la base de la distribution des électrons calculée comme la somme des densités électroniques des atomes sphériques [26,27]. Les surfaces moléculaires de Hirshfeld divisent l'espace cristallin en volumes moléculaires lisses, non chevauchants et imbriqués. À l'intérieur de la surface de Hirshfeld, la distribution des électrons due à une somme d'atomes sphériques pour la molécule (le procrystal) domine la somme correspondante sur le cristal (le pro-cristal), et la surface de Hirshfeld est définie implicitement partout où la relation quantitative des densités électroniques de la pro-molécule par rapport au pro-cristal est égale à 0,5. Comme elle dépend intimement de la géométrie moléculaire, de la position et de l'orientation des molécules voisines les plus proches et des molécules voisines plus éloignées, et la nature (étendue radiale) des types d'atomes spécifiques qui établissent des contacts étroits avec la molécule en question, la surface de Hirshfeld reflète de façon appréciable l'environnement immédiat d'une molécule au sein d'un cristal.

Pour une structure cristalline donnée et un ensemble de densités électroniques atomiques sphériques, la surface de Hirshfeld est exclusive [28] et c'est cette propriété qui implique la possibilité de mieux comprendre l'interaction intermoléculaire des cristaux moléculaires. La surface de Hirshfeld enfermant une molécule est définie par les points où la contribution à la densité électronique de la molécule d'intérêt est égale à la contribution de toutes les autres molécules.

Pour chaque point de cette isosurface, deux distances sont définies : d_e , la distance du point au noyau le plus proche externe à la surface, et d_i la distance au noyau le plus proche interne à la surface. La distance de contact normalisée (d_{norm}) basée sur d_e et d_i , et les rayons de Van der Waals (VDW) de l'atome [29,30], donnée par l'équation :

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdw}}{r_i^{vdw}} + \frac{d_e - r_e^{vdw}}{r_e^{vdw}}$$

Une valeur négative de d_{norm} montre que la somme de d_i et d_e est plus courte que la somme des rayons de van der Waals pertinents, ce qui correspond à un contact plus étroit et qui est mis en évidence en rouge dans la surface d_{norm} . La couleur blanche dénote les contacts autour de la séparation VDM ayant une valeur d_{norm} de zéro, tandis que le bleu correspond aux contacts plus longs que la somme des rayons vdw, avec des valeurs d_{norm} positives [31].

Les graphiques d'empreintes digitales sont dérivés de la surface 3D de Hirshfeld et fournissent un résumé visuel de la fréquence de chaque combinaison de d_e et d_i sur la surface d'une molécule. Ainsi, ils indiquent non seulement quelles interactions intermoléculaires sont présentes, mais fournissent également des informations sur la zone relative de la surface correspondant à chaque type d'interaction [32].

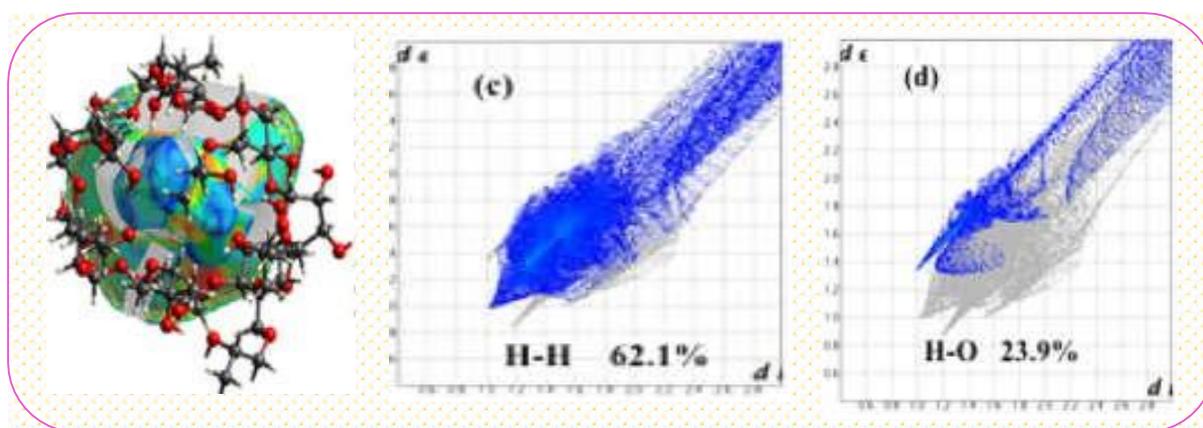


Fig.II4. Surfaces de Hirshfeld et tracés d'empreintes digitales.

Références

- [1] M. Yamakawa, I. Yamada, R. Noyori, *Angew. Chem., Int. Ed.* 40(2001) 2818.
- [2] M. Nishio, *Tetrahedron*, 61 (2005) 6923.
- [3] R. Bertani, P. Sgarbossa, A. Venzo, F. Lelj, M. Amati, G. Resnati, T. Pilati, P. Metrangolo, et G. Terraneo, *Coor. Chem. Rev.* 254(2010)677.
- [4] M. Nishio, *J. Mol. Struct.*, 2 (2012) 1018.
- [5] S. J. Grabowski, *Chem. Rev.* 111(2011) 2597.
- [6] A. C. Legon, D. J. Millen, *Chem. Soc. Rev.* 21(1992)71.
- [7] J. E. Del Bene, M. J. T. Jordan, *Int. Rev. Phys. Chem.* 18(1999)119.
- [8] G. C. Pimentel, A. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, (1960), Freeman New York, San Francisco.

- [9] P. Schuster, G. Zundel, et C. Sandorfy, *The Hydrogen Bond: Recent Developments in Theory and Experiments*, (1976), North-Holland, Amsterdam/New York.
- [10] D. A. Smith, American Chemical Society. Division of Computers in Chemistry, *Modeling The Hydrogen Bond*, (1994), American Chemical Society, Washington, DC.
- [11] M. Muraki, *Protein Pept. Lett.* 9(2002)195.
- [12] Y. Nakagawa, K. Irie, R. C. Yanagita, H. Ohigashi, et K. Tsuda, *J. Am. Chem. Soc.* 127, (2005) 5746.
- [13] K. Ramirez-Gualito, R. Alonso-Rios, B. Quiroz-Garcia, A. Rojas-Aguilar, D. Diaz, J. Jimenez-Barbero, G. Cuevas, *J. Am. Chem. Soc.* 131(2009)18129.
- [14] M. Nishio, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 13(2011) 13873.
- [15] E. V. Anslyn, D. A. Dougherty. *Modern Physical Organic Chemistry*, (2004), Sausalito, CA: University Science.
- [16] H. Lodish, A. Berk, S. L. Zipursky, P. Matsudaira, D. Baltimore, J. Darnell. *Mol Cell Biol*, 4th edition, (2000), New York: W. H. Freeman.
- [17] L. C. Pauling, *The nature of the chemical bond*. Ithaca, (1939), NY : Cornell University Press.
- [18] G. A. Jeffrey, *An introduction to hydrogen bond*, (1997), Oxford University Press, Inc.
- [19] A. C. Legon, D. J. Millen, *Chem. Rev.* 86(1993) 635-57.
- [20] W. H. Keesom, *Commun. Phys. Lab. Suppl.* (1912)24-26.
- [21] P. Debye, *Phys. Z.* 21, 22(1920) 302.
- [22] F. London, *Z. Phys. Chem. B*11, 222 (1930), *J. Chem. Phys.*, 46(1942) 305.
- [23] E. M. Lifshitz, *Sov. Phys. YETP*, 2(1956) 73.
- [24] B. V. Derjaguin, *Sci. Am.* 47 (1960)203.
- [25] G. Bram, A. Fuchs, M. Leduc, *Liaison intermoléculaire (Les forces en jeu dans la matière condensée)*, (1998), EDP Sciences.
- [26] McKinnon, J. J., A. S. Mitchell and M. A. Spackman, *Hirshfeld Surfaces: A New Tool for Visualizing and Exploring Molecular Crystals*, *Chem.–Eur. J.* 4 (1998) 2136–2141.
- [27] McKinnon, J. J., M. A. Spackman and A. S. Mitchell, *Acta Crystallogr.*, Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals, *Sect. B: Struct. Sci.*, 60 (2004) 627–668.
- [28] Kepert, C. J., *Advanced functional properties in nanoporous coordination framework materials*. *Chem. Commun.*, 7 (2006) 695–700.
- [29] H. Boulemche, B. Anak, A. Djedouani, R. Touzani, M. François, S. Fleutot, F. Rabilloud, *J. Mol. Struct.* 1178 (2019) 606–616.

- [30] A. Hasnaoui, I. Hdoufane, A. Alahyane, A. Nayad, D. Cherqaoui, M. Ait Ali, L. El Firdoussi L, *Inorganica Chim. Acta.* 501 (2020) 119276.
- [31] M. Jayendran, M. Sithambaresan, P. M. S. Begum, M. R. P. Kurup, *Polyhedron.* 158 (2019) 386–397.
- [32] R. Boubakri, C. Jelsch, F. Lefebvre, W. Kaminsky, C. Ben Nasr, K. Kaabi, *Inorganica Chim. Acta.* 502 (2020) 119289.



Chapitre III

**Méthodes de modélisation et
d'exploration des liaisons non
covalentes**

Chapitre III

Méthodes de modélisation et d'exploration des liaisons non covalentes

Dans ce chapitre nous allons explorer les méthodes utilisées dans le présent travail à savoir les méthodes de modélisation empirique, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ainsi que les outils théoriques utilisés pour la détection et l'exploration des interactions non covalentes moyennant, plus particulièrement les analyses Natural Bond Orbitals (NBO), Quantum Theory Atoms In Molecules (QTAIM) et Reduced Electron Density Gradient (RDG).

III.1. La mécanique moléculaire

Le mot « mécanique moléculaire » correspond à l'utilisation de la mécanique classique (la mécanique newtonienne) pour modéliser des systèmes moléculaires. Elle désigne actuellement une méthode de calcul qui permet : à priori, d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique.

La mécanique moléculaire (MM) est apparue en 1930 [1], mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performants. La MM est basée sur l'approximation de Born-Oppenheimer selon laquelle les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux.

La mécanique moléculaire ressemble aux modèles de type « tiges et boules ». Un calcul MM aboutit à une disposition des noyaux telle que la somme de toutes les contributions énergétiques est minimisée ; ses résultats concernant surtout la géométrie et l'énergie du système. L'idée directrice de cette méthode est d'établir, par le choix des fonctions énergétiques et des paramètres qu'elles contiennent, un modèle mathématique, le « champ de force », qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire [2].

La mécanique moléculaire a pour but de calculer l'énergie potentielle d'une molécule (ou d'un système de molécules) en fonction des coordonnées des atomes :

$$E_p = f(r_1, r_2, \dots, r_n) \quad (\text{III.1})$$

Où : r_n : représente le vecteur de la position de l'atome n.

La mécanique moléculaire considère que chaque atome constitue une particule, que l'atome est considéré comme une sphère rigide ayant un rayon et une charge déterminée et que les énergies sont calculées par des formules dérivées de la mécanique classique [4].

III.1.1 Le champ de force

L'utilisation de la mécanique moléculaire n'est pas possible dans le cas des systèmes biologiques. Les macromolécules sont représentées comme un ensemble d'atomes ponctuels dont les interactions sont décrites par un potentiel semi-empirique ou champ de force.

On appelle champ de force le modèle mathématique représentant l'énergie potentielle d'une molécule en mécanique moléculaire. Sous ce terme sont en fait regroupés deux éléments : d'une part l'expression des différentes fonctions contribuant au calcul énergétique et d'autre part les valeurs des différentes constantes paramétrant ces fonctions.

Le champ de force exprime réellement à la moyenne les interactions électroniques entre les atomes [3]. Il permet d'accéder à l'hyper-surface énergétique d'une molécule en établissant un lien entre les déformations structurales du système et son énergie potentielle. Il désigne à la fois l'équation mathématique (fonction d'énergie potentielle) et les paramètres qui la composent [4]. La fonction d'énergie potentielle définit une énergie empirique, l'énergie totale étant décomposée en une somme de termes additifs représentant chacun des interactions inter atomiques. Elle est exprimée comme une somme de contributions de plusieurs types d'interaction [5-10]. Elle peut se décomposer en termes d'interaction intramoléculaire et un terme d'interaction intermoléculaire.

Les interactions intramoléculaires ne dépendent que des coordonnées internes des molécules c'est-à-dire des liaisons, des angles de valence, et de torsions. En fait pour affiner l'expression du terme potentielle est rendre plus fidèle la description du système, des termes de couplages entre différents atomes ont été introduit. Le potentielle intramoléculaire peut s'écrire de façon générale :

$$V_{\text{intramoléculaire}} = \sum_{\text{liaison}} V_{\text{elongation}} + \sum_{\text{angle}} V_{\text{déformation}} + \sum_{\text{diegres}} V_{\text{torsion}} \quad (\text{III.2})$$

Les interactions non liées concernent les atomes qui appartiennent à des molécules différentes (intermoléculaires) ou qui sont liés par plus de trois liaisons covalentes. Les

interactions sont décrites par deux termes : un terme appelé le terme de van Der Waals et un terme électrostatique.

$$V_{\text{intermoleculaire}} = \sum_{\text{atomes non-liés}} V_{\text{van der Waals}} + \sum_{\text{atomes non-liés}} V_{\text{électrostatiques}} \quad (\text{III.3})$$

III.1.2 Energie liée des interactions entre les atomes

Les déformations des liaisons et des angles sont représentées par un oscillateur harmonique avec une sommation sur toutes les liaisons covalentes ou sur tous les angles entre atomes liés par liaisons "covalentes"

Energie de liaison (énergie d'élongation) :

L'énergie de liaison E_{liaison} correspond à l'énergie potentielle de déformation des liaisons covalentes. Cette énergie est représentée par un potentiel harmonique (approximation justifiée par le fait qu'à température ambiante les longueurs de liaison fluctuent faiblement autour de leur position d'équilibre). k_l représente la constante de force associée à la liaison, l est la longueur de la liaison à l'instant calculé et l_0 est sa longueur de référence.

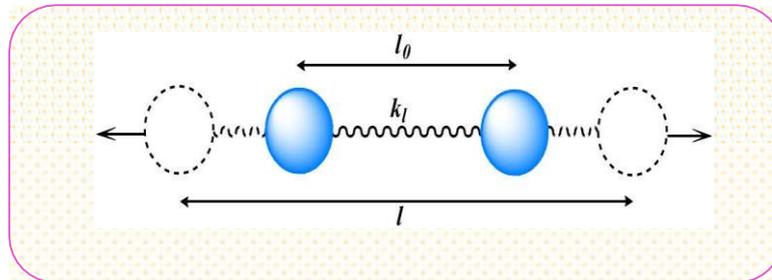


Fig. III1. Représentation d'élongation de liaison entre deux atomes.

$$E_{\text{liaison}} = \sum k_l (l - l_0)^2 \quad (\text{III.4})$$

où k_l : représente la constante de force (kcal/mol.Å) ;

l_0 : est la valeur de liaison à l'équilibre ;

l : représente la longueur de liaison instantanée.

Energie de l'angle (énergie de déformation) : L'énergie de l'angle E_{angles} représente l'énergie de déformation des angles de valence. Ce terme prend également une forme quadratique, θ_0 représentant la valeur de référence de l'angle θ et k_θ la constante de force qui lui est associée.

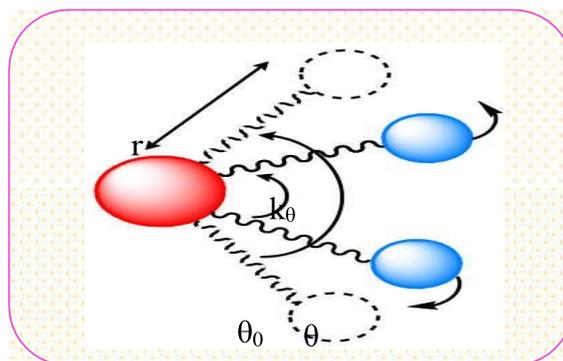


Fig. III2. Représentation de déformation des angles.

$$E_{\text{angle}} = \sum k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad (\text{III.5})$$

Où k_{θ} : représente la constante de force associée (kcal/mol.Å) ;

θ_0 : est la valeur de l'angle à l'équilibre ;

θ : représente l'angle instantanée.

Energie de dièdre (énergie de torsion) : Le terme énergétique de déformation des dièdres φ concerne trois liaisons et donc quatre atomes A, B, C et D consécutifs. L'angle dièdre correspond à l'angle entre les liaisons AB et CD, donc à la rotation autour de la liaison BC. Ce terme contribue à la barrière d'énergie lors de la rotation d'une liaison.

$$E_{\text{dièdres}} = \sum \sum_n V_n (1 + \cos(n\varphi - \gamma)) \quad (\text{III.6})$$

où V_n : représente la valeur de la barrière de rotation d'ordre n (kcal/mol), γ : est la phase (°)

et φ : la valeur instantanée du dièdre(°).

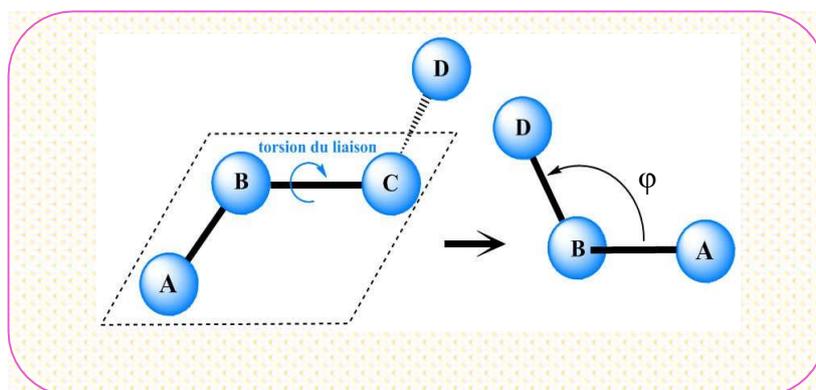


Fig. III3. Représentation de déformation des dièdres.

III.1.3 Energie non liée des interactions entre les atomes

Les interactions non liées concernent les atomes qui appartiennent à des molécules différentes ou qui sont liés par plus de trois liaisons covalentes. Les interactions sont décrites par deux termes : un terme de Lennard-Jones, aussi appelé terme de Van der Waals et un terme électrostatique.

L'énergie d'interaction de van der Waals : Les interactions de Van der Waals sont représentées par un potentiel en puissance 6 et 12 dont l'expression est la suivante :

$$E_{\text{vdw}} = \sum_{i < j} \left[-2\varepsilon_{ij} \left(\frac{R_{ij}^*}{R_{ij}} \right)^6 + \varepsilon_{ij} \left(\frac{R_{ij}^*}{R_{ij}} \right)^{12} \right] \quad (\text{III.7})$$

où R_{ij}^* et R_{ij} sont les paramètres de Lennard-Jones pour les interactions entre les atomes i et j ;

ε_{ij} : représente la profondeur du puits de Van der Waals à la distance R_{ij}^* ;

R_{ij}^6 : représente la dispersion attractive de London entre deux atomes ;

R_{ij}^{12} : la répulsion due à l'exclusion de Pauli.

L'énergie d'interaction électrostatique : L'énergie électrostatique est donnée par :

$$E_{\text{elec}} = \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{R_{ij}} \quad (\text{III.8})$$

Où q_i et q_j sont les charges partielles des atomes i et j .

III.2. Fondement de la DFT moderne

La théorie fonctionnelle de la densité (DFT) a révolutionné le rôle de la théorie en fournissant des prévisions précises des premiers principes des propriétés critiques pour les applications en physique, chimie, biologie et en science des matériaux. Malgré des succès spectaculaires, il subsiste de graves lacunes dans la description, par exemple, des interactions faibles (dispersion de London) qui sont si importantes pour la liaison des molécules de médicaments aux protéines, et les hauteurs des barrières de réaction qui sont si importantes pour la compréhension des réactions chimiques.

La théorie fonctionnelle de la densité (DFT) est devenue la principale méthode de calculer les structures et les propriétés électroniques à partir des principes de base. Son fondement est basé sur les théorèmes de Hohenberg-Kohn, qui ont prouvé l'existence d'une

correspondance biunivoque entre la densité électronique d'un système à l'état fondamental ρ_0 à plusieurs corps et son énergie totale. En pratique, la DFT est le plus souvent appliquée dans le cadre du schéma Kohn-Sham (KS), où une fonctionnelle d'échange-corrélation approximative doit être choisie. Par conséquent, le succès d'un calcul de la DFT dépend essentiellement de la qualité de la fonctionnelle d'échange-corrélation.

III.2.1 Fonction d'onde en fonction de la densité

L'objectif ultime de la plupart des applications de la chimie quantique est de résoudre l'équation de Schrödinger indépendante du temps et non relativiste [11,12]

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}_1, \sigma_1, \dots, \vec{r}_N, \sigma_N) = E\Psi(\vec{r}_1, \sigma_1, \dots, \vec{r}_N, \sigma_N) \quad (\text{III.9})$$

où \hat{H} est l'opérateur de Hamilton pour un système moléculaire composé de N électrons en présence d'un potentiel externe $v_{\text{ext}}(\vec{r})$.

$$\begin{aligned} \hat{H} &= -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N v_{\text{ext}}(\vec{r}_i) + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \\ &= \hat{T} + \hat{V}_{\text{ext}} + \hat{V}_{ee} \end{aligned} \quad (\text{III.10})$$

Le premier terme à droite décrit l'opérateur cinétique \hat{T} , où l'opérateur Laplacien ∇_i^2 est défini comme une somme d'opérateurs différentiels de second- ordre (en coordonnées cartésiennes).

$$\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \quad (\text{III.11})$$

Le dernier terme de l'équation (2) décrit la répulsion électron-électron V_{ee} qui s'élève sur toutes les paires distinctes d'électrons différents. Le potentiel externe $v_{\text{ext}}(\vec{r})$ provient généralement de l'interaction électrostatique entre les électrons et les noyaux, où $\{Z_\alpha, \vec{R}_\alpha\}$ indiquent respectivement les charges nucléaires et leurs coordonnées spatiales.

$$v_{\text{ext}}(\vec{r}) = - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{r}|} \quad (\text{III.12})$$

représente la fonction d'onde du système, qui dépend des $3N$ coordonnées $\Psi(\vec{r}_1, \sigma_1, \dots, \vec{r}_N, \sigma_N)$ spatiales $\{\vec{r}_i\}$ et les N coordonnées de spin $\{\sigma_i\}$ des électrons. La fonction d'onde Ψ contient toutes les informations qui peuvent être connues pour le système quantique qui nous intéresse. Néanmoins, comme les électrons sont interconnectés par $v_{\text{ext}}(\vec{r})$ il est très difficile de trouver une bonne approximation de la solution de l'équation pour $N>1$ [13,14].

La densité électronique est donnée par la relation :

$$\rho(\vec{r}) = N \int \dots \int |\Psi(\vec{r}_1\sigma_1, \dots, \vec{r}_N\sigma_N)|^2 d\vec{r}_2 \dots d\vec{r}_N d\sigma_1 \dots d\sigma_N \quad (\text{III.13})$$

Elle détermine la probabilité de trouver l'un des électrons N dans l'élément du volume $d\vec{r}$ mais avec un spin arbitraire alors que les autres électrons N - 1 ont des positions arbitraires et des spins dans l'état représenté par ψ . Comme ψ est normalisée, il est clair, à partir de l'équation (5) on a :

$$\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N \quad (\text{III.14})$$

Contrairement à la fonction d'onde, la densité électronique ne dépend que de trois coordonnées spatiales, et il s'agit d'une quantité observable qui peut être mesurée expérimentalement par exemple, par la diffraction des rayons-X. Si, au lieu de la fonction d'onde compliquée ψ de N électrons, la densité électronique ρ pourrait être utilisée comme variable de base, une telle approche serait plus attrayante physiquement et plus efficace sur le plan de la modélisation moléculaire.

III.2.2 Théorèmes de Hohenberg - Kohn

Les théorèmes de Hohenberg-Kohn mettent la théorie fonctionnelle moderne de la densité (DFT) sur une base physique solide [15,16]. Le premier théorème de Hohenberg-Kohn est souvent cité comme "preuve d'existence», qui indique le potentiel externe $v_{\text{ext}}(\mathbf{r})$ une fonctionnelle unique de $\rho(\mathbf{r})$; puisque, à son tour, $v_{\text{ext}}(\mathbf{r})$ fixe \hat{H} nous voyons que l'état fondamental des nombreuses particules est une fonctionnelle unique $\rho(\mathbf{r})$ [15]. L'existence d'une correspondance biunivoque entre la densité électronique d'un système à l'état fondamental ρ_0 à plusieurs corps et son Hamiltonien \hat{H} ont prouvé de manière équivalente qu'il existe une énergie fonctionnelle en termes de densité, à savoir $E[\rho]$:

A ce stade, il est instructif de séparer l'expression énergétique de $E[\rho]$ en ses composantes, comme l'énergie potentielle externe $V_x[\rho]$, en termes des attractions noyaux-électrons, est facilement exprimée comme une fonctionnelle de ρ .

$$E[\rho] = F_{\text{HK}}[\rho] + V_{\text{ext}}[\rho] = F_{\text{HK}}[\rho] + \int \rho(\vec{r}) v_{\text{ext}}(\vec{r}) d\vec{r} \quad (\text{III.15})$$

$F_{HK}[\rho]$ est connue sous le nom de la fonctionnelle de Hohenberg-Kohn, qui se compose de l'énergie cinétique fonctionnelle $T[\rho]$ pour l'électron, et la fonctionnelle d'énergie de répulsion électron-électron $V_{ee}[\rho]$:

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (\text{III.16})$$

Comme l'énergie classique de Coulomb $J[\rho]$ parmi les électrons est la principale contribution de $V_{ee}[\rho]$, et son expression en tant que fonctionnelle de ρ est connue, il est également instructif de séparer $J[\rho]$ de sa contrepartie homologue non-classique $E_{ncl}[\rho] = V_{ee}[\rho] - J[\rho]$.

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}' - \vec{r}|} d(\vec{r})d(\vec{r}') \quad (\text{III.17})$$

C'est pourquoi l'expression de l'énergie pour $F_{HK}[\rho]$, se résume comme :

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + J[\rho] + E_{ncl}[\rho] \quad (\text{III.18})$$

Comme chaque électron est identique, $F_{HK}[\rho]$ est une fonctionnelle universelle, dont la forme est indépendante d'un système moléculaire particulier (c'est-à-dire indépendant des charges et des positions des noyaux).

Le deuxième théorème de Hohenberg-Kohn est le principe variationnel en termes de densité. Il nous indique que fonctionnelle $E[\rho]$ atteint sa valeur minimale par rapport à toutes les densités permises (c'est-à-dire que l'équation 6 est respectée), si et seulement si la densité d'entrée est la densité réelle de l'état fondamental.

$$E[\rho_0] = \min_{\rho \rightarrow N} E[\rho] \quad (\text{III.19})$$

Cette variation contraignante de la densité équivaut à la résolution du problème de l'équation d'Euler (13)

$$\delta \left[E[\rho] - \mu \int \rho(\vec{r}) d\vec{r} \right] = 0 \quad (\text{III.20})$$

$$\mu = v_{ext}(\vec{r}) + \frac{\delta F_{HK}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (\text{III.21})$$

Ainsi, le potentiel chimique électronique apparaît comme un multiplicateur de Lagrange μ dans la DFT.

Les théorèmes de Hohenberg-Kohn sont les fondements de la DFT moderne, qui permettent d'explorer la cartographie unique entre la densité de l'état fondamental $\rho_0(\mathbf{r})$ et l'énergie de l'état fondamental $E[\rho_0]$. Ils ne donnent toutefois aucune indication sur la manière dont $F_{\text{HK}}[\rho]$ devrait être construite pour un usage pratique. En fait, $T[\rho]$ est une contribution majeure de $F_{\text{HK}}[\rho]$. Même une erreur de 1 % dans l'énergie cinétique empêchera la DFT d'être utilisée comme outil de prévision quantitative [13, 17, 18].

III.2.3 Schémas de Kohn-Sham

Le schéma de Kohn-Sham (KS) [12-14, 19] permet d'approcher la majeure partie de l'énergie cinétique avec une bonne précision. C'est pourtant le cas, en utilisant une représentation orbitalaire. On suppose que, pour toute interaction, il existe un potentiel particulaire unique local $v_s(\mathbf{r})$ correspondant à un système fictif (fermion non en interaction), $\rho_0(\mathbf{r})$. Un tel système est défini par l'Hamiltonian :

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^N \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(\vec{r}_i) \right) \quad (\text{III.22})$$

Ayant une solution exacte de la fonction d'onde représenté par le déterminant simple de Slater construit à partir des N orbitales les plus basses des équations à un électron

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + v_s(\vec{r}) \right) \phi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i \phi_i(\vec{r}) \quad (15)$$

Pour ce système l'énergie cinétique et la densité électronique sont données par

$$T_s[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \int \phi_i^*(\vec{r}) \nabla^2 \phi_i(\vec{r}) d\vec{r} \quad (\text{III.23})$$

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N |\phi_i(\vec{r})|^2 \quad (\text{III.24})$$

et son énergie totale est donnée par

$$E_s[\rho] = T_s[\rho] + \int v_s(\vec{r}) \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad (\text{III.25})$$

L'équation correspondante d'Euler-Lagrange est

$$\mu = v_s(\vec{r}) + \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (\text{III.26})$$

La quantité $T_s[\rho]$, bien que n'étant pas l'énergie cinétique exacte $T[\rho]$, est bien définie en utilisant les orbitales $\{\Phi_i\}$. Il s'agit d'une fonctionnelle de densité, car les KS orbitales sont des fonctionnelles implicites de la densité. T_s est la principale contribution de $T[\rho]$. Sa description correcte est la clé du succès de KS-DFT. Néanmoins, il faut remarquer qu'en réintroduisant la fonction d'onde, le potentiel total de la DFT, qui ne comporte que trois variables indépendantes de la taille du système, ne pourrait plus être réalisé.

Maintenant $F_{\text{HK}}[\rho]$ de l'équation (10) peut être reformulée comme suit

$$F_{\text{HK}}[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{\text{xc}}[\rho] \quad (\text{III.27})$$

et l'équation correspondante d'Euler-Lagrange devient

$$\mu = v_{\text{ext}}(\vec{r}) + \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} + \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} + \frac{\delta E_{\text{xc}}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (\text{III.28})$$

Ici $E_{\text{xc}}[\rho]$ est la fonctionnelle dite d'échange-corrélation (xc), qui couvre la partie résiduelle de l'énergie cinétique réelle ($T_c = T - T_s$) et la partie de l'interaction électrostatique non classique des électrons ($E_{\text{ncl}} = V_{\text{ee}} - J$)

$$E_{\text{xc}}[\rho] = (T[\rho] - T_s[\rho]) + (V_{\text{ee}}[\rho] - J[\rho]) \quad (\text{III.29})$$

La fonctionnelle inexacte xc est inconnue pour laquelle la construction devrait être relativement "facile" par rapport à la construction directe de $F_{\text{HK}}[\rho]$, puisque la première est mineure alors que la seconde est majeure contribution dans la fonctionnelle de l'énergie totale $E[\rho]$.

Rappelons que le système KS commence par supposer l'existence de $v_s(\mathbf{r})$, qui reste à déterminer. En exigeant que le potentiel chimique du système non interactif (équation 19) soit égal à celui du système réel (équation 21), $v_s(\mathbf{r})$ peut être obtenu en tant que

$$v_s(\vec{r}) = v_{\text{ext}}(\vec{r}) + v_J(\vec{r}) + v_{\text{xc}}(\vec{r}) \quad (\text{III.30})$$

où le potentiel externe est donné par l'équation (4) et les potentiels de Coulomb et xc sont donnés par

$$v_J(\vec{r}) = \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} = \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}' - \vec{r}|} d\vec{r}' \quad (\text{III.31})$$

$$v_{\text{xc}}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{\text{xc}}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (\text{III.32})$$

A noter que $v_s(r)$ dépend de ρ , via les équations (23-25), l'équation KS (15) doit être résolue de manière itérative. En outre, on ne connaît pas la fonctionnelle exacte x_c , de sorte que le potentiel x_c exact, défini dans l'équation (25), est inconnu. Certaines valeurs approximatives de $E_{xc}[\rho]$ doivent être utilisées dans la pratique. Ainsi, la recherche des fonctionnelles plus précises et des approximations plus fiables, est la clé de l'issue pour le développement de la théorie de la fonctionnelle de la densité.

III.3. Approximations pour les fonctionnelles d'échange communes

Dans la partie ci-dessus, nous avons reporté que le schéma de Kohn-Sham permet de séparer $E_{xc}[\rho]$ de $F_{HK}[\rho]$. Il reste donc important de trouver une forme précise de $E_{xc}[\rho]$, qui représente le dernier obstacle pour la détermination de la densité de l'état fondamental.

Diverses approximations des fonctionnelles de la densité (DFA) de l'énergie x_c ont été développées au cours ces dernières décennies [20-67]. Elles ont été proposées avec des philosophies différentes. Les fonctionnelles peuvent être classées en deux catégories : non empiriques et empiriques. Les premières ont été formulées uniquement en satisfaisant à certaines règles physiques [20-27, 32-34, 42, 43] alors que les dernières sont faites par ajustement des résultats connus des études atomiques ou des propriétés moléculaires [36, 37, 44, 49, 50, 56-59]. En pratique, la plupart des fonctionnalités connues semblent être développées par une combinaison des deux approches c'est-à-dire une forme physiquement motivée avec quelques paramètres optimisés pour de meilleures performances numériques (par exemple [30, 31, 39, 40, 44-46, 61, 65]).

Perdew a proposé un schéma utile pour catégoriser les fonctionnelles existantes, qui indique également la direction à suivre pour le développement fonctionnel futur. Ce schéma est connu sous le nom d'échelle de Jacob (Fig.III.4)

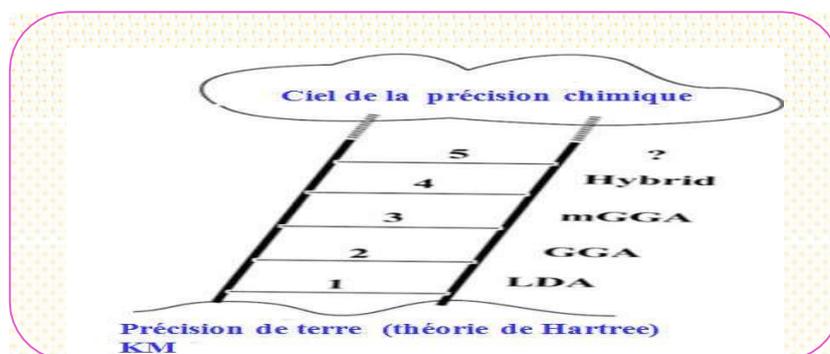


Fig.III.4. Echelle de Jacob des méthodes approximatives de Ladder.

où les fonctionnelles sont regroupées selon leur complexité sur les échelons de l'échelle, à partir de l'approximation de Hartree sur la "terre" du "ciel de la précision chimique" [68, 69]. Nous allons maintenant discuter brièvement les quatre premiers échelons de cette échelle afin de présenter quelques indications de base.

III.3.1 Les fonctionnelles du premier échelon (LDA)

L'approximation de la densité locale (LDA [20-27]) est le fondement de la plupart des DFA, représentant le premier échelon de l'échelle de Jacob. Dans cette approche, le véritable système hétérogène est divisé en volumes infinitésimaux. Dans chacun des volumes, la densité électronique est considérée comme constante. L'énergie xc pour la densité dans chaque volume est alors supposée être équivalente à l'énergie xc obtenue à partir d'un gaz d'électrons uniforme pour cette densité. Ainsi, l'énergie totale xc du système peut s'écrire comme

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}^{LDA}([\rho]; \vec{r}) d\vec{r} \quad (\text{III.33})$$

où E_{xc}^{LDA} est l'énergie xc par particule.

Il est d'usage qu'on décompose $E_{xc}^{LDA}[\rho]$ en ses composantes d'échange et de corrélation

$$E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho] \quad (\text{III.34})$$

Pour LDA, l'expression analytique pour l'énergie d'échange est connue par Bloch et Dirac [23,24]

$$E_x^{LDA}[\rho] = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \int \rho(\vec{r})^{4/3} d\vec{r} \quad (\text{III.35})$$

$$E_x^{LDA} = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \rho(\vec{r})^{4/3} \quad (\text{III.36})$$

III.3.2 Les fonctionnelles du deuxième échelon (GGA)

LDA est mieux adaptée pour décrire des systèmes étendus, tels que les métaux, où l'approximation du gaz uniforme d'électrons est la plus valable. Pour tenir compte de l'augmentation rapide de la densité électronique de nombreux autres systèmes comme les atomes et les molécules, des améliorations apportées à la LDA doivent rendre les énergies xc dépendantes non seulement de la densité électronique mais aussi des grandeurs dérivées de la densité.

Les fonctionnelles du deuxième échelon sont basées sur l'approximation du gradient généralisé (GGA) [28-33], où la dérivée première de la densité est également incluse comme variable.

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}^{GGA}([\rho, |\nabla\rho|]; \vec{r}) d\vec{r} \quad (\text{III.37})$$

de manière similaire, la fonctionnelle xc de GGA est considérée capable de se séparer, et la fonctionnelle d'échange GGA prend la forme générale

$$\varepsilon_x^{GGA}(\rho, |\nabla\rho|) = \varepsilon_x^{\text{LDA}} \cdot F(s) \quad (\text{III.38})$$

où $F(s)$ est un facteur d'amélioration et s est le gradient réduit sans dimension défini comme

$$s = \frac{|\nabla\rho|}{(24\pi^2)^{\frac{1}{3}} \rho^{\frac{4}{3}}} \quad (\text{III.39})$$

III.3.3 Les fonctionnelles du troisième échelon (méta-GGA)

Les fonctionnelles du troisième échelon sont surnommées les méta-GGA [41-44], qui sont logiquement des extensions des fonctionnelles GGA où les fonctionnelles xc dépendent davantage du Laplacien $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$, la dérivée du second ordre de la densité électronique.

$$E_{xc}^{\text{meta-GGA}}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}^{\text{meta-GGA}}([\rho, |\nabla\rho|, \nabla^2\rho, \tau]; \vec{r}) d\vec{r} \quad (\text{III.40})$$

Plus fréquemment, les méta-GGA incluent τ comme un ingrédient additionnel, qui est la densité de l'énergie cinétique orbitalaire :

$$\tau_{\sigma}(\vec{r}) = \frac{1}{2} \sum_i^{\text{occ}} |\nabla\phi_{i\sigma}(\vec{r})|^2 \quad (\text{III.41})$$

III.3.4 Les fonctionnelles du quatrième échelon (hybrides)

Comme le montrent les équations précédentes la fonctionnelle xc est définie comme une intégrale sur r d'une fonction de r qui représente une densité d'énergie. LDA correspond à une "fonctionnelle de la densité locale", où la densité d'énergie à r est déterminée uniquement par la densité électronique à r . GGA est une "fonctionnelle de la densité semi-locale" dans le sens que la densité d'énergie à r est déterminée par la densité d'électrons dans

un voisinage infinitésimal de r . Comme la densité d'énergie à r qui utilise la densité de l'énergie cinétique est calculée à partir de la densité et des orbitales dans un environnement infinitésimal de r , une méta-GGA est également une "fonctionnelle semi-locale de la densité et des orbitales". Un aperçu de la théorie fonctionnelle moderne de la densité – orbitales, telle(semi-)localité est à l'origine d'une grande partie de la commodité dans les calculs en DFT. Toutefois, ces fonctionnelles sont les mieux adaptées pour la description des variations lentes de la densité. Pour une meilleure description d'un système fini, il existe une demande pour certaines composantes non locales.

Avec les orbitales KS disponibles, l'énergie d'échange peut être explicitement écrite comme

$$E_x^{\text{HF}} = -\frac{1}{2} \sum_{ij}^{\text{occ}} \iint \frac{\phi_j^*(\vec{r}') \phi_i^*(\vec{r}) \phi_j(\vec{r}) \phi_i(\vec{r}')}{|\vec{r}' - \vec{r}|} d\vec{r}' d\vec{r} \quad (\text{III.42})$$

L'exposant HF reconnaît le fait qu'il partage la même forme que dans la théorie de Hartree-Fock (HF), qui utilise cependant les orbitales HF. E_x^{HF} est non locale qui dépend des deux variables spatiales (r, r').

Il serait raisonnable de s'attendre à ce que de bons résultats soient obtenus si les fonctionnelles d'échange approximatif (semi-)local ont été remplacées par cette équation exacte de l'énergie d'échange

$$E_{xc}^{\text{DFA}} = E_x^{\text{HF}} + E_c^{\text{DFA}} \quad (\text{III.43})$$

Par opposition à E_x^{HF} , la fonctionnelle d'échange local ou semi-local E_x^{DFA} a été présentée pour incorporer une mimique de "corrélacion statique". ($E_x^{\text{DFA}} = E_x^{\text{HF}} + E_c^{\text{Sta}}$), tandis que l'approximation correspondante pour les modèles de la corrélacion de l'énergie 'corrélacion dynamique' ($E_c^{\text{DFA}} \approx E_c^{\text{Dyn}}$)

$$E_{xc}^{\text{DFA}} = E_x^{\text{DFA}} + E_c^{\text{DFA}} \approx E_x^{\text{HF}} + E_c^{\text{Sta}} + E_c^{\text{Dyn}} \quad (\text{III.44})$$

Le choix le plus simple est une combinaison linéaire, donnant naissance à une nouvelle classe de fonctionnelles xc appelées fonctionnelles xc hybrides

$$E_{xc}^{\text{hyb}} = a_0 E_x^{\text{HF}} + (1 - a_0) E_x^{\text{DFA}} + E_c^{\text{DFA}} \quad (\text{III.45})$$

III.4 Classification des fonctionnelles d'échange

Plusieurs manières de classification des fonctionnelles de corrélacion d'échange. La plus répandue est la suivante :

- Approximations du gradient généralisé hybride GGA (B3LYP, B3LYP-GD3BJ),
- GGA double- hybride (B2PLYP, B2PLYP-D3),
- GGA avec correction de longue portée (CAM-B3LYP),
- Méta-GGA (M06-L),
- GGA méta hybride globale (M06, M06-2X),
- Approximations du gradient non séparable NGA
- Méta NGA

La B3LYP [68-70] est une fonctionnelle hybride considérée comme étant la plus populaire en chimie quantique. Elle est formée par combinaison de LYP GGA pour la corrélation, et de la fonctionnelle hybride à trois paramètres B3 pour l'échange.

$$E_{\text{B3LYP}}^{\text{XC}} = E_{\text{LDA}}^{\text{XC}} + a_0 (E_{\text{X}}^{\text{HF}} - E_{\text{X}}^{\text{LDA}}) + a_{\text{X}} (E_{\text{X}}^{\text{GGA}} - E_{\text{X}}^{\text{LDA}}) + a_{\text{C}} (E_{\text{C}}^{\text{GGA}} - E_{\text{C}}^{\text{LDA}}) \quad (\text{III.46})$$

où $a_0=0,20$, $a_{\text{X}}=0,72$ et $a_{\text{C}}=0,81$ sont les trois paramètres déterminés par un ajustement des énergies d'atomisation, des potentiels d'ionisation, des affinités protoniques, et des énergies totales observées pour quelques molécules.

E_{X}^{HF} Représente l'expression d'échange de Hartree-Fock.

$E_{\text{X}}^{\text{GGA}}$ et $E_{\text{C}}^{\text{GGA}}$ sont les approximations du gradient généralisé : la fonctionnelle d'échange de Becke 88 et la fonctionnelle de corrélation de Lee, Yang, Parr,

$E_{\text{C}}^{\text{LDA}}$ est l'approximation de la densité locale du VWN à la fonction de corrélation.

III.5. Les modèles de solvation

La modélisation moléculaire permet de préciser les propriétés de la matière au niveau atomique et de mieux rationaliser la relation structure / fonction des systèmes chimiques et biologiques complexes, dont les études expérimentales ne sont pas toujours simples à mettre en œuvre, ni évidentes à interpréter. Le solvant joue un rôle très important dans la structure la stabilité et la réactivité des édifices moléculaires. Il apparaît donc essentiel de bien représenter le solvant autour des solutés dans les études de modélisation moléculaire.

Deux grandes stratégies se distinguent pour représenter le solvant en modélisation, les méthodes explicites, qui représentent le solvant de façon microscopique, et les méthodes implicites, qui représentent les effets du solvant de façon macroscopique [71].

III.5.1 Les solvants explicites

Dans ce cas on génère une cage de solvation autour de la molécule. C'est-à-dire que l'on ajoute « tout simplement » et de manière aléatoire un nombre de molécules de solvant correspondant à la densité du solvant.

Les avantages d'une telle méthode est que soluté et solvant sont tous deux représentés de façon cohérente, et la frontière naturelle entre le soluté et le solvant est déterminée par les rayons de van der Waals des atomes du système.

On (le logiciel) crée une boîte ou une sphère d'une dimension définie (Fig.III5) autour de la molécule que l'on remplit de molécules d'eau, par exemple.

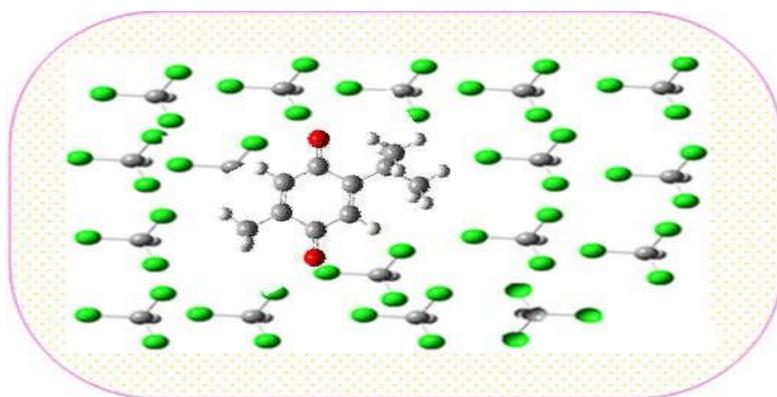


Fig.III.5. Représentation explicite du solvant chloroforme dans une solution du composé d'intérêt.

De nombreux logiciels permettent de réaliser automatiquement cette opération de solvation (VEGA...)

Les modèles de solvant explicites permettent de représenter le solvant de manière réaliste, grâce à des modèles paramétrés en accord avec l'expérience. Cependant, le coût de calcul est extrêmement important, puisqu'il faut tenir compte dans le calcul de la fonction d'énergie potentielle contenant non seulement des termes qui concernent le soluté, mais également ceux qui se rapportent aux molécules du solvant, causant ainsi des calculs plus longs que ceux effectués dans le cas simple d'un traitement implicite du solvant. De plus, il est nécessaire d'avoir les paramètres physico-chimiques de la molécule du solvant calculés auparavant [72].

III.5.2 Les solvants implicites

Les calculs effectués avec un solvant explicite sont longs, particulièrement dans le cas des calculs QM.

Une alternative consiste à prendre les effets du solvant sur la molécule comme une perturbation. Le solvant est un ensemble de molécules plus ou moins polaires, c'est un diélectrique. Un tel milieu est caractérisé par sa permittivité ou constante diélectrique ϵ . ϵ est caractéristique de la réponse du milieu à un champ électrique. Plus le milieu est polaire, plus la permittivité est grande (par exemple $\epsilon_{\text{eau}} = 78.39$, $\epsilon_{\text{éthanol}} = 24.55$, $\epsilon_{\text{benzène}} = 2.25$).

Dans cette approche, le soluté, traité de manière quantique, est placé dans une cavité entourée de molécules de solvant considérées comme un continuum diélectrique (Fig. III6).

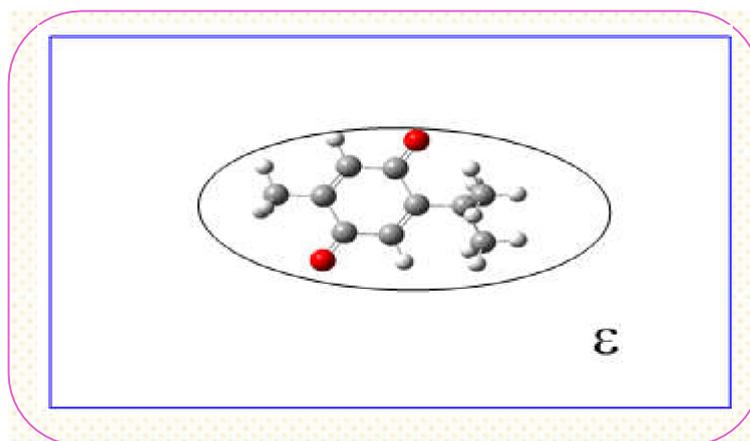


Fig.III6. Modèle simplifié de solvation par un continuum fixé par une constante diélectrique.

III.6. Etude théorique de l'interaction au sein d'un complexe

III.6.1 Energie d'interaction

L'énergie d'interaction entre deux fragments A et B peut être calculée en se basant sur l'approche supramoléculaire. Elle est exprimée par la différence entre l'énergie de la supermolécule correspondant au complexe formé par l'assemblage des deux fragments du système A-B et de celle des fragments A et B pris séparément et isolés.

$$E_{\text{bind}} = E_{\text{A-B}} - E_{\text{A}} - E_{\text{B}} \quad (\text{III.47})$$

avec $E_{\text{A-B}}$ est l'énergie totale du système AB, E_{A} est l'énergie du fragment A et E_{B} est l'énergie du fragment B.

III.6.2 Orbitales Frontières HOMO-LUMO

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

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

Fukui (prix Nobel 1981) a alors introduit en 1952 une approximation [73] 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 (Fig. III7).

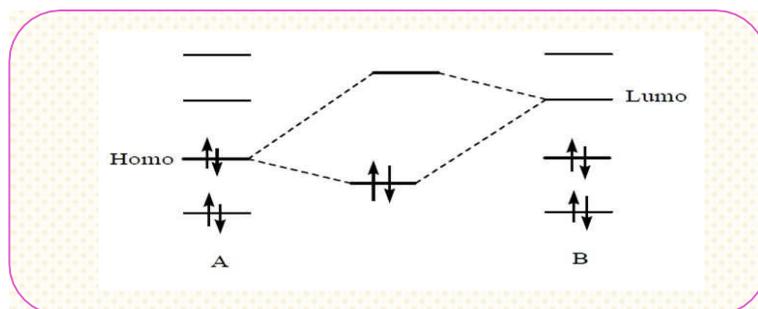


Fig.III7. Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.

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.

Un électrophile réagit par conséquent essentiellement par son LUMO qui a une énergie basse. La stabilisation dépend de l'écart énergétique HOMO-LUMO et du recouvrement entre les orbitales en interaction [74].

III.6.3 Evaluation de l'énergie des orbitales NBOs

Une analyse perturbatrice des interactions "donneur-accepteur", appelée analyse perturbatrice au second-ordre est effectuée entre les orbitales naturelles de liaison (NBO) de Lewis occupées (donneuses) et les NBO inoccupées (accepteurs), non-Lewis.

Elle mesure le transfert d'énergie mise en jeu suite à la combinaison d'une NBO (i) occupée (donneur) et une NBO (j) vacante (accepteur).

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

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i F(i,j)^2 / (E_j - E_i) \quad (\text{III.48})$$

Où q_i est l'occupation de l'orbitale donneuse, $F(i, j)$ est l'opérateur de Fock et E_j, E_i sont les énergies des orbitales NBO.

Comparée à l'orbitale liante NBO, la contribution de l'énergie de stabilisation de l'orbitale anti-liante est généralement inférieure à 1%, ce qui prouve la domination des composantes de types Lewis dans la formation de la liaison.

Les orbitales associées à la délocalisation sont décrites comme des migrations " donneur-accepteur", "transfert de charge " ou " acide –base de Lewis ".

Les développements théoriques ont permis de faire de la physique quantique appliquée a la chimie un outil indispensable associe a la chimie expérimentale.

Les méthodes DFT souffrent cependant d'un manque de procédures qui permettent d'améliorer les fonctionnelles et les propriétés moléculaires calculées, ce qui n'est pas le cas avec les calculs ab initio pour lesquels il est a priori possible d'augmenter la qualité des résultats en augmentant le niveau des calculs ou la qualité de la base de fonctions. La seule limitation dans le cas ab initio étant naturellement liée au temps requis pour effectuer de tels calculs.

III.7. Théorie de l'atome dans la molécule (AIM)

Le professeur Richard Bader a proposé le début des années 1960 une approche dite QTAIM (Quantum Theory of Atoms In Molecules) qui permet de donner une description topologique d'une molécule et plus particulièrement de ses liaisons chimiques [76,77]. Cette théorie se base sur une représentation topologique de la densité électronique ρ , où on peut diviser l'espace moléculaire en introduisant la théorie mathématique de systèmes gradients dynamiques. Ainsi dans ce type de division les volumes atomiques contenant chacun un noyau, ces divisions sont appelées bassins, sont localisés autour des maximas

(appelés

attracteurs) d'un champ vectoriel d'une fonction scalaire $V(r)$, ici chaque atome agit comme un attracteur local de la densité électronique. En QTAIM, un atome est défini comme un système propre ouvert, c'est-à-dire un système pouvant transporter de l'énergie et de la densité électronique, qui est localisé dans l'espace tridimensionnel. La fonction scalaire est la densité électronique et les bassins sont affectés aux centres atomiques de la molécule [78].

On peut distinguer quatre types de points critiques dans les représentations topologiques : Le point critique du noyau NCP (Nuclei Critical Point), le point critique de liaison BCP (Bond Critical Point), le point critique de cycle RCP (Ring Critical Point) et le point critique de cage CCP (Cage Critical Point).

III.7.1 Propriétés des liaisons

Une surface à flux nul est définie par une série particulière de trajectoires de $\nabla\rho(r)$ dont tous les éléments se terminent en un seul point, le point critique de liaison, où $\nabla\rho(r) = 0$. Il y a un BCP entre chaque paire d'atomes qui sont liés, c'est-à-dire deux atomes liés par un chemin de liaison et partageant une surface interatomique commune à flux nul. En plus de l'ensemble des trajectoires qui se terminent au BCP et définissant une surface interatomique, une paire de trajectoires prend naissance au BCP avec chaque membre de la paire se terminant à l'un des noyaux de l'élément des atomes chimiquement liés. Cette dernière paire de trajectoires définit le chemin de liaison. Les interactions de liaison chimique sont caractérisées et classées en fonction des propriétés des densités des électrons et de l'énergie au BCP, connues collectivement sous le nom de "propriétés de liaison".

III.7.1.1 La densité électronique au BCP

La force de la liaison chimique, son ordre de liaison BO (Bond Order) est reflété par la densité électronique au BCP (ρ_b)

$$BO = \exp[A(\rho_b - B)] \quad (\text{III.49})$$

où A et B sont des constantes qui dépendent de la nature des atomes liés. En général, ρ_b est supérieure à 0,20 u.a en liaison covalente et inférieure à 0,10 u.a dans une interaction à couche fermée (par exemple ionique, van der Waals, hydrogène, dihydrogène, etc.). Il a été démontré que la densité ρ_b est fortement corrélée avec l'énergie de liaison pour plusieurs types d'interaction de liaison [90-96] et avec la longueur de liaison des interactions de liaison S-S.

III.7.1.2 La rayon lié et la longueur du chemin de la liaison

La distance entre un BCP et le noyau A détermine le "rayon lié" de l'atome A par rapport à l'interaction définie par le BCP, et est désignée par $r_b(A)$. Si le chemin de la liaison coïncide avec l'axe internucléaire, alors la somme des deux rayons de liaison associés, dite la longueur du chemin de liaison est égale à la longueur de la liaison. Si, toutefois, le chemin de la liaison est courbé ou soumis à une contrainte chimique, la longueur du chemin de liaison dépassera la longueur de la liaison. On trouve des exemples de ce dernier comportement dans les liaisons hydrogène dans les liaisons au sein de molécules cycliques tendues (Fig.III8).

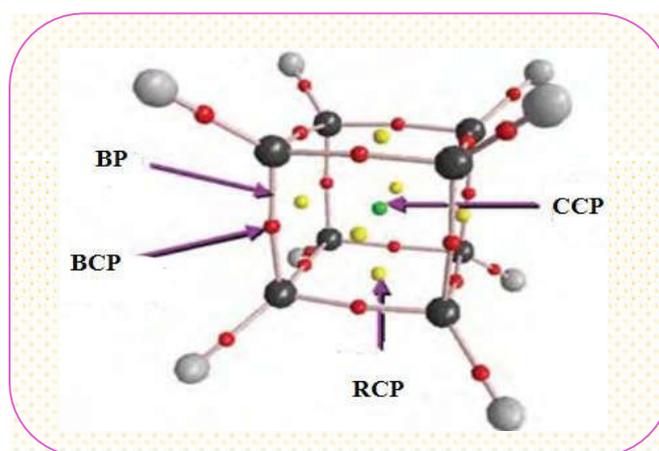


Fig.III8. Graphe moléculaire du pentacyclo-octane.

III.7.1.3 Le Laplacien de la densité électronique au BCP $\nabla^2\rho_b$

Le Laplacien au BCP est la somme des trois courbures de la densité au point critique, les deux perpendiculaires au chemin de la liaison, λ_1 et λ_2 étant négatives (par convention, $|\lambda_1| > |\lambda_2|$) alors que la troisième, λ_3 , située le long de la liaison est positive. Les courbures négatives mesurent l'intervalle dans lequel la densité est concentrée le long du trajet de la liaison et la courbure positive mesure l'intervalle (étendu) dans lequel elle est épuisée dans la région de la surface interatomique et concentrée dans les différents bassins atomiques.

Dans la liaison covalente, les deux courbures négatives sont dominantes et $\nabla^2\rho_b < 0$. En revanche, dans le cas d'une liaison à couche fermée par exemple les interactions ioniques, les liaisons hydrogène ou les interactions de type van der Waals, l'interaction est caractérisée par un appauvrissement de la densité dans la région de contact des deux atomes et $\nabla^2\rho_b > 0$.

III.7.1.4 L'ellipticité de la liaison (ε)

L'ellipticité mesure l'étendu dans lequel la densité est accumulée préférentiellement dans un plan donné contenant le chemin de liaison. L'ellipticité est définie comme :

$$\varepsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1 \quad (\text{où } |\lambda_1| \geq |\lambda_2|) \quad (\text{III.50})$$

Si $\lambda_1 = \lambda_2$ par conséquent $\varepsilon=0$ la liaison est symétrique de manière cylindrique.

III.7.1.5 Les densités de l'énergie au BCP

Les densités d'énergie nécessitent des informations contenues dans la matrice de la densité d'un électron (et pas seulement la densité, ses éléments diagonaux). Les densités d'énergie (potentielle, cinétique et totale) sont utilisées pour résumer la mécanique d'une interaction de liaison.

La densité d'énergie potentielle $V(r)$ également connue sous le nom de champ viriel, est la moyenne du champ potentiel effectif subi par un seul électron au point r dans un système à plusieurs particules. Le champ viral évalué en tout point de l'espace est toujours négatif et son intégrale sur tout l'espace donne l'énergie potentielle totale de la molécule.

Puisque le gradient de l'énergie cinétique $G(r)$ est >0 et $V(r)<0$ le théorème du viral local, lorsqu'il est appliqué à un BCP, implique que les interactions pour lesquelles $\nabla^2\rho_b < 0$ sont dominées par une réduction locale de l'énergie potentielle. Inversement, les interactions pour lesquelles $\nabla^2\rho_b > 0$ sont dominées par un excès local d'énergie cinétique.

Pour comparer les densités d'énergie cinétique et potentielle sur un pied d'égalité (au lieu du rapport viriel de 2:1), Cremer et Kraka [86] ont proposé d'évaluer la densité de l'énergie électronique au BCP :

$$H_b = G_b + V_b \quad (\text{III.51})$$

La densité de l'énergie totale donne l'énergie électronique totale lorsqu'elle est intégrée sur tout l'espace. H_b est négative pour les interactions avec une importante mise en commun des électrons, son ampleur détermine le degré de la "covalence" de l'interaction.

III.7.2 Les points critiques

Tous les points critiques possèdent un gradient de la densité électronique nul, $\nabla\rho = 0$. Pour déterminer la nature du point critique, le Laplacien ($\nabla^2\rho$) est calculé. Lorsque $\nabla^2\rho$ est négatif selon les trois directions de l'espace, nous avons un NCP qui correspond aux

noyaux.

Un BCP possède une composante de $\nabla^2\rho$ positive dans une direction de l'espace, et deux négatives. Un RCP à $\nabla^2\rho$ négatif dans une direction et positif dans deux directions, et un CCP possède $\nabla^2\rho$ positif dans les trois directions de l'espace. Ces points critiques possèdent une notation de type (x,y), où x indique le nombre de directions pour lesquelles $\nabla\rho$ est nul (x = 3 pour les points critiques), et y est la somme des signes du Laplacien dans les trois directions de l'espace.

Ainsi les points critiques sont notés : NCP (3, - 3), BCP (3, - 1), RCP (3, +1) et CCP (3, +3)

La localisation des points critiques est facile pour les NCP car toutes les trajectoires de gradient convergent vers les noyaux. Pour localiser les BCP, les algorithmes supposent que le point critique se situe proche du point médian des deux atomes. Pour les RCP et CCP, la localisation est plus difficile. Enfin pour vérifier que nous avons localisé tous les points critiques, il faut que les nombres N de chaque type de point critique vérifient la relation de Poincaré-Hopf :

$$N_{\text{NCP}} - N_{\text{BCP}} + N_{\text{RCP}} - N_{\text{CCP}} = 1$$

Enfin, la valeur du laplacien aux points critiques de liaison permet de déterminer la nature de la liaison chimique. Un Laplacien positif avec une faible densité de charge caractérise une liaison ionique ou hydrogène ou de van der Waals, un laplacien négatif plus une grande densité de charge caractérise une liaison covalente et un Laplacien positif mais avec une densité de charge relativement faible définit une liaison métallique [83].

III.8. Visualisation par la méthode du gradient de densité réduit

Le principe de cette méthode est basé sur l'exploitation du Gradient de densité Réduit (RDG) de la densité de charge électronique noté $s(\rho)$. Ce terme considère conjointement le gradient $\nabla\rho$ ainsi que la valeur de la densité de charge ρ du système [88,89].

$$s(\rho) = \frac{|\nabla\rho|}{2(3h^2)^{\frac{1}{4}}\rho^3} \quad (\text{III.52}) \quad (47)$$

La visualisation de l'interaction non-covalente peut être établie dans les espaces de faibles ainsi de fortes valeurs de densité, et suivant l'aspect relatif du gradient réduit, on peut envisager deux situations possibles (Fig.III9).

$s(\rho) \rightarrow \infty$ pour lequel ρ est prédominante par rapport à $\nabla\rho$ ($\rho \rightarrow 0$), cette situation correspond à des régions de faible densité.

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

Un moyen classique qui permet d'identifier la présence ou l'absence d'interaction ente électrons partagés est le Laplacien $|\nabla^2\rho|$, qui caractérise la déplétion ou la concentration de densité de charge dans un espace donné du système, mais l'inconvénient de ce moyen mathématique, est au niveau de la caractérisation du type d'interaction en jeu. Pour cela, la NCI présente l'avantage de définir le type de contribution ou d'interaction non covalente à partir de l'exploitation du signe de la deuxième valeur propre λ_2 de la matrice Hessienne [99,100].

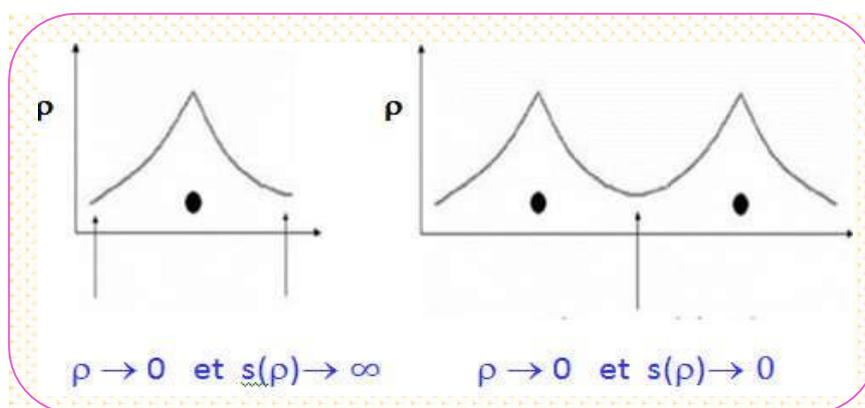


Fig. III.9. Illustration de la prédominance du gradient $\nabla\rho$ par rapport à ρ .

La visualisation des espaces d'interactions NCI est non seulement liée aux limites du gradient réduit (ρ), mais aussi pour des valeurs intermédiaires, et suivant la valeur du RDG, on peut caractériser toutes les contributions possibles dans le système, à savoir les interactions non-covalentes faibles et fortes ainsi que des liaisons.

Selon les valeurs du (ρ) ainsi que le signe de λ_2 , on peut distinguer trois types d'interactions NCI [97] représentés généralement par des isosurfaces de différentes couleurs.

i) Interaction forte stabilisante (type I) : Qui concerne les régions d'espaces à valeurs élevées de ρ . La force de contribution dans ce type d'interactions est purement liée au gradient $\nabla\rho$. De plus, la nature de ce type de force peut être identifiée par le signe négatif de λ_2 ($\lambda_2 < 0$). Cette interaction à effet attractif est généralement engendrée entre les groupements donateurs et accepteurs à l'intérieur du système, elle est bi-centrique, et hautement localisée. Ce type de contribution est appelée aussi liaison hydrogène.

ii) **Interaction forte déstabilisante (type II)** : Appelée aussi interaction de répulsion stérique, son effet purement déstabilisant est complètement opposé à celle de type I. L'identification de cette force est définie par $(\rho_{\text{sigke}}(\lambda_2) > 0)$. Il s'agit d'une contribution répulsive entre les paires d'atomes ainsi que les contraintes externes, autrement dit, la répulsion stérique est due à une somme de contributions d'atomes proches et multicentriques.

iii) **Interactions faibles ou de van der Waals (type III)** : Une interaction de van der Waals est une contribution délocalisée située dans une zone d'espace de faible densité de charge ρ . De même, le gradient réduit RDG pour ce type de force peut avoir toutes les valeurs possibles dans l'espace réel, et ceci suivant la plage de variation de $A\rho$.

Contrairement au principe d'identification d'interactions de type I et II, qui sont purement lié à $\rho_{\text{sigke}}(\lambda_2)$, celles de van der Waals ne sont identifiées que par la faible valeur de ρ . De plus, elles sont considérées comme facteur important qui contribue d'une façon significative à l'énergie totale du système.

Le moyen de visualisation de l'ensemble des interactions développées au sein du complexe étudié dans ce travail est effectué par le Multiwfn qui permet l'exploitation des valeurs propre de la matrice Hessienne ainsi que la densité de charge électronique ρ munie de son gradient $A\rho$. Il permet aussi d'attribuer une couleur à chaque type d'interaction (Fig.III10) :

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

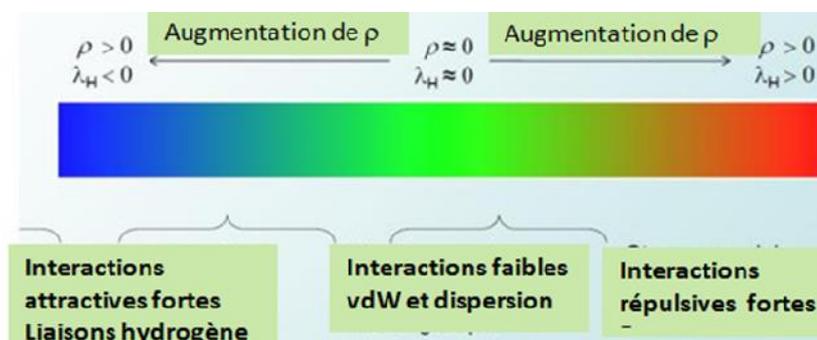


Fig.III10. Echelle de couleur pour la représentation des interactions NCI suivant un ordre croissant de densité de charge.

Les iso-surfaces d'une représentation NCI en trois dimensions de l'ensemble des interactions NCI, présentent la signature de l'interaction ou de liaison en jeu dans le système. Cette visualisation permet dans un cadre général d'identifier le type de liaison suivant le signe de λ , sans avoir la valeur du RDG. Pour cela une version plus pratique, qui assure une représentation détaillée de toutes les contributions électrostatiques, elle montre les variations du RDG en fonction de $\rho(\lambda_2)$. Son avantage est d'identifier l'interaction dans chaque point de l'espace à travers son indice de courbure de densité de charge totale λ_2 .

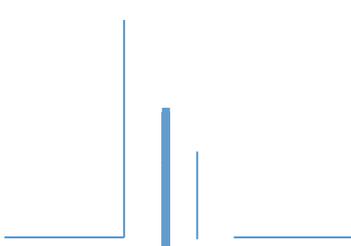
Références

- [1] D. H. Andrews, Phys. Rev. 1930, Vol 36, 544.
- [2] P. Chaquin, Manuel de chimie théorique, application à la structure et à la réactivité en chimie moléculaire. 2000, 190.
- [3] N. L. Allinger, Adv. Phys. Org. Chem. 1976, Vol 13, 1.
- [4] N. L. Allinger, J. Am. Chem. Soc. 1977, Vol 99, 8127.
- [5] U. Burkert, N.L. Allinger, Molecular Mechanics, ACS Monograph 177. American Chemical Society, Washington DC, 1982.
- [6] N. L. Allinger, Y. H. Yuh, J- H. Li, J. Am. Chem. Soc. 1989, Vol 111, 8522.
- [7] N. L. Allinger, K. Chen, J- H. Li, J. Comp. Chem. 1996, Vol 17, 642.
- [8] S. J. Weiner, P.A. Kollman, D. A. Case, U. C. Singh, C. Ghio, G. Alagona, S. Profeta, P. Winer, J. Am. Chem. Soc. 1984, Vol 106, 765.
- [9] W. L. Jorgensen and J. T. Rives, J. Am. Chem. Soc. 1988, Vol 110, 1657.
- [10] W. F. Van Gustern, M. Karplus, Macromolecules. 1982, Vol 1, 128.
- [11] R. McWeeny Methods of molecular quantum mechanics, (1992) Academic Press, London.
- [12] C. Fiolhais, F. Nogueira, M.A.L. Marques (eds), A primer in density functional theory, (2003), Springer, Berlin.
- [13] R.G. Parr, W. Yang, Density functional theory of atoms and molecules, (1989) Oxford University Press, New York.
- [14] W. Koch, M.C. Holthausen, A chemist's guide to density functional theory, (2001), 2nd edn. Wiley-VCH, New York.
- [15] P. Hohenberg, W. Kohn Inhomogeneous electron gas. Phys Rev B 136(1964) B864–B871.

- [16] M. Levy, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 76(1979)6062–6065.
- [17] E. Teller, Rev. Mod. Phys. 34(1962)627–631.
- [18] E. Lieb, B. Simon. Adv. Math. 23(1977)22–116.
- [19] W. Kohn, L. J. Sham, Phys. Rev. 140(1965)1133–1138.
- [20] W. Kohn, L. J. Sham, Phys. Rev. 140(1965)1133–1138.
- [21] U.V. Barth, L. Hedin, J. Phys. C: Solid State Phys 5(1972)1629–1642.
- [22] F. Bloch, Z Phys 57(1929) 545–555.
- [23] P. A. M. Dirac, Math Proc. Camb. Phil.Soc. 26(1930) 376–385.
- [24] J. C. Slater, Quantum theory of atomic structure, vol 2. (1960), McGraw-Hill, New York
- [25] S. H. Vosko, L. Wilk, et M. Nusair, Can. J. Phys. 58(1980) 1200–1211.
- [26] J. P. Perdew, A. Zunger, Phys. Rev. B 23(1981)5048–5079.
- [27] J. P. Perdew, Y. Wang, Phys. Rev. B 45(1992)13244–13249.
- [28] D.C. Langreth, M. Mehl, Phys. Rev. B 28(1983)1809–1834.
- [29] J. P. Perdew, Phys. Rev. B 33:8822–8824.) 34(1986) 7406 (E).
- [30] A. D. Becke, Phys. Rev. A 38(1988)3098–3100.
- [31] C. T. Lee, W. T. Yang, R.G. Parr, Phys. Rev. B 37(1988)785–789.
- [32] J. P. Perdew, Electronic structure of solids . (1991), AkademieVerlag, Berlin.
- [33] J. P. Perdew, J.A. Chevary, S. H. Vosko, K. A. Jackson, M. R. Pederson, D. J. Singh, et C. Fiolhais, Phys. Rev B 46(1992)6671–6687.
- [34] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, Phys. Rev. Lett. 77(1996) 3865–3868.
- [35] C. Adamo, V. Barone, J. Chem. Phys. 108(1998) 664–675.
- [36] F. A. Hamprecht, A. J. Cohen, D.J.Tozer, N.C. Handy, J. Chem.Phys.109(1998)6264–6271.
- [37] A. J. Cohen, N. C. Handy, Mol. Phys. 99(2001)607–615.
- [38] B. Hammer, L.B. Hansen, et J.K. Nørskov, Phys. Rev. B 59(1999)7413–7421.
- [39] Y. K. Zhang, W. T. Yang, Phys. Rev. Lett.80(1998)890–890.
- [40] X. Xu, W.A. Goddard, J. Chem. Phys. 121(2004)4068–4082.
- [41] T. V. Voorhis, G. E. Scuseria. J. Chem. Phys. 109(1998) 400–410.
- [42] J. P. Perdew, S. Kurth, A. Zupan, et P. Blaha, Phys. Rev. Lett.82(1999)2544–2547.
- [43] J. M. Tao, J.P. Perdew, V. N. Staroverov, et G.E. Scuseria, Phys. Rev. Lett. 91(2003) 146401–146404.
- [44] Y. Zhao, D. G. Truhlar, Chem. Phys. 125(2006) .194101.
- [45] A. D. Becke, J. Chem. Phys. , 98(1993) 372–1377.
- [46] A. D. Becke , J. Chem. Phys., 98(1993) 5648–5652.

- [47] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C.F. Chabalowski, et M.J. Frisch, *J. Phys. Chem.*, 98(1994) 11623–11627.
- [48] J.P. Perdew, M. Ernzerhof, et K. Burke, *J. Chem. Phys.* 105 (1996) 9982–9985.
- [49] A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* 107(1997)8554–8560.
- [50] H.L. Schmider, A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* 108(1998)9624–9631.
- [51] M. Ernzerhof, G.E. Scuseria, *J. Chem. Phys.* 10(1999) 5029–5036.
- [52] C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.*, 110(1999)6158–6170.
- [53] X. Xu, W.A. Goddard, *J. Phys.Chem. A* 108(2004)8495–8504.
- [54] X. Xu, W.A Goddard , *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101(2004) 2673–2677.
- [55] X. Xu, Q.S. Zhang, R.P. Muller, et W. A. Goddard, *J. Chem. Phys.* 122(2005) 014105.
- [56] A. D. Boese, J.M.L. Martin, *J. Chem. Phys.* 121(2004) 3405–3416.
- [57] Y. Zhao, B.J. Lynch, et D.G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* 108(2004)4786–4791.
- [58] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* 109(2005)5656–5667.
- [59] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* 120(2008)215–241.
- [60] Y. Zhang, A.A. Wu, X. Xu, et Y.J. Yan, *Chem. Phys. Lett.* 421(2006)383–388.
- [61] Mori-Sánchez P, Cohen AJ, Yang WT, *J. Chem. Phys.* 124(2006)091102.
- [62] S. Grimme, *J. Chem. Phys.* 124(2006)034108.
- [63] A. Karton, A. Tarnopolsky, J.F, Lamere , G.C. Schatz, et J. M. L. Martin, *J. Phys. Chem. A*, 112 (2008) 12868–12886.
- [64] J.D. Chai, M.Head-Gordon, *J. Chem. Phys.* 131(2009) 174105.
- [65] Y. Zhang, X. Xu, W.A. Goddard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106(2009)4963–4968.
- [66] I.Y. Zhang, X. Xu, Y. Jung, et W.A. Goddard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108(2011)19896–19900.
- [67] L. Goerigk, S. Grimme , *J. Chem. Theory. Comput.* 7(2011)291–309.
- [68] A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648.
- [69] C. Lee, W. Yang, et R. Parr, *J. Phys. Rev. B* 37 (1988) 785-789.
- [70] R.W. Hertwig, W. Koch, *J. Comput. Chem.* 16 (1995) 576-585.
- [71] M. FEIG, C.L. BROOKS, Recent advances in the development and application of implicit solvent models in biomolecule simulations, 14, 2(2004) 217-224.
- [72] N. BASDEVANT, Un modèle de solvation semi-Implicite pour la simulation des macromolécules biologiques, (2003) Thèse de doctorat. Université d'Evry-Val d'Essonne.
- [73] K. Fukui. A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. *J. Chem. Phys.* 20 (1952) 722-725.

- [74] O. Abdelmalek, Etude structurale et électronique par modélisation moléculaire de nouveaux matériaux organiques à base de TTF (TetraThiafulValene), (2007), Univ. Batna.
- [75] G.N. Lewis, J. Am. Chem. Soc. 38(1916) 762.
- [76] R.F.W. Bader, Chem. Rev. 91(1991) 893.
- [77] R.F.W. Bader, Atoms in Molecules: A quantum theory, (1990), Oxford University Press.
- [78] M. Mercy « Coordination et Réactivité des ligands Bifonctionnels, une étude théorique », (2010), Thèse de doctorat, Université de Toulouse.
- [79] R. J. Boyd, S. C. Choi, Chem. Phys.Lett. 129(1986) 62–65.
- [80] M. T. Carroll, R. F. W. Bader, Mol.Phys. 65(1988)695–722.
- [81] E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte, Chem. Phys. Lett. 285(1998) 170–173.
- [82] S. J. Grabowski, J. Phys. Chem. A, 105(2001)10739–10746.
- [83] M. Domagala, S. Grabowski, K. Urbaniak, G. Mloston, J. Phys. Chem. A 107(2003) 2730–2736.
- [84] S. Grabowski, W. A. Sokalski, J. Leszczynski, J. Phys. Chem. A 109(2005)4331–4341.
- [85] M. Domagala, S. Grabowski, J. Phys.Chem. A,109(2005) 5683–5688
- [86] D. Cremer, E. Kraka, Angew. Chem.Int. Ed. Engl. 23(1984) 627–628.
- [87] M. Mercy « Coordination et Réactivité des ligands Bifonctionnels, une étude théorique », (2010), Thès de doctorat, Université de Toulouse.
- [88] V.Riffet, Interactions non-covalentes et propriétés physico-chimiques de petits systèmes biologiques : approches théoriques, (2014), Chimie. Ecole polytechnique, France.
- [89] G. J. Piermarini, S. Block, J.D. Barnett, and R. A. Fonnar, Journal Applied Physics.46,(1975) 2774.



Chapitre IV

Résultats et discussion

Chapitre IV

Résultats et discussion

IV.1. Optimisation des molécules de l'hôte et de l'invitée

Dans la première partie de ce travail, la structure initiale de la Thyminoquinone (TQ) a été extraite de la banque donnée des composés chimiques PUBCHEM [1], alors que la structure de HP β -CD a été construite en utilisant Chem Office 3D Ultra [2]. Par la suite, les deux structures moléculaires ont été optimisées par la méthode semi-empirique PM6-DH2 implantée dans le logiciel MOPAC 2016 [3].

Afin de simuler le procédé d'inclusion, les atomes d'oxygène glycosidique de la HP β -CD ont été placés sur l'axe XY et leur centre a été défini comme centre du système de coordination. La molécule de HP β -CD a été alors maintenue en cette position tandis que la molécule invitée a été présentée le long de l'axe Z dans la cavité de la HP β -CD.

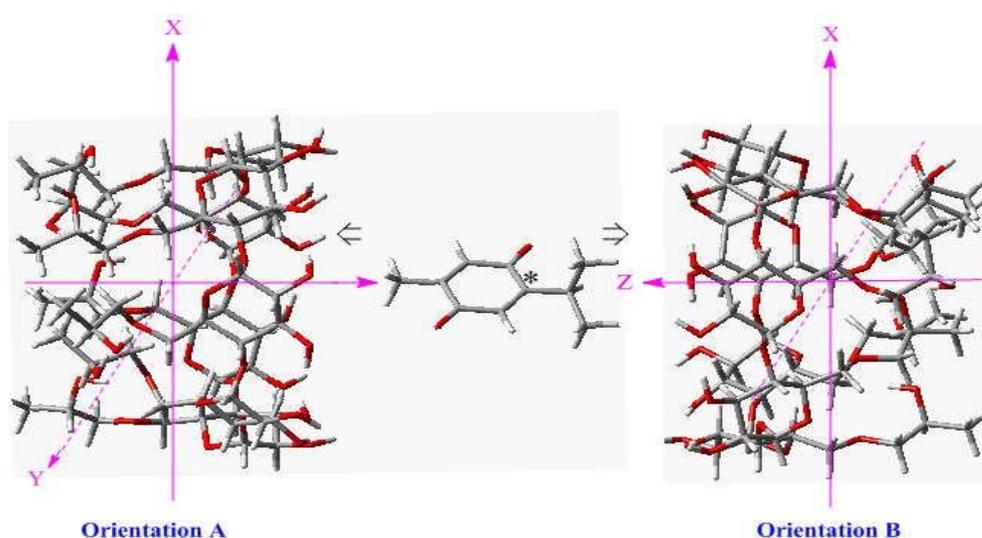


Fig.IV1. Modes d'inclusion de la molécule TQ selon les orientations A et B.

Le mode d'insertion de l'invitée dans la molécule hôte a été mené selon les descriptions disponibles dans la littérature [4,5].

La position relative entre le centre de la HP β -CD et l'invité a été mesurée par la distance le long de l'axe Z (Fig.IV1) de TQ avec l'atome de référence.

Deux orientations possibles ont été considérées :

- ✓ Dans la première, le groupement méthyle est déposé du côté large de la HP β -CD, on la note l'orientation A.
- ✓ Dans la seconde le groupement propyle est orienté du côté large de la HP β -CD, on la note orientation B.

Le déplacement selon l'axe Z s'est fait avec un pas de 1Å de -8 à +8Å, et les structures produites à chaque étape ont été optimisées avec la méthode PM6-DH2.

Pour obtenir des résultats plus précis, les molécules de HP β -CD, TQ et leurs complexes les plus stables dans les orientations A et B ont été optimisées, dans l'eau en phase gazeuse, à niveau haut de la DFT/6-31G (d, p) incluant la correction de la dispersion théorie de la fonctionnelle de la densité, y compris la correction de dispersion [6-8] en utilisant les fonctionnels de corrélation B3LYP-D2 et B3LYP-D3 [9,10].

La prise en considération de l'effet de la dispersion permet une meilleure description des interactions non covalentes, particulièrement les liaisons hydrogène et de Van Der Waals [5].

L'effet de la solvation implicite de l'eau sur la formation du complexe a été considéré avec le modèle de continuum polarisable conducteur (CPCM) [11].

Les calculs ont été effectués moyennant le logiciel Gaussian 09 [12] et les résultats ainsi obtenus ont été visualisés par Gauss View [13].

IV.2. Analyses structurales et énergétique

L'énergie de chaque configuration du complexe TQ / HP β -CD caractérisant chaque pas lors de la phase d'insertion dans la cavité intramoléculaire est définie par l'équation suivante :

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{hôte}} + E_{\text{invité}}) \quad (\text{IV.1})$$

Avec E_{complexe} , $E_{\text{hôte}}$ et $E_{\text{invité}}$ sont respectivement l'énergie totale du complexe (isolé), de l'hôte et de la molécule invitée, respectivement.

D'après la courbe de l'énergie de complexation (Fig.IV2), on constate que les valeurs énergétiques sont toutes négatives, ce qui prouve que les complexes d'inclusion formés, dans les deux orientations, sont thermodynamiquement stables.

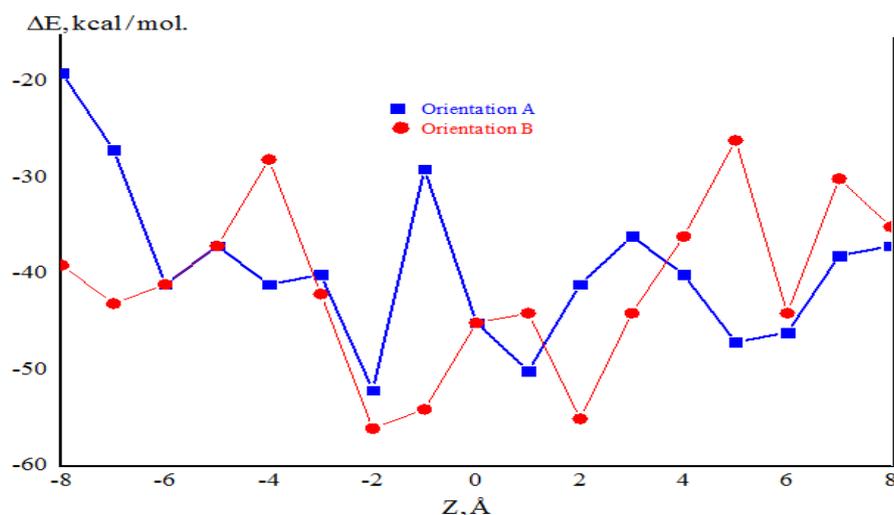


Fig.IV2. Energies de complexation des complexes d'inclusion TQ/HP β -CD à différentes positions Z (Å) dans le vide pour les deux orientations.

Les configurations les plus stables pour les orientations A et B sont localisées toutes les deux à la position $Z = -2$ Å. Les énergies de complexation correspondantes sont de -51.95 kcal/mol, et -55.21 Kcal/mol., respectivement. Manifestement la configuration de l'orientation B est plus stable par rapport à celle de l'orientation de A, eu égard à la différence d'énergie de 3.26 kcal/mol. La structure proposée du complexe d'inclusion formé est similaire à celle proposée par Mothanna Sadiq Al-Qubaisi et al. dans leurs résultats expérimentaux [14].

Les valeurs des énergies de complexation dépendent de la nature de la fonctionnelle utilisée et du milieu.



Fig.IV3. Valeurs prédites de l'énergie de complexation (Kcal/mol) dans le vide et dans l'eau aux niveaux B3LYP-D2/6-31 G (d, p) and B3LYP-D2/6-31 G (d, p).

La figure IV.3 présente ces valeurs en phase gazeuse et en solution aqueuse en utilisant les fonctionnels B3LYP-D2 and B3LYP-D3 pour les orientations A and B.

A partir de ce tableau, on peut relever que :

- ✓ Les résultats sont en accord par rapport à ceux obtenus par la méthode PM6-DH2
- ✓ Dans les deux milieux, la configuration de l'orientation B est plus favorable que celle de l'orientation A de manière significative
- ✓ En solution aqueuse, une augmentation considérable des valeurs des énergies de complexation a été observée. Ceci peut être attribué à l'effet du phénomène de solvation [15] des réactifs sur la stabilité du complexe formé.

Les structures entièrement optimisées des conformères de plus faible énergie obtenue avec les fonctions B3LYP-D2 et B3LYP-D3 en phase gazeuse et dans l'eau sont illustrées dans la Fig. IV4.

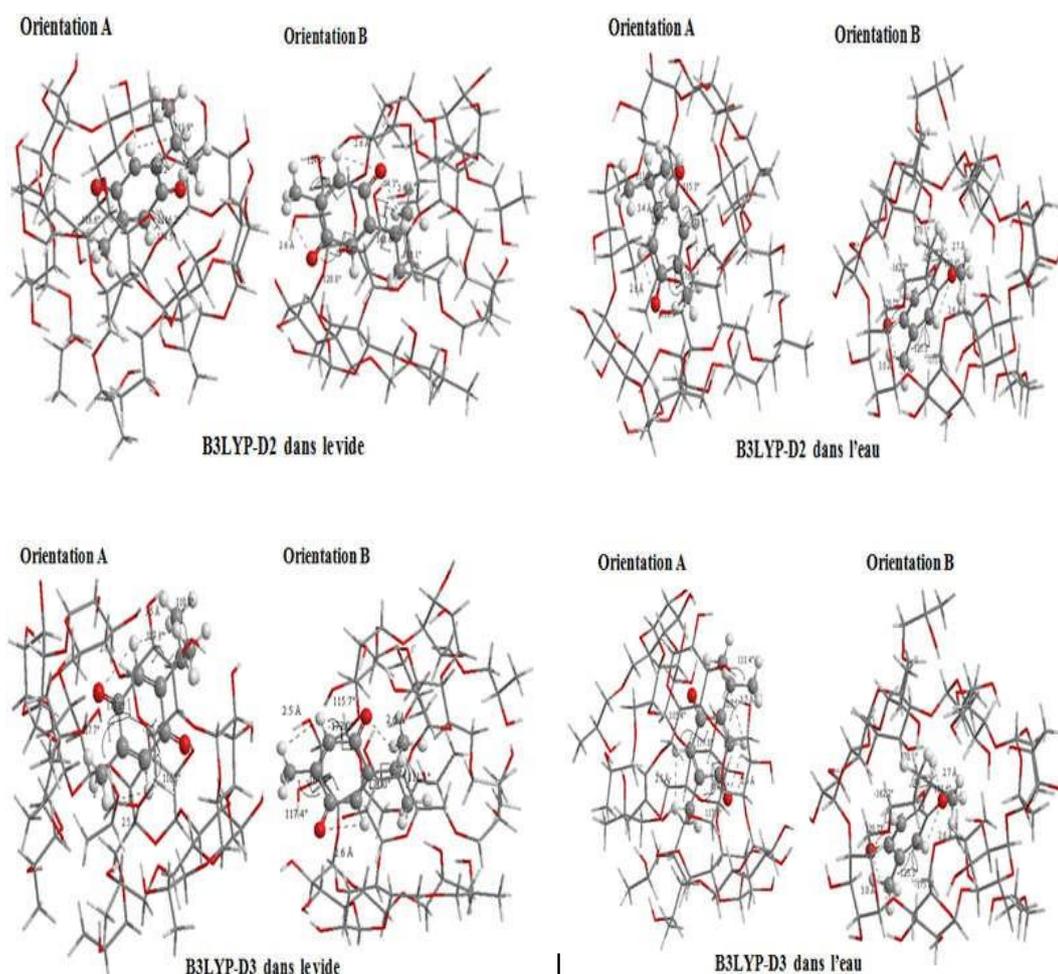


Fig.IV4. Configurations les plus stables, correspondant aux deux orientations, optimisées par les fonctionnelles B3LYP-D2 et B3LYP-D3 dans le vide et l'eau.

Les structures montrent que la molécule de TQ est entièrement logée dans la cavité de HP β -CD. La structure de l'orientation B prédite est cohérente avec celle proposée dans le travail expérimental mené par Al-Qubaisiet al. [14]. En outre, la stabilité des deux orientations A et B pour les deux phases est gouvernée par la présence de liaisons de liaisons H intermoléculaires (HB) dans les structures. Les liaisons H intermoléculaires (HB) des conformations les plus stables obtenues avec la méthode B3LYP-D2/6-31 G (d, p) et B3LYP-D3/6-31 G (d, p) en phase gazeuse et dans l'eau sont présentées dans le tableau IV1. En ce sens, les liaisons H jouent un rôle important dans la formation et la stabilité des deux orientations.

Tableau IV1 Longueurs de liaisons hydrogène dans les configurations les plus stables prédites aux niveaux B3LYP-D2/6-31 G (d, p) et B3LYP-D3/6-31G (d,p) dans le vide et dans l'eau.

Orientation A dans le vide / eau		
D(H...O) (Å)	B3LYP-D2/6-31 G (d, p)	B3LYP-D3/6-31 G (d, p)
C5-H8...O218	2,40/2,29	2,32/2,31
C6-H9...O218	2,70/2,74	- / -
C45-H50...O219	2,70/2,77	2,87/2,84
C36-H107...O219	2,61/2,51	2,76/2,76
Orientation B dans le vide / eau		
D(C-H...O) (Å)	B3LYP-D2/6-31 G (d, p)	B3LYP-D3/6-31 G (d, p)
C65-H70...O219	2,14/2,16	2,15/2,14
C45-H50...O218	2,49/2,50	2,5/2,48
C25-H30...O218	2,26/2,29	2,24/2,23
C6-H9...O219	2,45/2,48	2,45/2,50

Des paramètres structuraux sélectionnés tels que les longueurs de liaison, les angles de liaison et les angles dièdres de TQ avant et après complexation des conformations les plus stables en phase gazeuse et dans l'eau par B3LYP-D2/6-31G (d, p) et B3LYP-D3/6-31G (d, p) sont indiquées dans le tableau V2.

On observe que les structures géométriques structures géométriques de la TQ, après complexation, ont subi des modifications très significatives. Par exemple, aux niveaux de calcul B3LYP-D3/6-31G (d, p), en phase gazeuse, la longueur de la liaison O2-H23 a diminué de 0,02 et 0,17 Å pour les orientations A et B, respectivement. Dans l'eau, cette longueur de liaison a diminué de 0,03 Å pour l'orientation A et est augmentée de 0,23 Å pour l'orientation B. Une augmentation de la longueur de la liaison O1-H13 de 0,28 Å (et 0,17 Å)

et 0,32 Å (et 0,32 Å) respectivement pour les orientations A et B en phase gazeuse et (dans l'eau). Diminution de la longueur de la liaison O1-H21 de 0,01 Å pour l'orientation B en phase gazeuse avec une longueur inchangée pour l'orientation B dans l'eau et pour l'orientation A dans les deux phases. Des changements significatifs dans les valeurs des angles sont également détectés pour les deux orientations. Les résultats montrent (Tableau V2) clairement que la modification des paramètres structuraux de la molécule invitée est une preuve de la formation du complexe d'inclusion. Le même résultat est également obtenu avec les calculs B3LYP-D2/6-31 G (d, p).

Tableau IV2 Valeurs de paramètres structuraux sélectionnés au sein du ligand libre et du complexe prédites par B3LYP-D2/6-31G (d, p) and B3LYP-D3/6-31G (d, p) dans le vide et dans l'eau.

	Vide / Eau					
	TQ libre		Orientation A		Orientation B	
	B3LYP-D2	B3LYP-D3	B3LYP-D2	B3LYP-D3	B3LYP-D2	B3LYP-D3
Distances(Å)						
O2-H23	2,78/2,79	2,77/2,79	2,66/2,70	2,75/2,76	2,60/2,48	2,60/3,02
O1-H21	2,57/2,57	2,56/2,56	2,59/2,59	2,56/2,56	2,57/2,59	2,55/2,56
O1-H13	2,53/2,53	2,32/2,34	2,79/2,52	2,60/2,51	2,64/2,64	2,64/2,66
Angles (°)						
C8-H10-O2	121,0/120,8	121,0/120,8	120,5/120,3	120,4/120,5	120,8/115,7	120,7/120,7
C5-C3-C6	110,6/110,5	111,2/111,2	111,8/110,0	111,2/111,4	109,5/111,0	110,9/110,5
C11-C9-C12	124,2/124,0	124,6/124,4	124,8/123,7	124,9/124,1	124,9/117,3	125,3/125,29
Dihedres(°)						
C4-C8-C10-C2	179,6/179,7	179,9/-179,9	-171,4/-176,0	-177,2/178,2	-162,2/-172,0	-162,8/-162,2
C12-C9-C11-C7	179,7/179,6	179,9/179,9	-178,8/178,0	-178,5/-178,9	-175,9/164,8	-175,5/-175,9
C7-C4-C3-C5	162,9/162,3	117,9/117,5	157,2/164,3	160,5/159,1	168,6/120,9	168,7/170,1

IV.3. Grandeurs thermodynamiques de complexation

Les paramètres thermodynamiques tels que les changements d'enthalpie standard (ΔH°), les changements d'énergie libre de Gibbs standard (ΔG°) et les changements d'entropie standard (ΔS°) pour les deux orientations ont été calculés à 298,15 K et 1atm et sont présentés dans le tableau IV3. Il ressort de ce tableau que ΔH° et ΔG° sont négatifs pour les deux orientations dans le vide et dans l'eau, ce qui montre que la formation des complexes d'inclusion de Thymoquinone/Hydroxypropyl- β -cyclodextrine est thermodynamiquement favorable. Les valeurs négatives des changements d'enthalpie standard et des changements d'énergie libre de Gibbs standard indiquent que la formation des complexes est un processus

contrôlé par l'enthalpie et est spontané par nature [16]. Le changement d'entropie standard (ΔS°) est également négatif, ce qui est dû à la diminution du degré de liberté en translation et en rotation de la molécule TQ pendant la formation du complexe d'inclusion. Nos résultats théoriques sont en bon accord avec les données expérimentales. D'autre part, les valeurs ΔH° , ΔG° et ΔS° pour l'orientation B calculées dans les deux milieux sont plus négatives, indiquant de fortes interactions entre l'hôte et l'invité dans cette conformation [17], qui pourraient être dues à des interactions de type van der Waals ou hydrophobes.

Table IV3 Valeurs des paramètres thermodynamiques ΔH° , ΔS° et ΔG° de complexation prédite aux niveaux B3LYP-D3/6-31 G (d, p) dans le vide et dans l'eau.

	Vide		Eau	
	Orient A	Orient B	Orient A	Orient B
ΔH° (kcal/mol)	-37,57	-41,90	-27,28	-30,91
ΔS° (cal/mol.K)	-48,87	-64,49	-46,09	-56,39
ΔG° (kcal/mol)	-22,99	-22,68	-13,54	-14,09

IV.4. Propriétés électroniques

IV.4.1 Analyse TD-DFT

L'analyse TD-DFT en fonction du temps réalisée dans l'eau à l'aide du modèle de continuum polarisable (PCM) au niveau B3LYP-D3/ 6-31G (d, p) permet de comprendre la nature des transitions électroniques suite à une excitation [18]. Les valeurs prédites des longueurs d'onde d'absorption maximale (λ), leurs énergies (E), la force de l'oscillateur mineure (f) et les contributions orbitales majeures sont présentées dans le tableau V.4.

Le tableau V4 montre que le spectre d'absorption de la TQ libre présente trois bandes d'absorption centrées sur les longueurs d'onde (λ) de 486,11, 438,60 et 373,96 nm correspondant à des énergies de transition égales respectivement à 2,55, 2,83 et 3,31 eV. Ces pics sont principalement dus à la transition électronique HOMO→LUMO (98,54 %), HOMO-2 → LUMO (67,14 %) et HOMO-1 → LUMO (67,87 %). Après complexation avec le HP β -CD, l'absorption UV-vis des deux orientations est différente de celle de la TQ libre

On peut suggérer que de tels changements dans les bandes d'absorption peuvent être attribués aux changements conformationnels dans la structure de la TQ lors de la formation du complexe d'inclusion avec HP β -CD. Les tracés 3D des orbitales HOMO et LUMO calculées

Tableau IV4 Natures des transitions et valeurs prédites (λ), (E) et f prédites par la méthode TD-DFT au niveau B3LYP -D3/ 6-31G (d, p).

	Bande	λ (nm)	E (ev)	f	Contributions principales
TQ libre	1	486,11	2,55	0,0000	HOMO \rightarrow LUMO 98,54%
	2	438,60	2,83	0,0001	HOMO-2 \rightarrow LUMO 67,14%
	3	373,96	3,31	0,0004	HOMO-2 \rightarrow LUMO 31,41%
Orientation A	1	493,22	2,51	0,0002	HOMO-1 \rightarrow LUMO 67,87%
					HOMO-20 \rightarrow LUMO 2,28%
					HOMO-16 \rightarrow LUMO 15,49%
					HOMO-12 \rightarrow LUMO 12,99%
					HOMO-10 \rightarrow LUMO 5,48%
					HOMO-9 \rightarrow LUMO 6,2%
2	461,37	2,69	0,0010	HOMO-5 \rightarrow LUMO 2,07%	
				HOMO \rightarrow LUMO 62,48%	
				HOMO-5 \rightarrow LUMO 3,58%	
3	456,49	2,72	0,0007	HOMO-4 \rightarrow LUMO 4,3%	
				HOMO-2 \rightarrow LUMO 3,81%	
				HOMO-1 \rightarrow LUMO 43,58%	
				HOMO \rightarrow LUMO 35,38%	
Orientation B	1	482,57	2,57	0,0004	HOMO-22 \rightarrow LUMO 2,78%
					HOMO-19 \rightarrow LUMO 3,33%
					HOMO-14 \rightarrow LUMO 12,68%
					HOMO-12 \rightarrow LUMO 5,06%
					HOMO-10 \rightarrow LUMO 3,98%
					HOMO-8 \rightarrow LUMO 3,46%
2	474,56	2,61	0,0000	HOMO-7 \rightarrow LUMO 4,8%	
				HOMO \rightarrow LUMO 5,94%	
				HOMO \rightarrow LUMO 9,05%	
3	468,57	2,65	0,0007	HOMO-2 \rightarrow LUMO 79,52%	
				HOMO-1 \rightarrow LUMO 15,49%	

au niveau TD- B3LYP -D3/ 6-31G (d, p) illustrés à la figure V montrent que l'orbitale HOMO est située sur la molécule de HP β -CD, tandis que l'orbitale LUMO est observée sur la TQ pour les deux orientations, ce qui indique un transfert de charge élevé entre l'hôte et l'invité lors de la formation des complexes d'inclusion.

On peut suggérer que de tels changements dans les bandes d'absorption peuvent être attribués aux changements conformationnels dans la structure de la TQ lors de la formation du complexe d'inclusion avec HP β -CD. Les tracés 3D des orbitales HOMO et LUMO calculées au niveau TD- B3LYP -D3/ 6-31G (d, p) illustrés à la figure IV5 montrent que l'orbitale HOMO est située sur la molécule de HP β -CD, tandis que l'orbitale LUMO est observée sur la TQ pour les deux orientations, ce qui indique un transfert de charge élevé entre l'hôte et l'invité lors de la formation des complexes d'inclusion.

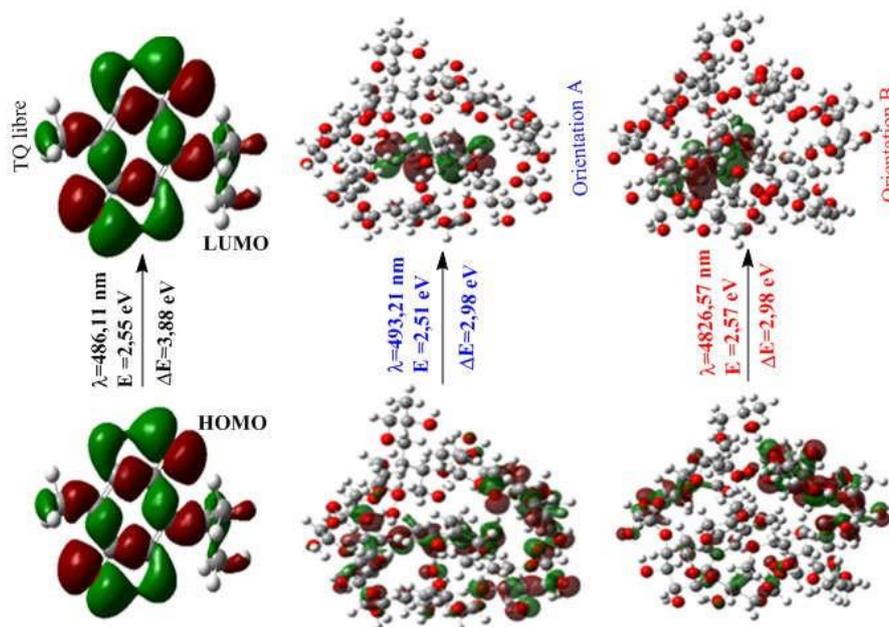


Fig.IV.5. Représentation graphique 3D des orbitales du ligand libre et des configurations du complexe A et B dans l'eau selon l'analyse TD-DFT.

IV.4.2 Réactivité globale du ligand et du complexe

Selon la théorie des orbitales frontières, les valeurs des énergies de l'orbitale moléculaire la plus occupée (HOMO) et de l'orbitale moléculaire la moins occupée (LUMO) sont la base des calculs des descripteurs de la réactivité globale des molécules.

Les descripteurs de la réactivité peuvent être calculés selon le théorème de Koopmans [19-21] à l'aide des équations suivantes :

L'énergie gap :

$$\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}} \quad (\text{IV.2})$$

Le potentiel chimique

$$\mu = 1/2(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) \quad (\text{IV.3})$$

La dureté chimique

$$\eta = 1/2(E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) \quad (\text{IV.4})$$

L'indice d'électrophilicité

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (\text{IV.5})$$

Transfert de charge basé sur l'électrophilicité

$$\text{TCE} = (\mu/5)_{\text{invité}} - (\mu/5)_{\text{hôte}} \quad (\text{IV.6})$$

Les valeurs de HOMO, LUMO et les descripteurs de la réactivité globale sont reportées dans le tableau IV.5. Le niveau de prédiction est B3LYP-D3 /6-31G (d, p) dans le vide et dans l'eau comme milieux.

Table V5 Valeurs prédites des prédictors de la réactivité globale en eV, au niveau de calcul B3LYP-D3 /6-31G (d, p).

	TQ	HP β -CD	Orientation A	Orientation B
	Vide / Eau			
HOMO	-7,16/-7,15	-5,86/-6,36	-6,34/-6,47	-6,09/-6,47
LUMO	-3,58/-3,27	0,54/1,24	-3,25/-3,49	-3,50/-3,49
ΔE	3,58/3,88	6,41/7,60	3,09/2,98	2,59/2,98
μ	-5,37/ -5,21	-2,66/-2,56	-4,80/-4,98	-4,80/-4,98
η	1,79/ 1,94	3,20/3,80	1,54/1,49	1,29/1,49
ω	8,05/7,00	1,10/0,86	7,45/8,31	8,90/8,31
TCE	-	-	-2,17/-2,01	-2,17/-2,01

Le tableau ci-dessus permet de relever les constatations suivantes :

- ✓ La valeur de l'énergie gap ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$) pour l'orientation A est plus élevée que celle de l'orientation B, ce qui suggère une plus grande stabilité et une moindre réactivité.
- ✓ Les potentiels chimiques μ des deux orientations sont négatifs, ce qui signifie que le processus d'inclusion est spontané
- ✓ Le potentiel de l'hôte est supérieur à celui de l'invité, ce qui est en faveur d'un transfert de charge de HP β -CD vers la TQ lors de la formation du complexe
- ✓ L'orientation B présente une valeur plus élevée de l'indice d'électrophilie global (ω) que l'orientation A ; ce qui montre que l'orientation B a relativement un caractère électrophile plus prononcé.
- ✓ Les valeurs du transfert de charge basé sur l'électrophilicité TCE sont négatives pour les orientations A et B, ce qui indique que le transfert de charge se produit de l'hôte vers l'invité.
- ✓ Dans l'eau, les valeurs du gap, de la dureté chimique η et de l'indice d'électrophilicité ω sont les mêmes pour les deux orientations.

IV.5. Analyse de la surface de Hirshfeld

La surface de Hirshfeld (SH) a été identifiée comme l'espace occupé par une cellule unitaire dans un système cristallin sur la base de la distribution électronique calculée autour de la densité électronique sphérique dans chaque atome [22]. La SH est utilisée pour visualiser les interactions intermoléculaires à l'aide de différents codes de couleur. Les systèmes accepteurs sont indiqués par les taches rouges (accepteurs de liaisons hydrogène) et les potentiels électrostatiques positifs sont représentés par une couleur bleue (donneurs de liaisons hydrogène).

La fonction d_{norm} est un rapport entre la distance entre l'intérieur d_i (distance entre l'atome le plus proche à l'intérieur de la surface) et l'extérieur d_e (distance entre l'atome le plus proche à l'extérieur de la surface) du point de surface le plus proche et les rayons de van der Waals des atomes [23-25]. La cartographie de la surface de Hirshfeld 3-D fournie dans la figure V6a montre les contacts possibles qui ont lieu dans le système. Cette cartographie présente des schémas de couleurs bleu et rouge.

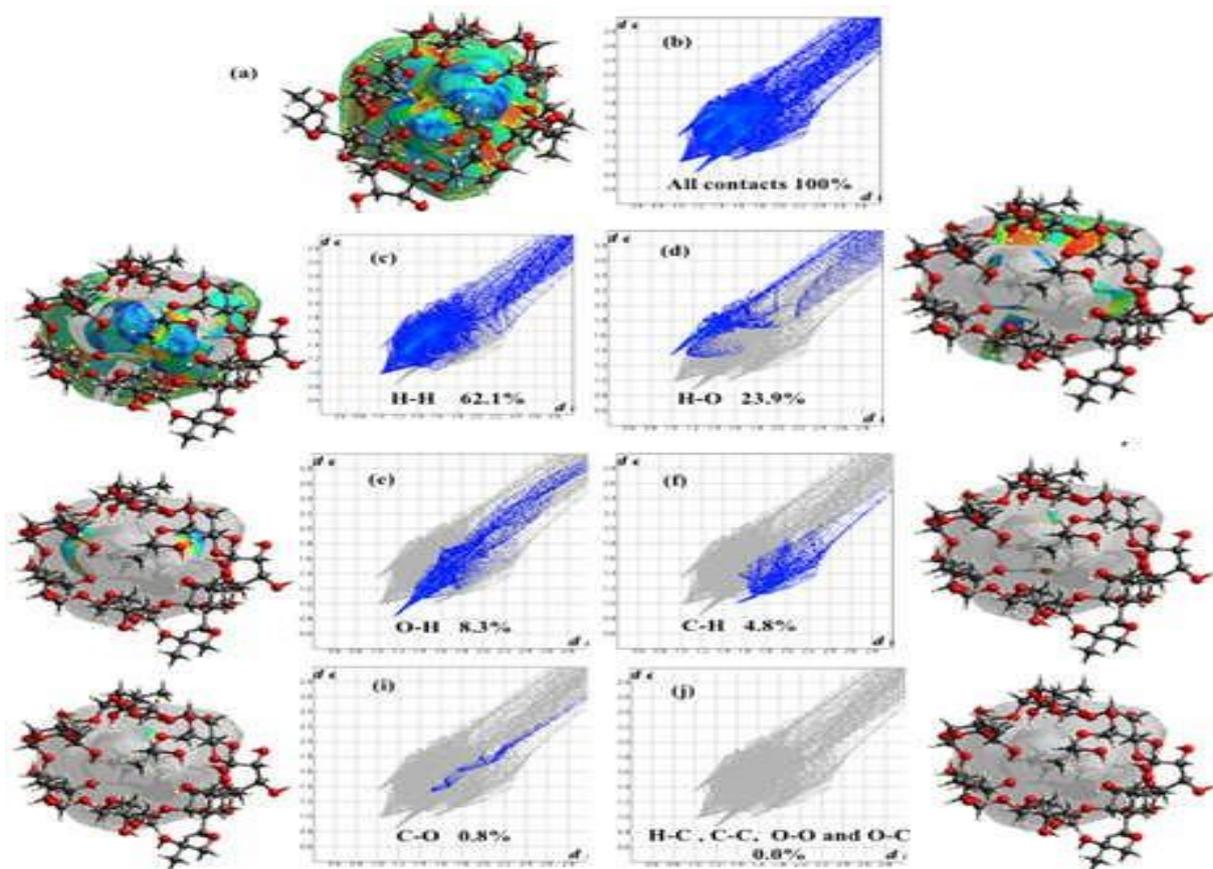


Fig.IV6. Surfaces de Hirshfeld (a) , tracés d'empreintes digitales (b) et contacts spécifiques (c-j), avec pourcentage de différentes interactions au sein du complexe.

Les empreintes digitales en 2-D de de en fonction de di sont importantes pour démontrer tous les types d'interactions entre l'hôte et l'invité dans le complexe d'inclusion. Les cartes HS et les empreintes 2D ont été générées à l'aide de CrystalExplorer17.5 [26] avec la fonction B3LYP-D3/ 6-31G (d, p). Les empreintes 2-D des contacts avec un pourcentage de contribution entre les interactions H···H, H···O, O···H, C···H, H···C, C···O et O···O sont illustrées respectivement dans la figure V.6(c-j). Les contacts par liaisons hydrogène entre HPβ-CD et TQ (H···H, O···H et H···O) sont représentés par les taches rouges sur la carte HS. Ces interactions par liaisons hydrogène sont visualisées par un grand pic dans l'empreinte 2D. Ces interactions spécifiques représentent 62,1%, 23,9% et 8,3 % de la surface totale de Hirshfeld. Il apparaît que les interactions mineures C···H et C···O représentent respectivement 4,8 et 0,8 % de toutes les interactions (voir figure IV6 f, i). Ces interactions mineures sont représentées par des taches rouges de faible intensité. Enfin, les interactions entre H···C, C···C, O···O et O···C dans le système hôte-invité n'ont pas été observées.

Ces résultats permettent de conclure que l'étude de la surface de Hirshfeld a montré que le complexe d'inclusion TQ/ HPβ-CD est stabilisé par des interactions de liaisons hydrogène.

IV.6 Exploration des interactions non covalentes (NCI)

IV.6.1 Analyse des orbitales naturelles (NBO)

Dans l'approche de l'analyse des liaisons naturelles (NBO), les interactions non covalentes correspondent à un transfert de charge d'une orbitale moléculaire d'un donneur (D) à celle de l'accepteur (A). Ces interactions entre les deux orbitales sont caractérisées par l'énergie de stabilisation $E^{(2)}$ [27]. La valeur de l'énergie $E^{(2)}$ est directement liée à l'intensité de l'interaction donneur → accepteur, plus $E^{(2)}$ est importante plus l'interaction est intense. Pour chaque donneur (i) et accepteur (j), l'énergie de stabilisation associée à la délocalisation i → j est déterminée comme [28, 29] :

$$E_{ij}^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F_{(i,j)}^2}{E_j - E_i} \quad (\text{IV.7})$$

où q_i est l'occupation de l'orbitale du donneur, E_i et E_j sont des éléments diagonaux et $F_{(i,j)}$ est l'élément hors diagonale de la matrice de Fock de la NBO.

Les résultats NBO des interactions non covalentes les plus importantes obtenues pour l'orientation B dans le vide et dans l'eau sont rassemblés dans le tableau V.6.

Tableau IV.6 Analyse NBO des énergies de perturbation du second ordre $E^{(2)}$ (kcal/mol) pour l'orientation B dans le vide et dans l'eau. Les résultats ont été obtenus au niveau B3LYP-D3 /6-31G (d, p).

Donneur	→	Accepteur	$E^{(2)}$ kcal/mol
BD(1)C5-H8	→	BD*(1)C222-H232	0,34/0,36
BD(1)C14-H19	→	BD*(2)C221-C225	0,4/0,32
BD(1)C26-H92	→	BD*(1)C220-H230	0,51/0,44
BD(1)C45-H50	→	BD*(1)C223-H234	0,45/0,42
BD(1)C56-H97	→	BD*(1)C223-H235	0,38/0,31
BD(1)C65-H70	→	BD*(1)O219-C227	0,22/0,25
BD(1)C196-H198	→	BD*(1)C223-H235	0,34/0,20
LP(1)O11	→	BD*(1)C222-H232	0,28/0,24
LP(1)O22	→	BD*(1)C220-H230	3,00/2,63
LP(2)O22	→	BD*(1)C220-H230	0,49/0,40
LP(1)O76	→	BD*(2)C226-C228	0,43/0,29
LP(1)O76	→	BD*(2)C228-C238	0,20/0,26
LP(2)O76	→	BD*(2)O218-C224	0,39/0,24
LP(2)O76	→	BD*(2)C226-C228	1,67/1,66
LP(1)O101	→	BD*(1)C222-H231	1,03/0,86
BD(2)O218-C224	→	BD*(1)C45-H50	0,52/0,61
BD(2)O218-C224	→	BD*(1)O133-H134	0,37/0,32
BD(2)O218-C224	→	BD*(1)O137-H138	0,97/0,89
BD(2)O219-C227	→	BD*(1)C65-H70	1,33/1,45
BD(2)O219-C227	→	BD*(1)O125-H126	0,45/0,27
BD(1)C220-H230	→	BD*(1)C26-H92	0,75/0,57
BD(2)C221-C225	→	BD*(1)C14-H19	1,22/1,06
BD(2)C221-C225	→	BD*(1)C55-H60	0,33/0,22
BD(1)C222-H232	→	BD*(1)C5-H8	0,44/0,45
BD(1)C222-H232	→	BD*(1)C15-H20	0,30/0,32
BD(1)C223-H234	→	BD*(1)C25-H30	0,30/0,27
BD(1)C223-H234	→	BD*(1)C45-H50	1,40/1,30
BD(1)C223-H235	→	BD*(1)C56-H97	0,48/0,39
BD(1)C223-H236	→	BD*(1)C45-H50	0,24/0,23
BD(1)C223-H236	→	BD*(1)C196-H197	0,24/0,24
LP(1)O218	→	BD*(1)C25-H30	2,76/2,82
LP(1)O218	→	BD*(1)O137-H138	4,58/4,12
LP(2)O218	→	BD*(1)C25-H30	1,19/1,23
LP(2)O218	→	BD*(1)O137-H138	4,11/3,75
LP(1)O219	→	BD*(1)C6-H9	0,66/0,58
LP(1)O219	→	BD*(1)C65-H70	1,95/2,08
LP(2)O219	→	BD*(1)C6-H9	1,19/1,05
LP(1)O219	→	BD*(1)C65-H70	1,74/1,57

Les interactions ont été classées en deux catégories : la première forme est celle des interactions de van der Waals établies entre l'orbitale liante (BD) du donneur et l'orbitale antiliante (BD*) de l'accepteur avec des énergies d'interaction de perturbation du second ordre se situant dans la gamme de 0,22 - 1,40 kcal.mol⁻¹ en phase gazeuse et de 0,20-1,45 kcal.mol⁻¹ dans l'eau.

La seconde est établie entre la paire libre (LP) et l'orbitale anti-liante (BD*). La paire libre dans les atomes d'oxygène possède deux types d'accepteurs types d'accepteurs BD* CH et BD*OH. L'interaction LP → BD*CH est une liaison hydrogène faible ; tandis que l'interaction LP→BD*OH est une liaison hydrogène modérée avec une énergie de stabilisation $E^{(2)}$ ne dépassant pas 4,58 kcal.mol⁻¹ et 4,12 kcal.mol⁻¹ en phase gazeuse et dans l'eau, respectivement. De même, selon les prédictions au niveau B3LYP-D2/6-31 G (d, p), la liaison hydrogène intermoléculaire varie de faible à modérée dans le complexe formé.

IV.6.2 Analyse par la méthode des Atomes dans les Molécules

Dans le chapitre précédant nous avons exposé le principe de cette méthode sous le sigle de QTAIM (Quantum Theory of Atoms In Molecules). Le complexe d'inclusion étudié sera soumis à cette technique afin d'analyser la nature des interactions et de les classer en termes de paramètre de mécanique quantique comme la densité électronique aux points critiques de liaison (BCP) [30].

Les paramètres topologiques tels que : la densité électronique $\rho(r)$, le laplacien $\nabla^2 \rho(r)$, les densités d'énergie cinétique $G(r)$, le potentiel $V(r)$, les densités d'énergie totale $H(r)$ (avec $H(r) = G(r) + V(r)$), le rapport $-G(r)/V(r)$ et l'énergie de liaison E ($E_{\text{bond}} = V(r) / 2$) proposées par Espinosa [31] donnent des informations importantes sur les propriétés des BCPs.

Selon la théorie QTAIM, les propriétés des liaisons, en particulier les liaisons hydrogène, sont confirmées par trois critères proposés par Koch et Popelier [32] :

- ✓ La présence d'un BCP entre le groupe accepteur et l'atome d'hydrogène du groupe donneur confirme l'existence d'une liaison hydrogène
- ✓ La valeur de $\rho(r)$ au point BCP doit être faible et située dans l'intervalle 0,0020-0,0400 u.a.
- ✓ La valeur de $\nabla^2 \rho(r)$ doit être positive et située dans l'intervalle 0,0240-0,1390 u.a.

Le rapport $-G(r)/V(r) > 1$ confirme la présence d'une faible liaison hydrogène et des interactions de van der Waals stabilisant le complexe.

$\nabla^2\rho(r) > 0$ et $H(r) > 0$ aux points critiques pour toutes les interactions intermoléculaires dans le vide et dans l'eau correspondent à de faibles liaisons hydrogène et affirment la prédominance des interactions électrostatiques.

Tableau IV7 Paramètres topologiques QTAIM au sein de la configuration B dans le vide et dans l'eau.

Vide								
BCP	d	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$H(r)$	$E(r)$	$-G/V$
	(Å)	u.a	u.a	u.a	u.a	u.a	kcal/mol	
H50...O218	2,49	0,009	0,034	-0,006	0,0075	0,0012	1,975	1,190
H9...O219	2,45	0,010	0,030	-0,006	0,007	0,0005	2,100	1,075
H238...O76	2,54	0,005	0,019	-0,003	0,003	0,0009	0,940	1,300
H239...O78	2,72	0,006	0,020	-0,003	0,004	0,0008	1,128	1,222
H231...O101	2,58	0,007	0,029	-0,005	0,006	0,0007	1,849	1,119
H233...O96	2,81	0,004	0,019	-0,003	0,004	0,0009	0,972	1,290
H232...O11	2,88	0,003	0,017	-0,002	0,003	0,0001	0,815	1,385
H234...O32	2,93	0,003	0,016	-0,002	0,003	0,0009	0,753	1,375
H235...O52	2,80	0,004	0,020	-0,003	0,004	0,0009	1,035	1,273
Eau								
H9...O219	2,50	0,009	0,027	-0,006	0,006	0,0005	1,882	1,083
H238...O76	2,50	0,014	0,049	-0,009	0,010	0,0015	2,949	1,159
H239...O78	2,66	0,007	0,022	-0,004	0,005	0,0007	1,349	1,163
H234...O32	2,93	0,004	0,017	-0,002	0,003	0,0010	0,627	1,500
H232...O11	2,9	0,003	0,017	-0,002	0,003	0,0009	0,784	1,360
H235...O52	2,8	0,004	0,020	-0,003	0,004	0,0009	1,004	1,281

En outre, à partir des valeurs d'énergie de liaison $E(r)$, il en ressort que les interactions intermoléculaires les plus importantes dans le vide sont obtenues H50...O218 et H9...O219, alors que dans l'eau elles sont observées avec H9...O219 et H238...O76. Ces interactions contribuent fortement à la stabilité du complexe.

Sur la base de l'analyse obtenue à partir des résultats de QTAIM, il est clair que les forces motrices régissant la stabilité du complexe sont des liaisons hydrogène faibles et des interactions de van der Waals.

IV.6.3 Analyse par les méthodes RDG et IGM

Afin de mieux cerner tous les types d'interactions entre l'hôte et l'invité dans le complexe formé, nous avons fait appel à deux méthodes recommandées pour l'exploration et la visualisation des interactions non covalentes, il s'agit de l'occurrence des méthodes du gradient de la densité réduit (RDG) et celle du gradient indépendant (IGM).

Comme nous avons mentionné précédemment, l'approche RDG est une quantité élémentaire sans dimension déterminée à partir de la densité électronique et de sa dérivée première développée par Johnson et al. [35].

Dans la représentation en 2-D, portant les valeurs de RDG en fonction de ρ multiplié par le signe de la deuxième valeur propre de la densité Laplacienne λ_2 . Comme c'est indiqué sur la figure IV.8a, on peut identifier trois zones distinctes : la première, montrée en couleur

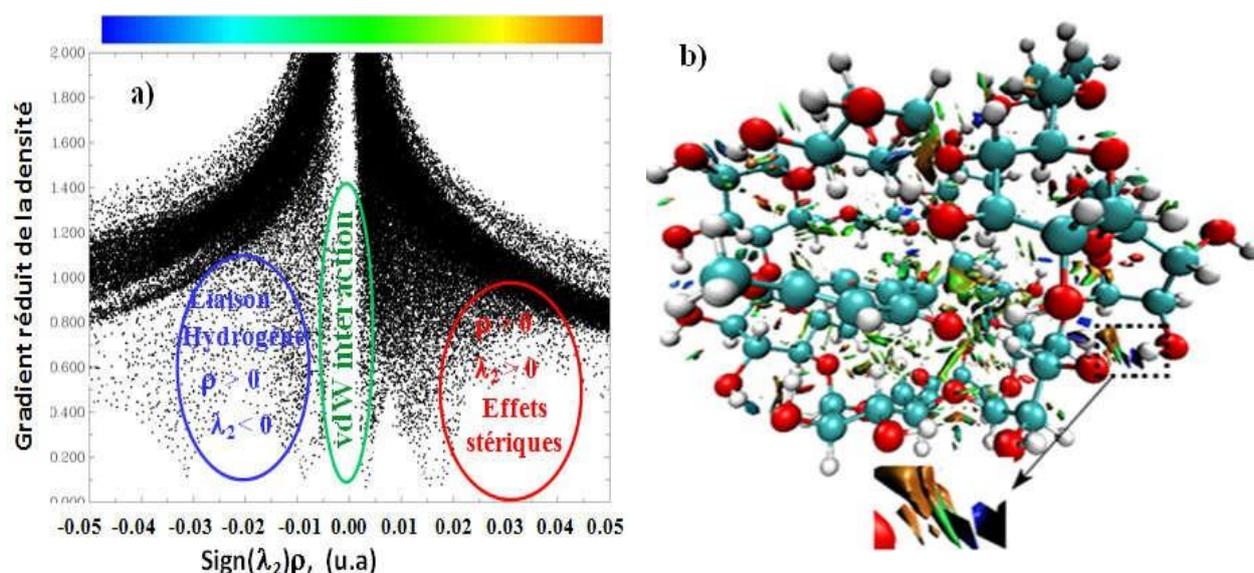


Fig.IV8. Représentations a) 2-D et b) 3-D selon la méthode RDG permettant d'identifier les différentes interactions non covalentes.

Bleue ($\rho > 0$, $\lambda_2 < 0$), est le siège des pics d'attraction et de liaisons hydrogène . La deuxième, en couleur verte ($\lambda_2 \sim 0$) est réservée aux interactions de van der Waals et dans la dernière, en rouge ($\rho > 0$, $\lambda_2 > 0$) , apparaissent les pics caractérisant le phénomène de répulsion et les effet stériques .

Dans la visualisation de l'isosurface spatiale en 3D du diagramme d'isosurface de INC illustré à la figure IV.8b, nous observons la présence de grandes quantités de taches vertes dans

l'espace entre la TQ et HP β -CD, spécifiques des interactions de van der Waals, des fortes interactions de liaison hydrogène avec des taches bleues.

Les interactions de van der Waals, les fortes interactions de liaison hydrogène avec des taches bleues et les forces stériques répulsives sont visualisées par les taches rouges. Le nombre de taches vertes dans la zone entre l'hôte et l'invité est supérieur à celui des taches bleues et rouges, ce qui indique que le TQ forme une inclusion stable avec le HP β -CD.

D'autre part, les forces motrices dans le complexe sont également analysées à l'aide d'un modèle de gradient indépendant (IGM) proposé par Lefebvre et al. [36] sur la base de la méthode de la densité électronique. Contrairement à l'analyse du gradient de densité réduit (RDG), l'IGM peut représenter les interactions covalentes et non covalentes dans deux régions intra- et intermoléculaires et s'exprime comme suit:

$$\delta g^{\text{IGM}} = \delta g^{\text{intra}} + \delta g^{\text{inter}} \quad (\text{V.8})$$

où δg^{intra} and δg^{inter} indiquent les contributions intramoléculaire et intermoléculaire au gradient de la densité électronique, respectivement.

$$\delta g^{\text{inter}} = \left| \nabla \rho^{\text{IGM,inter}} \right| - \left| \nabla \rho \right| \quad (\text{V.9})$$

δg^{inter} décrit les interactions entre l'hôte et l'invité, qui dépendent de l'ampleur de la norme du gradient de densité électronique $\nabla \rho^{\text{IGM,inter}}$ calculé avec le modèle IGM et le gradient de densité $\nabla \rho$ [37]. Nous notons que le terme δg^{intra} n'est pas pris en compte dans ce travail. La figure V.9 montre deux représentations, la première un diagramme de dispersion 2-D de

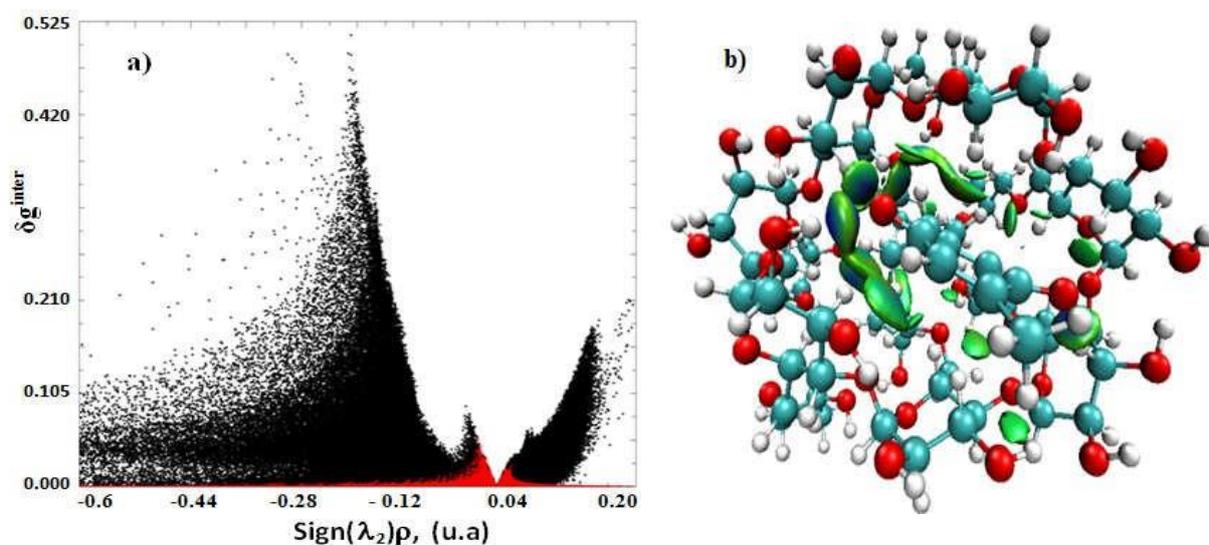


Fig.IV9. Diagramme de dispersion 2D de δg^{inter} en fonction du signe $(\lambda_2)\rho$ (a) et de la densité d'isosurface 3-D (b) pour les interactions non covalentes dans le complexe.

δg^{inter} en fonction du signe $(\lambda_2)\rho$ et la seconde la densité d'isosurface 3-D pour les interactions non covalentes . On peut en déduire que :

- ✓ le terme $\delta g^{\text{inter}} > 0$ indique la présence d'interactions non covalentes dans le complexe
- ✓ Le pic plus intense apparaît du côté négatif au signe $(\lambda_2) \rho = - 0,2$ u.a avec une valeur de δg^{inter} égale à 0,367 u.a correspondant aux liaisons hydrogène, le second, moins intense, apparaît à $(\lambda) \rho \approx -0,04$ u.a correspondant à $\delta g^{\text{inter}} = 0,052$ u.a associé aux interactions de van der Waals. Tandis que le pic du côté positif à signe $(\lambda_2) \rho$ se situe dans la région de 0,04 à 2,00 avec $\delta g^{\text{inter}} = 0,105$ u.a, ce qui est en faveur des interactions répulsives.

Les résultats obtenus montrent que la stabilité du complexe est régie par les liaisons hydrogène et les interactions de van der Waals. Ces résultats permettent de conclure que les analyses RDG et IGM sont en bon accord avec les résultats QTAIM.

IV.7. Prédiction du spectre RMN ^1H par la méthode GIAO

Dans cette partie de notre travail, nous avons associé l'approche GIAO à la fonctionnelle B3LYP-D3/6-31G (d, p) pour la prédiction du spectre RMN ^1H dans le but d'élucider la variation des déplacements chimiques des protons TQ lors de sa complexation par HP β -CD.

Le tableau IV.8 rassemble les déplacements chimiques théoriques et expérimentaux des protons concernés, les écarts entre les deux valeurs ($\Delta^b \delta$) et les déviations des déplacements suite à la formation des complexes ($\Delta^a \delta$) . Les positions repérées des protons concernés sont indiquées dans la figure IV.10.

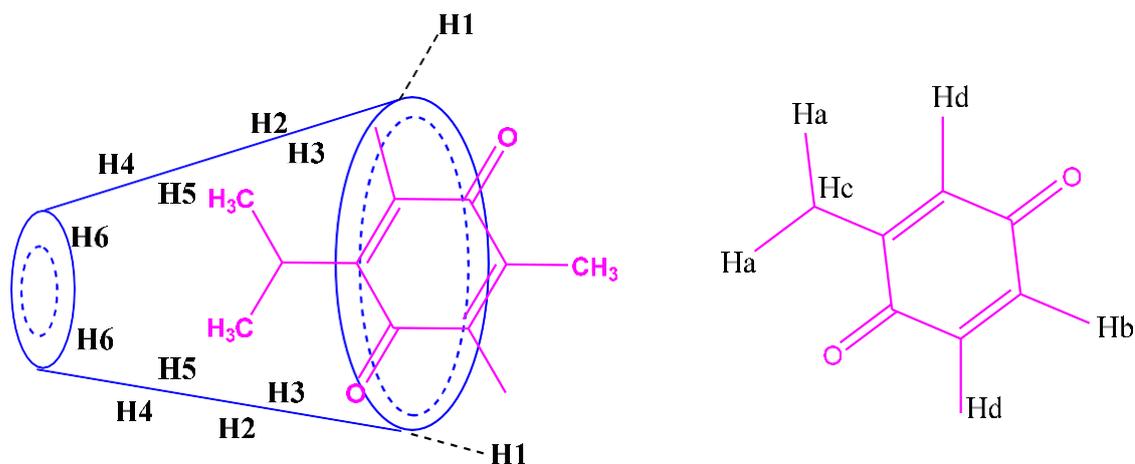


Fig.IV10. Localisation des protons affectés dans les molécules de TQ et du complexe.

Tenant compte de leurs positions relatives, les protons seront plus ou moins affectés lors de l'interaction des deux réactifs. Ainsi selon les résultats du tableau V.8 on peut remarque que :

- ✓ Pour les protons de HP β -CD : Après la complexation, H1, H2, H4, H5 et H6 sont déplacés vers un champ fort. Le déplacement chimique le plus important est observé pour H5, dont la valeur est modifiée de 2,277 ppm. Ces résultats indiquent que le proton H5 est plus affecté par la molécule invitée. Ceci est en bon accord avec les résultats expérimentaux obtenus par spectrométrie RMN ^1H . Le signal de H3 est décalé vers le champ faible bas de 0,08 ppm.
- ✓ Pour la TQ : Les signaux des protons de TQ après complexation se sont déplacés vers le champ fort. Ceci est dû au fait qu'ils forment des liaisons hydrogène avec HP β -CD ou éventuellement en raison du nouveau réarrangement de l'invité à l'intérieur de la cavité hydrophobe de HP β -CD.

Tableau IV8 Déplacements chimiques (δ en ppm) théoriques et expérimentaux obtenus au niveau B3LYP-D3/6-31g (d, p) dans l'orientation B.

	δ_{TO}	δ_{TO}	$\Delta^b \delta_{\text{TO}}$	δ_{CD}	δ_{CD}	$\Delta^b \delta_{\text{CD}}$	δ_{cplex}	δ_{cplex}	$\Delta^b \delta_{\text{cplex}}$	$\Delta^a \delta$	$\Delta^a \delta$
	cal	exp		cal	exp		cal	exp		cal	exp
H1	-			4,991	5,131	0,14	5,292	5,119	-0,313	0,301	-0,012
H2	-			3,695	3,546	-0,149	3,771	3,542	-0,08	0,076	-0,004
H3	-			4,936	3,96	-0,976	4,854	3,962	0,084	-0,082	0,002
H4	-			3,866	3,428	-0,438	4,293	3,427	-0,428	0,427	-0,001
H5	-			3,901	3,738	-0,163	6,178	3,739	-2,276	2,277	0,001
H6	-			3,916	3,835	-0,081	4,291	3,836	-0,740	0,375	0,001
Ha	1,751	1,109	-0,642	-	-		2,043	1,410	-0,260	0,292	0,032
Hb	2,653	1,990	-0,637	-	-		3,093	2,012	-0,418	0,440	0,022
Hc	3,861	2,963	-0,898	-	-		4,628	2,997	-0,733	0,767	0,034
Hd	7,247	6,560	-0,687	-	-		7,628	6,54	-0,401	0,381	-0,002

$$\Delta^a \delta = \delta_{\text{complexe}} - \delta_{\text{hôte/invité libres}} \quad \Delta^b \delta = \delta_{\text{exp.}} - \delta_{\text{cal.}}$$

Pour montrer la précision de la prédiction des déplacements chimiques des protons indiqués on a tracé un graphique, représenté par la figure IV.11, de dépendance entre les résultats de prédiction par B3LYP-D3/6-31g (d, p) et ceux obtenus expérimentalement. La dépendance est avec un coefficient de corrélation de $R= 0,9059$, ce qui montre que les résultats prédits sont en bon accord avec ceux déterminés expérimentalement.

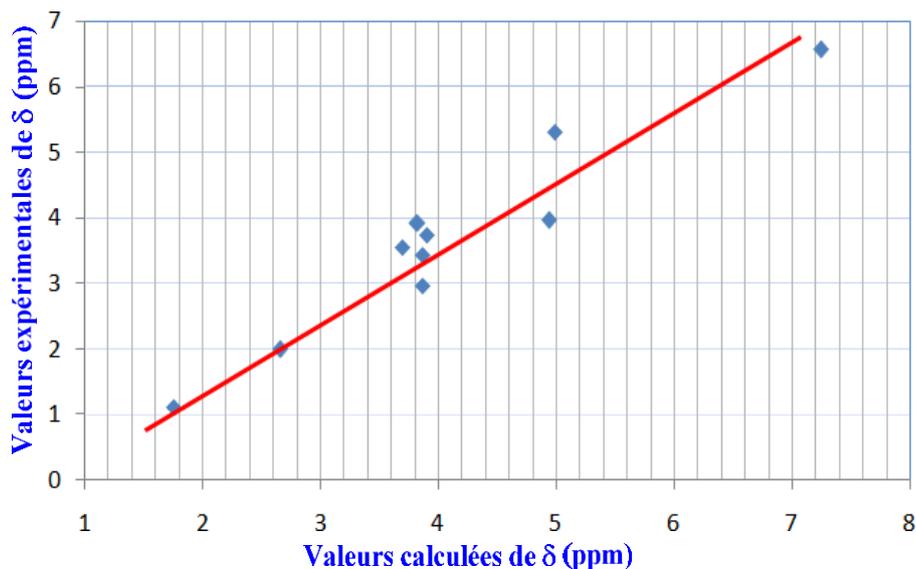


Fig.IV11. Corrélation entre les valeurs des déplacements chimiques (δ en ppm) calculés et ceux obtenus expérimentalement en RMN ^1H dans le méthanol.

Les écarts importants entre les déplacements chimiques des protons des molécules de chacun des réactifs, et ceux des protons correspondants dans le complexe formé, confirment que la molécule de l'invité est encapsulée dans la cavité hydrophobe de la macromolécule.

Références

- [1] E.E. Bolton, Y. Wang, P.A. Thiessen, S.H. Bryant, PubChem: integrated platform of small molecules and biological activities, *Annu. Rep. Comput. Chem.* 4 (2008) 217–241 Elsevier, [https://doi:10.1016/S1574-1400\(08\)00012-1](https://doi:10.1016/S1574-1400(08)00012-1).
- [2] Chem-Office 3D Ultra, Version 10, Cambridge Software, 2006.
- [3] MOPACJames J.P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, 2016, <http://OpenMOPAC.net2016>.
- [4] H. Safia, M. Fatiha, B. Belgacem, N. Leila, The inclusion behavior of 8-Anilino-1-naphthalene sulfonate into Cucurbit [7]uril: a DFT approach, *J. Mol. Struct.* 1217 (2020) 128390, <https://doi:10.1016/j.molstruc.2020.128390>.
- [5] H. Bouchemela, F. Madi, L. Nouar, DFT investigation of host–guest interactions between α -Terpineol and β -cyclodextrin, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 95(2019) 247–258, <https://doi:10.1007/s10847-019-00940-8>.

- [6] S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory, *J. Comput. Chem.* 32 (2011) 1456–1465, <https://doi:10.1002/jcc.21759>.
- [7] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, A consistent and accurate abinitio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu, *J. Chem. Phys.* 132 (2010) 154104, <https://doi:10.1063/1.3382344>.
- [8] J. Antony, S. Grimme, Density functional theory including dispersion corrections for intermolecular interactions in a large benchmark set of biologically relevant molecules, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 8 (2006) 5287–5293, <https://doi:10.1039/b612585a>.
- [9] S. Grimme, Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction, *J. Comput. Chem.* 27 (2006) 1787–1799, <https://doi:10.1002/jcc.20495>.
- [10] S. Grimme, Density functional theory with London dispersion corrections, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* 1 (2011) 211–228, <https://doi:10.1002/wcms.30>.
- [11] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, Quantum mechanical continuum solvation models, *Chem. Rev.* 105 (2005) 2999–3094, <https://doi:10.1021/cr9904009>.
- [12] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, 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. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, *Gaussian 09, Revision B.01*, Gaussian Inc, Wallingford CT, 2010.
- [13] Roy Dennington, Todd Keith, John Millam, *GaussView, Version 5*, Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009.
- [14] M.S. Al-Qubaisi, A. Rasedee, M.H. Flaifel, E.E.M. Eid, S. Hussein-Al-Ali, F.H. Alhassan, A.M. Salih, M.Z. Hussein, Z. Zainal, D. Sani, Characterization of thymoquinone/hydroxypropyl- β -

cyclodextrin inclusion complex: application to anti-allergy properties, *Eur. J. Pharm. Sci.* 133 (2019) 167–182, <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.03.015>.

[15] O. Guendouzi, A. Guendouzi, H.B. Ouici, H. Brahim, M. Boumediene, M. Elkeurti, A quantum chemical study of encapsulation and stabilization of gallic acid in β -cyclodextrin as a drug delivery system, *Can. J. Chem.* 98 (2020) 204–214, <https://doi.org/10.1139/cjc-2019-0464>.

[16] D. Imane, N. Leila, M. Fatiha, G. Abdelkrim, C. Mouna, L. Ismahan, B. Abdelazize, H. Brahim, Investigation of intermolecular interactions in inclusion complexes of pyroquilon with cucurbit [n] urils (n= 7, 8) using DFT-D3 correction dispersion, *J. Mol. Liq.* 309 (2020) 113233, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113233>

[17] M. Rahim, F. Madi, L. Nouar, A. Bouhadiba, S. Haiahem, D.E. Khatmi, Y. Belhocine, Driving forces and electronic structure in β -cyclodextrin/3, 3'-diaminodiphenylsulphone complex, *J. Mol. Liq.* 199 (2014) 501–510, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2014.09.035>

[18] Chen, Y. Wang, X. Xie, M. Chen, W. Li, TDDFT study of UV–vis spectra of permethrin, cypermethrin and their beta-cyclodextrin inclusion complexes: A comparison of dispersion correction DFT (DFT-D3) and DFT, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 128 (2014) 461–467, <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.02.193>.

[19] R.G. Parr, R.A. Donnelly, M. Levy, W.E. Palke, Electronegativity: The density functional viewpoint, *J. Chem. Phys.* 68 (1978) 3801–3807, <https://doi.org/10.1063/1.436185>.

[20] R.G. Parr, R.G. Pearson, Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7512–7516, <https://doi.org/10.1021/ja00364a005>.

[21] R.G. Parr, L. V. Szentpály, S. Liu, Electrophilicity index, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 1922–1924, <https://doi.org/10.1021/ja983494x>.

[22] Y.S. Mary, Y.S. Mary, A.S. Rad, R. Yadav, I. Celik, S. Sarala, Theoretical investigation on the reactive and interaction properties of sorafenib–DFT, AIM, spectroscopic and Hirshfeld analysis, docking and dynamics simulation, *J. Mol. Liq.* 330 (2021) 115652, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115652>.

[23] F.L. Hirshfeld, Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities, *Theor. Chim. Acta.* 44 (1977) 129–138, <https://doi.org/10.1007/BF00549096>.

[24] H.H. Sallam, Y.H.E. Mohammed, F.H. Al-Ostoot, M.A. Sridhar, S.A. Khanum, Synthesis, structure analysis, DFT calculations, Hirshfeld surface studies, and energy

frameworks of 6-Chloro-3-[(4-chloro-3-methylphenoxy) methyl][1, 2, 4] triazolo [4, 3-b] pyridazine, *J. Mol. Struct.* 1237 (2021) 130282,

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130282>

[25] C.F. Mackenzie, P.R. Spackman, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, CrystalExplorer model energies and energy frameworks: extension to metal coordination compounds, organic salts, solvates and open-shell systems, *IUCrJ.* 4 (2017) 575–587, <https://doi.org/10.1107/S205225251700848X>.

[26] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, Hirshfeld surface analysis, *CrystEngComm.* 11 (2009)19–32. <https://doi.org/10.1039/B818330A>.

[27] E.D. Glendening, A.E. Reed, J.E. Carpenter, F. Weinhold, NBO version 3.1. Pittsburgh, PA: Gaussian, (1992).

[28] F. Weinhold, C.R. Landis, E.D. Glendening, What is NBO analysis and how is it useful?, *Int. Rev. Phys. Chem.* 35 (2016) 399–440, <https://doi.org/10.1080/0144235X.2016.1192262>

[29] M. Rezaei-Sameti, P. Zarei, NBO, AIM, HOMO–LUMO and thermodynamic investigation of the nitrate ion adsorption on the surface of pristine, Al and Ga doped BNNTs: A DFT study, *Adsorption.* 24 (2018) 757–767, <https://doi.org/10.1007/s10450-018-9977-7>.

[30] N.S. Venkataramanan, A. Suvitha, Y. Kawazoe, Intermolecular interaction in nucleobases and dimethyl sulfoxide/water molecules: a DFT, NBO, AIM and NCI analysis, *J. Mol. Graph. Model.* 78 (2017) 48–60, <https://doi.org/10.1016/j.jmngm.2017.09.022>.

[31] E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte, Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities, *Chem. Phys. Lett.* 285 (1998) 170–173, [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(98\)00036-0](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(98)00036-0)

[32] U. Koch, P.L.A. Popelier, Characterization of CHO hydrogen bonds on the basis of the charge density, *J. Phys. Chem.* 99 (1995) 9747–9754, <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c01096>

[33] I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero, Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 11154–11161. <https://doi.org/10.1021/ja0017864>

[34] I. Alkorta, I. Rozas, J. Elguero, Theoretical study of the Si–H group as potential hydrogen bond donor, *Int. J. Quantum Chem.* 86 (2002) 122–129, <https://doi.org/10.1002/qua.1613>

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

<https://doi.org/10.1021/jacs>.

[36] C. Lefebvre, G. Rubez, H. Khartabil, J.-C. Boisson, J. Contreras-García, E. Hénon, Accurately extracting the signature of intermolecular interactions present in the NCI plot of the reduced density gradient versus electron density, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 19 (2017) 17928–17936, <https://doi.org/10.1039/C7CP02110K>

[37] L. Li, R. Jia, Q.-C. Zheng, What are the effects of cucurbit [n] uril on CTMS loading? Insights from QM calculations and MD simulations, *Comput. Mater. Sci.* 181 (2020) 109751, <https://doi.org/10.1016/j.physb.2020.412566>.

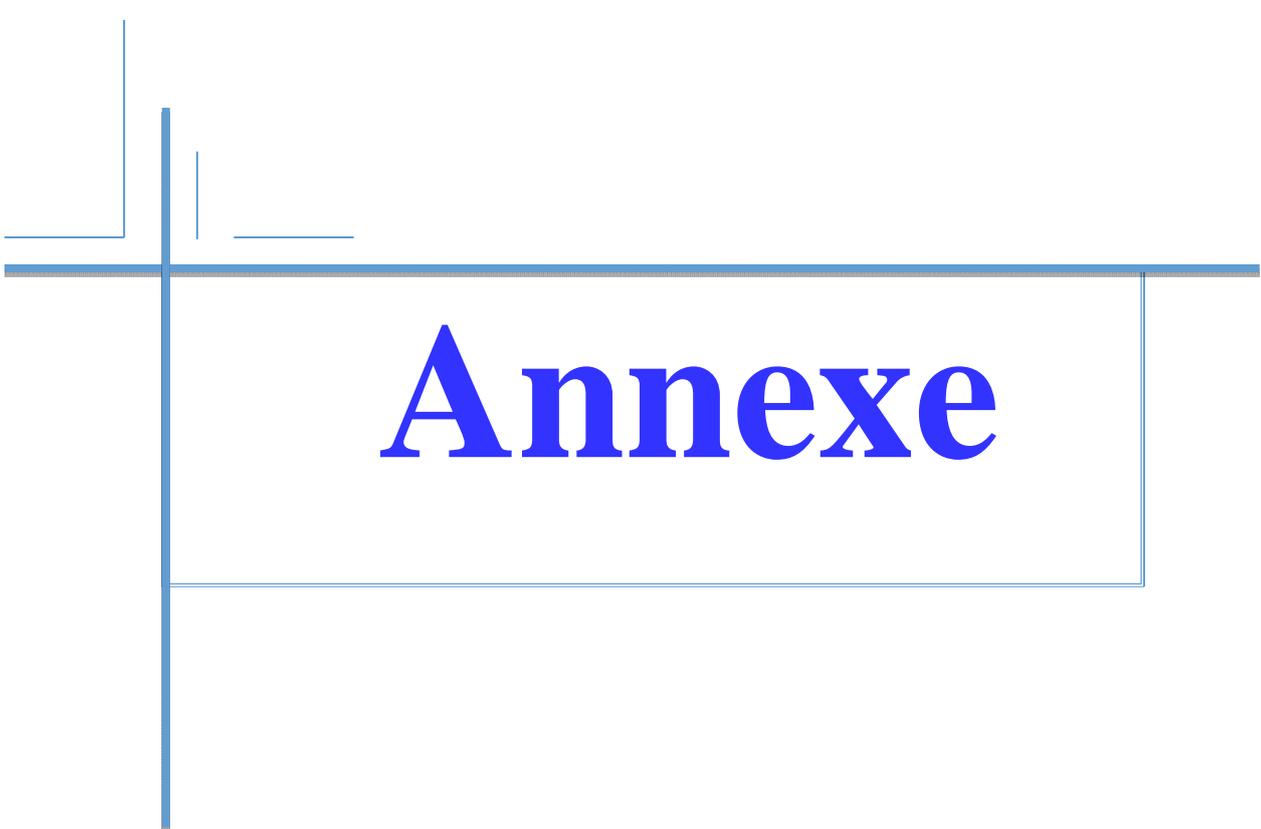


Conclusion

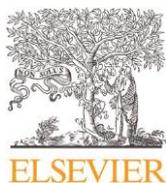
Conclusion

Dans ce travail, nous avons réalisé une étude théorique du complexe d'inclusion de TQ avec HP β -CD dans le vide et dans l'eau avec la méthode DFT/6-31G (d, p) aux niveaux PM6, PM7, PM6-DH2, DFT-D2 et DFT-D3.

- Les résultats des énergies de complexation sont en faveur de l'orientation B. De plus, la fonctionnelle B3LYP-D3 est plus précise que la fonctionnelle B3LYP-D2.
- Les résultats suggèrent que ces complexes sont stabilisés par l'établissement de liaisons hydrogène entre l'invité et l'hôte.
- La molécule de TQ après complexation a subi des changements de paramètres géométriques. Ce changement est le résultat de la nouvelle conformation à l'intérieur de la cavité de la molécule hôte pour former un complexe d'inclusion stable.
- L'analyse TD-DFT/B3LYP-D3 a montré que la formation du complexe peut entraîner des changements dans les orbitales moléculaires responsables des transitions électroniques et donc des propriétés spectrales.
- L'analyse de la surface de Hirshfeld montre que le complexe d'inclusion TQ/ HP β -CD est stabilisé par des liaisons hydrogène, ce qui implique une sensibilité et une sélectivité importantes pour l'invité.
- Sur la base de l'analyse obtenue à partir des résultats de l'AIM, il est clair que les forces motrices régissant la stabilité du complexe sont des liaisons hydrogène faibles et des interactions de van der Waals.
- Les analyses DRG et IGM se sont révélées être en bon accord avec les résultats QTAIM.
- Enfin, les valeurs prédites et expérimentales des déplacements chimiques sont en bon accord, et la fonction B3LYP-D3 / 6-31G (d) prédit des résultats satisfaisants lorsqu'ils sont comparés aux valeurs expérimentales.

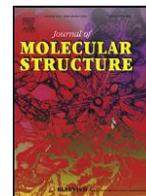


Annexe



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Structure

journal homepage: www.elsevier.com/locate/molstr

Review

Molecular modeling study of structures, Hirschfield surface, NBO, AIM, RDG, IGM and ¹H NMR of thymoquinone/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex from QM calculations



Kadri Rayene^a, Djellala Imane^b, Bouhadiba Abdelaziz^c, Nouar Leila^{b,*}, Madi Fatiha^b, Guendouzi Abdelkrim^{d,e}, Gassoumi Bouzid^f, Lafifi Ismahan^b, Houari Brahim^d, Oumeddour Rabah^g

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

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

^c University of 20 Aout 1955, Skikda, Algeria

^d Laboratory of Chemistry, Synthesis, properties and applications, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, University of Saida, Algeria

^e Laboratory of Applied Thermodynamics and Modeling Molecular, University Abu Bekr Belkaid of Tlemcen, Algeria

^f Faculty of Science of Monastir, Avenue of Environment, Laboratory of Advanced Materials and Interfaces (LIMA), University of Monastir, Monastir 5000, Tunisia

^g Laboratory of Industrial Analysis and Materials Engineering, Department of Material Sciences, Faculty of Mathematical, Informatics and Material Sciences, University of 8 Mai 1945, Guelma, Algeria

Article info

Article history:

Received 24 July 2021

Revised 13 September 2021

Accepted 22 September 2021

Available online 27 September 2021

Keywords:

Inclusion complex

QTAIM

IGM

Dispersion correction

Hirschfeld surface

RDG

Abstract

In this work, the thymoquinone (TQ)/hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β -CD) inclusion complex has been investigated employing quantum mechanical calculations in gas phase and in water. Complexation energies, geometries parameters and thermodynamic parameters ΔH° , ΔS° and ΔG° have been investigated and analyzed. The results obtained clearly indicate that the complexation process with Orientation B (TQ enters into the cavity of HP β -CD from its wide side by C2H6 group) is energetically favored than that of Orientation A (TQ penetrates the HP β -CD cavity from its wide side by methyl group). Time-dependent (TD)-DFT analysis performed in water using polarizable continuum model (PCM) calculations reveal that the main absorption bands of thymoquinone arise from the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition, after encapsulated by hydroxypropyl- β -cyclodextrin to form inclusion complexes. (HOMO- LUMO) energy and global reactivity descriptor values were evaluated. The results of electrophilicity based charge transfer (ECT) indicate that, the charge transfer occurs from the host to the guest. The Hirschfield surface is also investigated. From QTAIM analysis, $\nabla^2\rho(r) > 0$ and $H(r) > 0$ at critical points for all intermolecular interactions correspond to weak H-bonds and affirm dominance of electrostatic interactions. Also, the ratio $-G(r)/V(r) > 1$ confirms the presence of weak hydrogen bonding and van der Waals interactions stabilizing the complex. In addition, the reduced density gradient (RDG) and the independent gradient model (IGM) methods were used to reveal and distinguish between attractive interactions such hydrogen bonds, repulsive interactions and van der Waals interactions. At last, ¹H NMR chemical shifts were computed with gage-including atomic orbital (GIAO) and compared with experimental results.

© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Cyclodextrins (CDs) are cyclic torus-shaped molecules, consisting of 6 (α -CD), 7 (β -CD) and 8 (γ -CD) D-Glucose Monomer, linked by glycosidic bonds [1,2]. Complexation with cyclodextrins

has been extensively used to enhance the aqueous solubility and dissolution rate of poorly water-soluble drugs [3]. They have become popular due to their hydrophilic character and its ability to improve the physicochemical properties and chemical stability of drugs [4,5]. Modified CDs such as hydroxypropyl β -cyclodextrin (HP β -CD) (Fig. 1.a) has attracted increasing research interest due to its high aqueous solubility with low toxicity [6,7] and satisfac-

* Corresponding author.

E-mail addresses: leilanoua@yahoo.fr, nouar.leila@univ-guelma.dz (N. Leila).

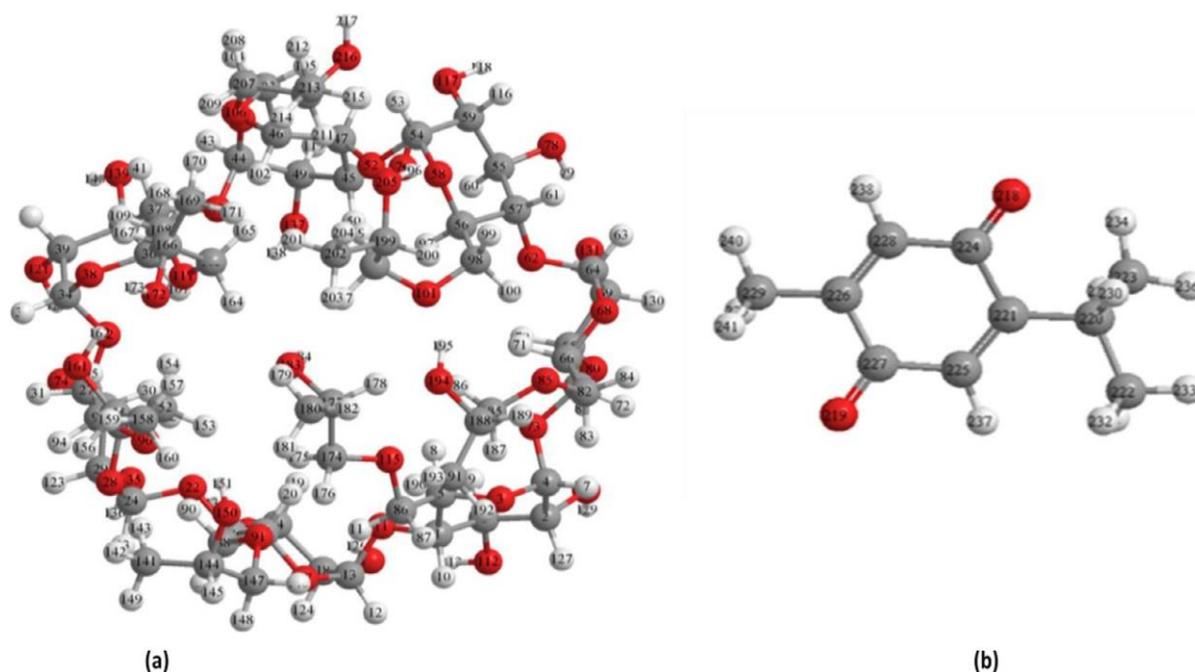


Fig. 1. The optimized structures of hydroxypropyl- β -cyclodextrin (a) and thymoquinone (b) by the semi-empirical PM6-DH2 with explicit dispersion corrections.

tory inclusion ability [8]. HP β -CD has wide applications in food, pharmaceuticals and agriculture [9,10].

Thymoquinone (TQ) (2-Isopropyl-5-methyl-1,4-benzoquinone) (Fig. 1.b) is the bioactive constituent of the volatile oil of black cumin (*Nigella sativa* L.). It possesses many pharmacological properties, including antioxidant, analgesic, anti-inflammatory, antiasthmatic, antipyretic, antimicrobial, antihypertensive, and anti-neoplastic [11–13]. It also acts as anticancer agent against different human cancers such as breast, pancreatic, prostate, blood, oral, bone, head and neck, cervical, liver and lung [14]. Many studies are reported by several authors describe the importance of thymoquinone in pharmacology [15–19]. Its practical administration has been limited due to poor aqueous solubility and bioavailability. For this different nanotechnology-based approaches of TQ are reported for dissolution and bioavailability enhancement [20–26]. Based on this way, inclusion of TQ in HP β CD cavity was successfully performed by Al-Qubaisiet al [27]. The inclusion complex was evidenced and characterized using X-ray diffraction, differential scanning calorimetric, thermal gravimetric analysis, Fourier transform infrared, scanning electron microscopy and nuclear magnetic resonance.

A theoretical method based on quantum chemical theories; such semi empirical methods and density functional theory including dispersion correction becomes a powerful theoretical tool for studying host-guest system [28]. These methods provide reasonably accurate description of the non-covalent interactions and their precision offered a reasonable interpretation of obtained results [28,29].

In the present work, PM6-DH2, B3LYP-D2/6–31 G (d, p) and B3LYP-D3/6–31 G (d, p) were used to study the stability of the inclusion complex TQ@ HP β -CD through the energies, geometric structures, and chemical reactivity. NBO, QTAIM, NCI and IGM analyses were determined to understand the nature and type of intermolecular interactions stabilizing our system.

2. Computational methods

In the first part of our work, the initial geometric structure of TQ was extracted from the PUBCHEM compound database [30],

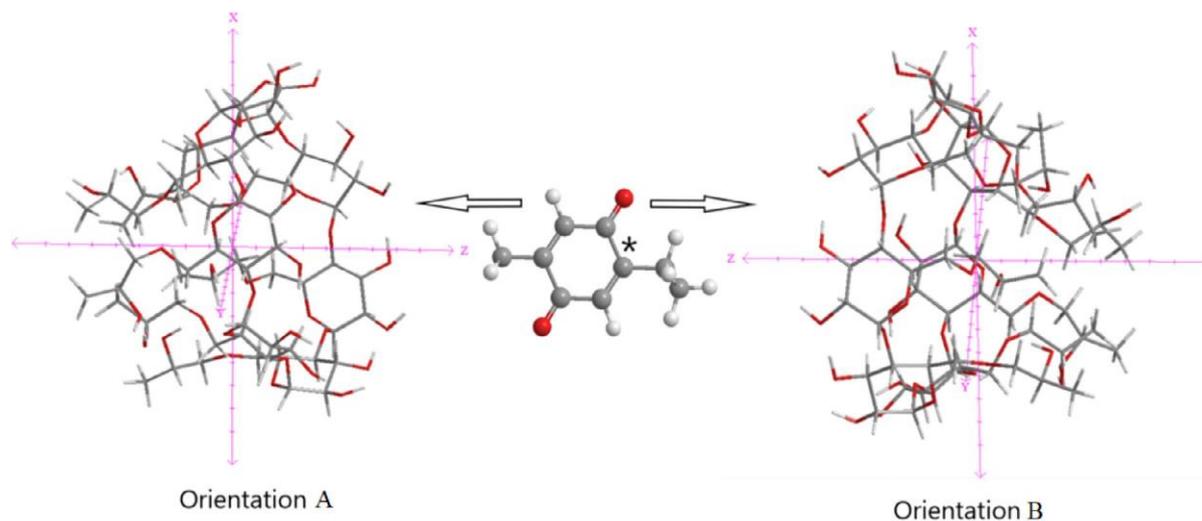
while the initial structure of HP β -CD was built with Chem office 3D Ultra [31]. Then, the two structures were optimized by the semi-empirical method PM6-DH2 implemented in MOPAC 2016 package [32]. The formed complexes of TQ@HP β -CD were also fully optimized at the same level of theory. For simplicity, two possible orientations were assumed for complexes: The first orientation in which the guest molecule was inserted into the cavity of HP β -CD from its wide side by methyl group was called “Orientation A”, and the second one was called “Orientation B”; where the guest is included by its wide side by C₂H₆ group (see Fig. 2a).

Here we describe briefly the strategy followed during the construction of the inclusion complex, which is the same as that cited in the references [29,33]. The distance between the labeled carbon atom (C*) of TQ. Then, the guest was moved into the HP β -CD cavity along the Z-axis from -8 to 8 Å with 1 Å step. The generated structures at each step were optimized with PM6-DH2 method without any restriction and the most stable complexes were deduced.

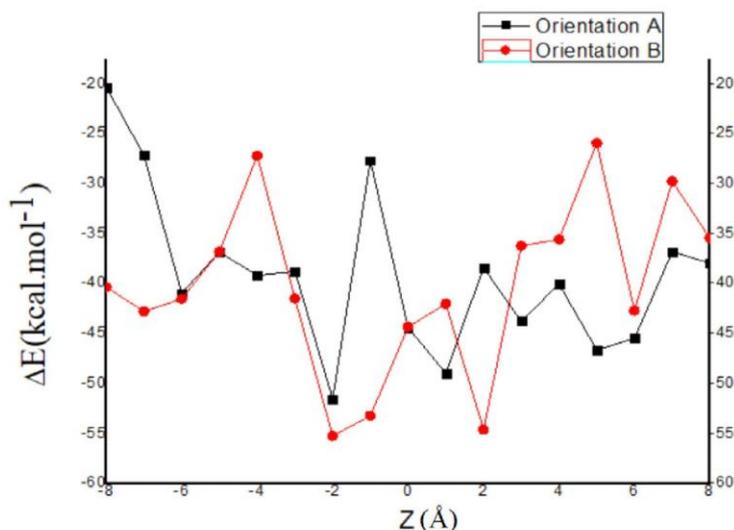
To get more accurate results, the most stable complexes, the free guest and the free host were re-optimized at high level of the density functional theory including dispersion correction [34–36] using the following functional, B3LYP-D2 [37] and B3LYP-D3 [35,38] with 6–31 G (d, p) basis set in gas phase and in water. The use the D dispersion correction term [34–38], provides an accurate description of non-covalent interactions, in particular weak interactions such as hydrogen bonding and van der Waals interactions [28].

The effect of implicit water solvation on complex formation was considered with conductor polarizable continuum model (CPCM) [39]. The calculation of frequencies follows the optimization procedure obviously meant. The DFT calculations were performed using Gaussian 09 program [40] and molecular graphics were generated with Gauss View [41]

In the second part, (i) energies of the two orientations were computed and compared. (ii) The H-bonds for both orientations in gas phase and in water were determined as these are the key parameters for the stability of the complexes. (iii) The electronic transitions were analyzed by time dependent-density functional theory (TD-DFT) [42]. (iv) Global reactivity indices were obtained by using



(a)



(b)

Fig. 2. The proposed orientations (a) of TQ@HP β -CD inclusion complex and complexation energy ($\Delta E_{\text{Complexation}}$) versus coordinate Z (b) for Orientations A and B computed by the semi-empirical method PM6-DH2.

the HOMO-LUMO transitions. (v) Hirshfeld surface analysis and the two-dimensional fingerprint plots were also investigated.

To gain further insights about the nature and type of intermolecular interactions between host and guest of the most favorable orientation, we used the Natural Bond Orbital analysis (NBO), the Quantum Theory of Atoms-in-Molecules (QTAIM), Reduced Density Gradient (RDG) and the Independent Gradient Model (IGM).

Finally, ^1H NMR chemical shifts were computed with gage-including atomic orbital (GIAO) method [43] using the nuclear magnetic shielding tensors of the tetramethylsilane molecule (as reference) and compared with experimental results.

NBO calculations were performed using NBO 3.1 program implemented in the Gaussian 09 Package [40]. The non-covalent in-

teractions and the independent gradient model (IGM) were investigated using the Multiwfn program [44] and visualized by the VMD program [45]. QTAIM analysis was performed using the ADF package [46].

3. Results and discussion

3.1. Energetic and structural analysis of complexes

The complexation energies between host and guest computed for each step were calculated according to the following Eq. (1):

$$\Delta E_{\text{Complexation}} = E_{\text{Complex}} - E_{\text{isolatedTQ}} - E_{\text{isolatedHP}\beta\text{-CD}} \quad (1)$$

Where, the energy difference ΔE is the complexation energies, the E_{Complex} , $E_{\text{isolated TQ}}$ and $E_{\text{isolated HP}\beta\text{-CD}}$ denotes to the total energies

of the studied complex, and the isolated compounds TQ and HP β -CD respectively.

The plot of the complexation energies ΔE for the two Orientations A and B versus Z coordinate for all optimized structures during inclusion process displayed in Fig. 2(b) produces two curves. From these curves, we noticed that the complexation energies are negative which indicated that the formed complexes are energetically stable. The global minimum of the most stable structures are obtained at $Z = -2 \text{ \AA}$ and -2 \AA respectively for Orientations A and B. The corresponding energetic values obtained are equal respectively to $-51.95 \text{ kcal mol}^{-1}$ for Orientation A and $-55.21 \text{ kcal mol}^{-1}$ for Orientation B. The comparison of the corresponding values of the complexation energies reveals that the Orientation B is preferred by $3.26 \text{ kcal mol}^{-1}$ to the Orientation A, i.e. the Orientation B is the more favorable conformer. The results obtained with PM6-DH2 calculations confirm the proposed structure obtained by Mothanna Sadiq Al-Qubaisi et al. [27] in their experimental study.

The values of complexation energies computed in gas phase and in water with the functional B3LYP-D2 and B3LYP-D3 for Orientations A and B were provided in Table 1S. From this Table, it can be seen that, (i) The results support those obtained by PM6-DH2 method. (ii) In both phases, Orientations B is significantly more favorable than the Orientation A according to B3LYP-D2/6–31 G (d, p) and B3LYP-D3/6–31 G (d, p) calculation. (iii) In water, a significant increase in complexation energies is observed. This relative destabilization could be attributed to the weakness of the interaction between host and guest molecules induced by the solvation phenomenon [47].

The fully optimized structures of the lowest energy conformers obtained with B3LYP-D2 and B3LYP-D3 functional in gas phase and in water are illustrated in Fig. 3. From the structures it can be seen that, the TQ molecule is fully localized in HP β -CD cavity. Orientation B is compatible with the proposed experimental structure obtained by Al-Qubaisi et al. [27]. Additionally, the stability of the two Orientations A and B for both phases is governed by the presence of intermolecular H-bonds (HBs) in the structures. Intermolecular H-bonds (HBs) of the most stable conformations obtained at B3LYP-D2/6–31 G (d, p) and B3LYP-D3/6–31 G (d,p) calculations in gas phase and in water are given Table 2S (supplementary data). In this sense, H-bonds play an important role in the formation and the stability of both orientations.

The selected structural parameters such bond lengths, bond angles and dihedral angles of TQ (see Scheme 1S.b) before and after complexation of the most stable conformation determined in gas phase and in water by B3LYP-D2/6–31G(d, p) and B3LYP-D3/6–31G(d, p) are given in Table 3S. It is observed that the geometrical structures of TQ, after complexation is completely altered. For example, with B3LYP-D3/6–31 G (d, p) calculations, in gas phase the length of the O_2-H_{23} bond is decreased by 0.02 and 0.17 \AA respectively for Orientations A and B. In water this bond length is decreased by 0.03 \AA for Orientation A and is increased by 0.23 \AA for Orientation B. Increase in the length of the O_1-H_{13} Bond by 0.28 \AA (and 0.17 \AA) and 0.32 \AA (and 0.32 \AA) respectively for Orientations A and B in gas phase (and in water). Decrease in the length of the O_1-H_{21} bond by 0.01 \AA for Orientation B in gas phase with the unchanged length for Orientation B in water and for Orientation A in both phases. Also, significant changes in the values of angles are detected for both orientations. From the results, it is cleared that the alteration of structural parameters of the guest molecule is a proof of formation of the inclusion complex. The same result is also obtained with B3LYP-D2/6–31 G (d, p) calculations.

Additionally, the thermodynamic parameters such; standard enthalpy changes (ΔH°), standard Gibbs free energy changes (ΔG°) and standard entropy (ΔS°) changes for both orientations have been computed at 298.15 K and 1 atm and provided in Table 1. It can be seen from this Table that, the negative values ΔH° shows

Table 1

Thermodynamic parameters: standard enthalpy changes (ΔH°), standard Gibbs free energy changes (ΔG°) and standard entropy changes (ΔS°) computed at B3LYP-D3/6–31 G (d, p) calculations for both orientations in gas phase and in water.

	In gas phase	
	Orientation A	Orientation B
ΔH° (kcal.mol ⁻¹)	-37.57	-41.90
ΔS° (cal .mol ⁻¹ .K ⁻¹)	-48.87	-64.49
ΔG° (kcal.mol ⁻¹)	-22.99	-22.68
In water		
ΔH° (kcal.mol ⁻¹)	-27.28	-30.91
ΔS° (cal .mol ⁻¹ .K ⁻¹)	-46.09	-56.39
ΔG° (kcal.mol ⁻¹)	-13.54	-14.09

that the interaction that took place between TQ and HP β -CD was exothermic. The high negative ΔH° values for Orientation B explained a strong interaction occurring between TQ and HP β -CD that could be due to van der Waals or hydrophobic types of interaction [48]. The standard entropy (ΔS°) change is also negative; this is due to the decrease in the degree of freedom in translation and in rotation of TQ molecule during the formation of the inclusion complex [28]. The negative values of the standard Gibbs free energy changes indicated that the inclusion process of TQ into HP β -CD cavity was spontaneous in nature. On the other hand, the higher negative values of ΔG° imply higher degrees of stabilization attained in the Orientation B as due to the fact that the change of ΔG° of any inclusion process is largely dependent on the stabilization of the complexation system. Our theoretical results are in good agreement with experimental data [27].

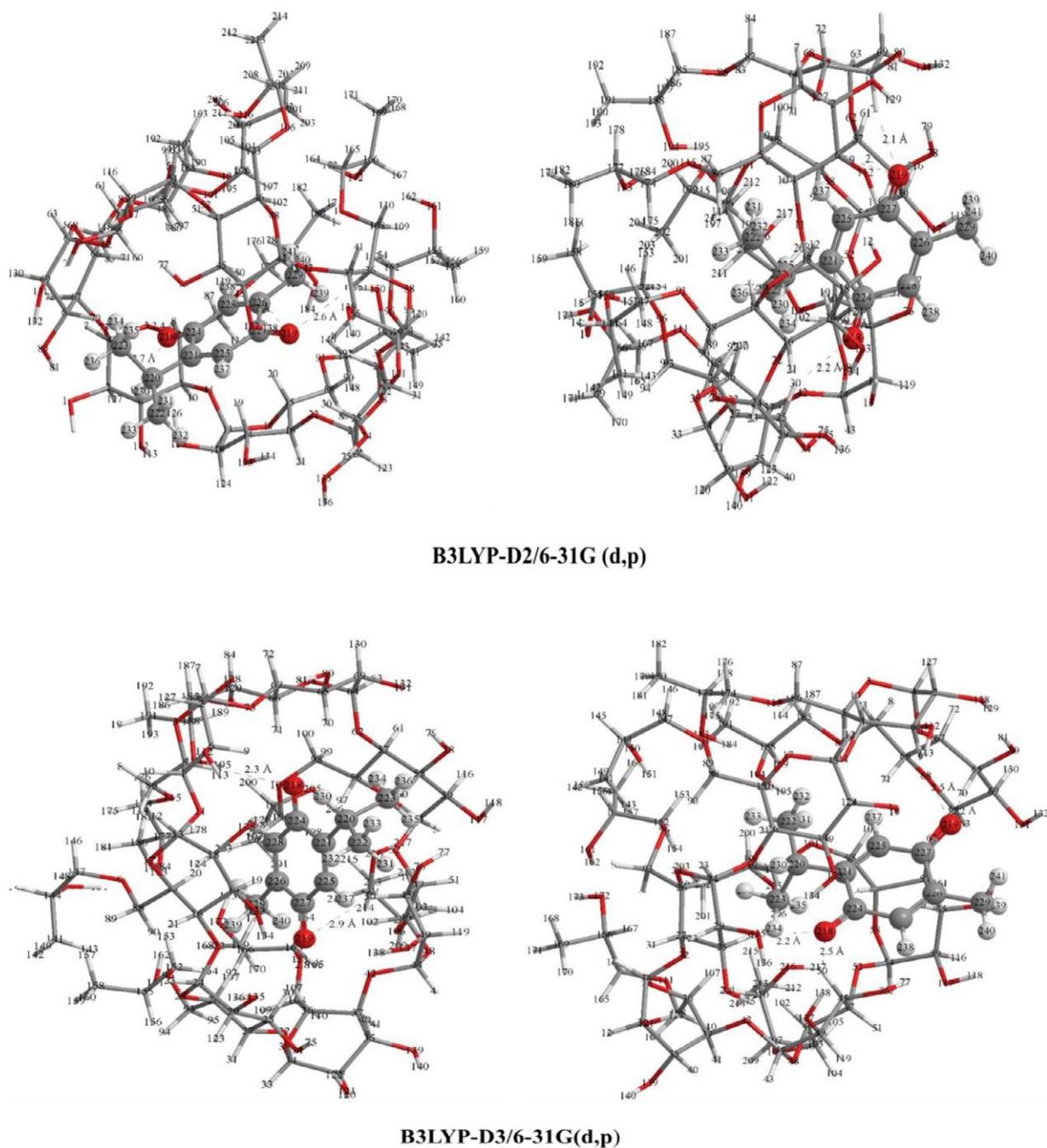
32. Electronic properties

32.1. TD-DFT analysis

Time-dependent (TD)-DFT analysis performed in water using polarizable continuum model (PCM) at B3LYP -D3/ 6–31 G (d, p) allows to understand wavelengths of electron transitions. [49]. The absorption peaks (λ), their predicted energies (E), oscillator strength (f) minor and major orbital contributions are presented in Table 2. From Table 2, it can be seen that the absorption spectrum of free TQ exhibits 3 absorption bands centered at wavelengths (λ) of 486.11 , 438.60 and 373.96 nm corresponding to the transition energies equal respectively to 2.55 , 2.83 and 3.31 eV . These peaks are mainly originated due to electronic transition from HOMO \rightarrow LUMO (98.54%), HOMO-2 \rightarrow LUMO (67.14%) and HOMO-1 \rightarrow LUMO (67.87%). After complexation with HP β -CD, the UV–vis absorption of both orientations is different from that of free TQ. It can be suggested that such changes in the absorption bands can be attributed to the conformational changes in the structure of TQ upon the formation of the inclusion complex with HP β -CD. We noticed from the 3D plots of the HOMO and LUMO orbital computed at the TD- B3LYP -D3/ 6–31 G (d, p) level illustrated in Fig. 4 that, the HOMO orbital is located on the HP β -CD molecule, while the LUMO orbital is observed on the TQ for both orientations showing a high charge transfer between host and guest during the formation of inclusion complexes. There are no experimental results to compare them with our theoretical results.

32.2. Molecular reactivity analyses

In the present work, the Highest Occupied Molecular Orbital (HOMO) and Lowest Unoccupied Molecular Orbital (LUMO) energies obtained from TD-DFT analysis are used to determine the stability and reactivity of the two complexes. Additionally, HOMO and



In gas phase

Fig. 3. The optimized structures of the most stable conformations obtained at B3LYP- D2/6–31 G (d, p) and B3LYP- D3/6–31 G (d, p) calculations in gas phase and in water.

LUMO energies are used to calculate the global reactivity descriptors. The global reactivity indices derived from density functional theory [50] and Parr functions [51] were evaluated using the following equations [52]:

$$\text{Chemical potential}(\mu) = 1/2(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) \quad (2)$$

$$\text{Chemical hardness}(\eta) = 1/2(E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) \quad (3)$$

$$\text{Electrophilicity index}(\omega) = \mu^2/2\eta \quad (4)$$

$$\begin{aligned} \text{Electrophilicity based charge transfer (ECT)} \\ = (\Delta N_{\text{max}})_{\text{host}} - (\Delta N_{\text{max}})_{\text{guest}} \end{aligned} \quad (5)$$

Where $\Delta N_{(\text{MAX})\text{host or guest}} = (-\mu/\eta)_{\text{host or guest}}$

The Highest Occupied Molecular Orbital (HOMO), the Lowest Unoccupied Molecular Orbital (LUMO) energies, gap (HOMO-LUMO) and global reactivity descriptors obtained at B3LYP-D3 /6–31 G (d,p) calculations in gas phase and in water are summarized in Table 3. From this Table we noticed that, in gas phase: (i) the value of $(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$ gap for Orientation A is higher than that of Orientation B suggests higher stability and less reactivity. (ii) The chemical potential of both orientations is negative and it means that the inclusion process is spontaneous. (iii) $\mu_{\text{free host}} > \mu_{\text{free guest}}$ which means that the charge transfer accompanying the formation of inclusion complex is directed from HP β -CD to TQ. (iv) Orientation B presents higher value of global electrophilicity index

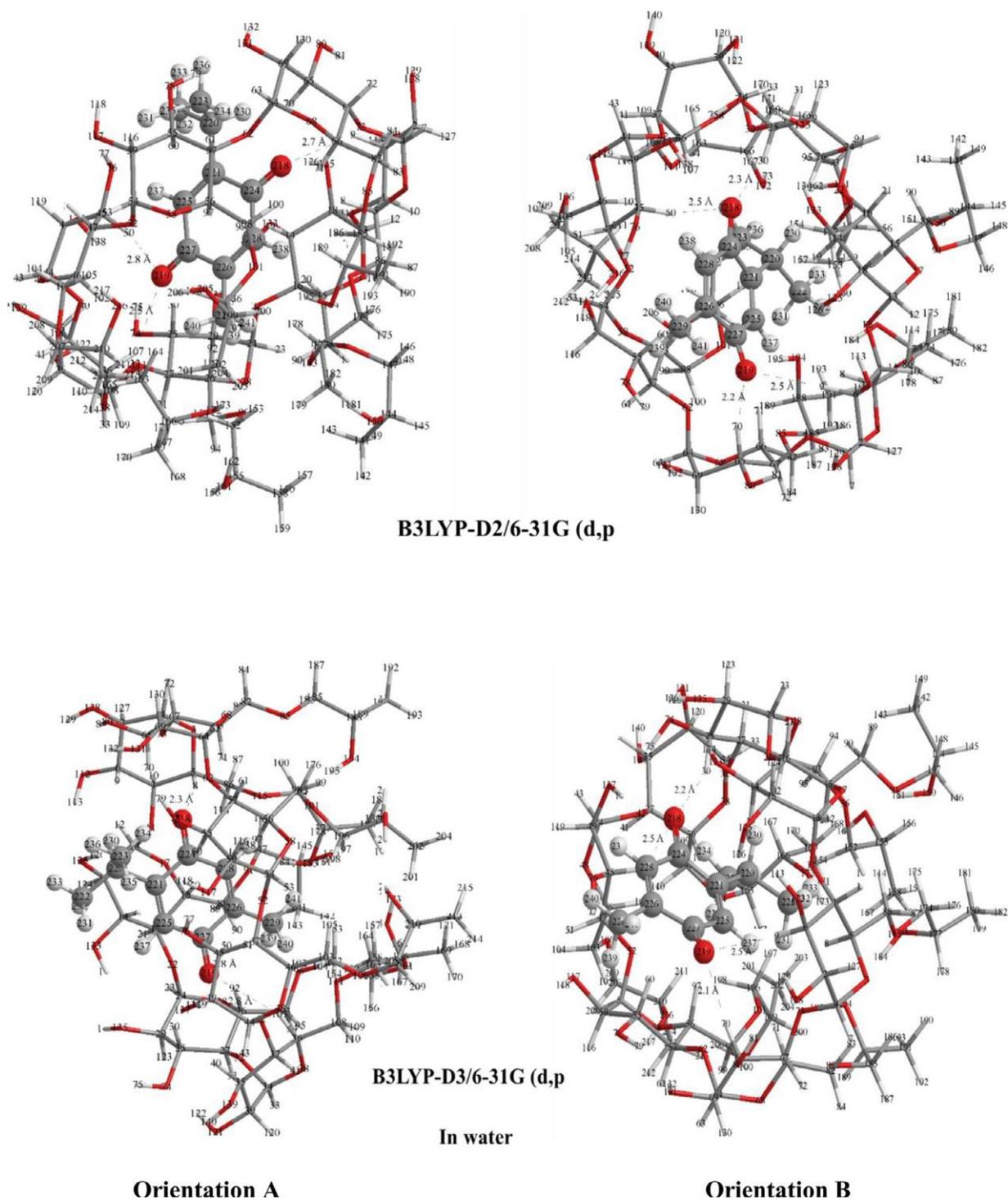


Fig. 3. Continued

(ω) than Orientation A; showing that Orientation B has the most electrophilic character. (v) $ECT < 0$ for the two orientations A and B, indicating the charge transfer occurs from the host to the guest. In water the values of ($E_{HOMO} - E_{LUMO}$) gap, chemical hardness and electrophilicity index are the same in both orientations.

Additionally, the charge transfer interaction has an important role in complex stabilization. So, we reported in Table 4S, the Mulliken atomic charges of heavy atoms (non-hydrogen atoms) of TQ before and after complexation with $HP\beta$ -CD in gas phase and in water. Calculated atomic charges show, a clear variation upon com-

plexation. The positive charges are located on C4, C7, C9 and C10 atoms, indicating the acceptor site (electrophilic site), while the negative ones are concentrated on oxygen atoms, C3, C5, C6, C8, C11 and C12 carbon atoms (nucleophilic sites). Negative values predicted are explained by a charge transfer between the host and guest molecules.

3.3. Hirshfeld surface analysis

The Hirshfeld surface (HS) was identified as the space occupied by a unit cell in a crystal system based on the electron distribu-

Table 2

Absorption peak (λ), the predicted energies (E), oscillator strength (f) and contributions of orbital in water solvent for the two orientations A and B.

		λ (nm)	E (ev)	f	minor and major orbital contributions
Free TQ	Band 1	486.11	2.55	0.0000	HOMO \rightarrow LUMO 98.54%
	Band2	438.60	2.83	0.0001	HOMO-2 \rightarrow LUMO 67.14%
	Band 3	373.96	3.31	0.0004	HOMO-2 \rightarrow LUMO 31.41% HOMO-1 \rightarrow LUMO 67.87%
Orientation A	Band 1	493.22	2.51	0.0002	HOMO-20 \rightarrow LUMO 2.28%
					HOMO-16 \rightarrow LUMO 15.49%
					HOMO-12 \rightarrow LUMO 12.99%
	Band2	461.37	2.69	0.0010	HOMO-10 \rightarrow LUMO 5.48%
					HOMO-9 \rightarrow LUMO 6.2%
					HOMO-5 \rightarrow LUMO 2.07%
Band 3	456.49	2.72	0.0007	HOMO \rightarrow LUMO 62.48%	
				HOMO-5 \rightarrow LUMO 3.58%	
				HOMO-4 \rightarrow LUMO 4.3%	
Orientation B	Band 1	482.57	2.57	0.0004	HOMO-2 \rightarrow LUMO 3.81%
					HOMO-1 \rightarrow LUMO 43.58%
					HOMO \rightarrow LUMO 35.38%
	Band 2	474.56	2.61	0.0000	HOMO-22 \rightarrow LUMO 2.78%
					HOMO-19 \rightarrow LUMO 3.33%
					HOMO-14 \rightarrow LUMO 12.68%
					HOMO-12 \rightarrow LUMO 5.06%
					HOMO-10 \rightarrow LUMO 3.98%
					HOMO-8 \rightarrow LUMO 3.46%
Band 3	468.57	2.65	0.0007	HOMO-7 \rightarrow LUMO 4.8%	
				HOMO \rightarrow LUMO 5.94%	
				HOMO \rightarrow LUMO 91.05%	
					HOMO-2 \rightarrow LUMO 79.52%
					HOMO-1 \rightarrow LUMO 15.49%

Table 3

HOMO, LUMO, gap ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$) and the reactive descriptors at the B3LYP-D3 /6–31 G (d,p) level of theory.

	TQ	HP β -CD	Orientation A	Orientation B
In gas phase/in water				
HOMO (eV)	-7.16/-7.15	-5.86/-6.36	-6.34/-6.47	-6.09/-6.47
LUMO (eV)	-3.58/-3.27	0.54/1.24	-3.25/-3.49	-3.50/-3.49
gap ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$)(eV)	3.58/3.88	6.41/7.60	3.09/2.98	2.59/2.98
μ(eV)	-5.37/ -5.21	-2.66/-2.56	-4.80/-4.98	-4.80/-4.98
η(eV)	1.79/ 1.94	3.20/3.80	1.54/1.49	1.29/1.49
ω(eV)	8.05/7.00	1.10/0.86	7.45/8.31	8.90/8.31
$\Delta N_{\text{(MAX)}} (eV)$	3.00/2.68	0.83/0.67	–	–
ECT	–	–	-2.17/-2.01	-2.17/-2.01

tion calculated around of the spherical electron density in each atom [53]. The HS is used to visualize intermolecular interactions with different color codes. The acceptor systems are indicated by the red spots (hydrogen-bond acceptors) and the positive electrostatic potentials have been represented by a blue color (hydrogen-bond donors). The d_{norm} function is a ratio between the distance of the interior d_i (distance from the nearest atom internal to the surface) and exterior d_e (distance from the nearest atom external to the surface) of the nearest surface point and the van der Waals radii of atoms [54–56]. The mapping of Hirshfeld surface 3-D provided in Fig. 5a show the possible contacts which take place in the system. This mapping shows blue and red color schemes. The 2-D fingerprint plots of d_e and d_i are important to demonstrate all type of interactions between the host and the guest in the inclusion complex. The HS maps and the 2-D fingerprint plot are generated using the CrystalExplorer17.5 [57] with B3LYP-D3/ 6–31 G (d, p) functional. The 2-D fingerprint plots of the contacts with a percentage contribution between H–H, H–O, O–H, C–H, C–O, H–C, O–O and O–H interactions are illustrated respectively in Fig. 5(c–j). The hydrogen bonds contact between HP β -CD and TQ (H–H, O–H and H–O) can be seen by the red spots over the HS map. These hydrogen bonds interactions are visualized by a large spike in the 2D fingerprint. These specific interactions accounted for 62.1, 23.9 and 8.3% of the total surface area of Hirshfeld. It appears a minor

C–H and C–O interactions accounted for 4.8 and 0.8%, respectively, of all the interactions (see Fig. 5 (f, i)). These low interactions are represented by faint red spots. Finally, we do not have interactions between H \cdots C, C \cdots C, O \cdots O and O \cdots C in the host-guest system. From these results it can be concluded that, the Hirshfeld surface study showed that TQ@HP β -CD inclusion complex is stabilized by hydrogen bonds interactions.

34. Non-covalent intermolecular interactions

34.1. Natural bond analysis (NBO)

In natural bond analysis approach, the non-covalent interactions are corresponded to a charge transfer from a donor MO to an acceptor MO. these interactions between two MOs are characterized by $E^{(2)}$ stabilization energy [58]. The value of $E^{(2)}$ energy is directly related to the intensity of interaction of donor \rightarrow acceptor, more $E^{(2)}$ is significant more the interaction is intense. For each donor (i) and acceptor (j), the stabilization energy associated with the delocalization $i \rightarrow j$ is determined as [59,60]:

$$E^{(2)} = qi \frac{F(i, j)}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (6)$$

Where qi is the donor orbital occupancy, ϵ_i and ϵ_j are diagonal elements and F_{ij} is the off diagonal NBO Fock matrix element.

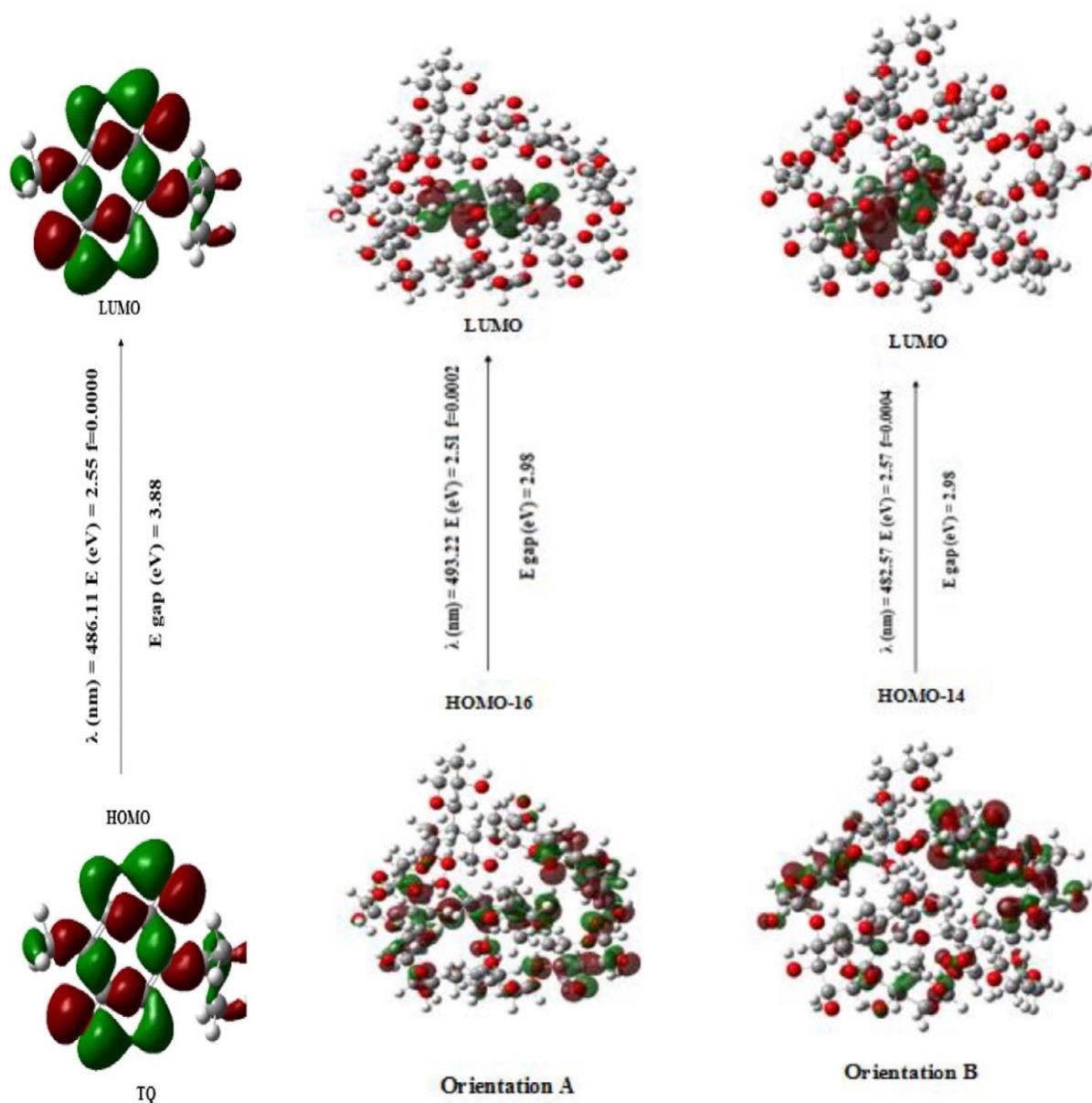


Fig. 4. 3D plots of the HOMO and LUMO orbital obtained from TD-DFT/ B3LYP- D3/6–31 G (d, p) analysis in water.

The NBO results of the most important non-covalent interactions obtained for B orientation in gas phase and in water by the B3LYP-D3/6–31 G (d, p) method are collected in Table 5S. The interactions were classified in two categories: the first form is van der Waals interactions established between the bonding orbital (BD) donor and the anti-Bonding orbital (BD*) acceptor with second order perturbation interaction energies lie in the range of 0.22–1.40 kcal.mol⁻¹ in gas phase and of 0.20–1.45 kcal.mol⁻¹ in water. The second one is established between the lone pair (LP) and anti-bonding orbital (BD*). Lone pair of oxygen atoms has two types of acceptors BD * CH and BD * OH. The LP → BD * CH interaction is a weak hydrogen bond; while the LP → BD * OH interaction is a moderate hydrogen bond with a stabilization energy E⁽²⁾ not exceeding 4.58 kcal.mol⁻¹ and 4.12 kcal.mol⁻¹ in gas phase and in water respectively. Also, from B3LYP-D2/6–31 G (d, p) intermolecular hydrogen bond varies from weak to moderate in the formed complex (see Table 5S’).

3.4.2. Atoms in molecules analysis (AIM)

In this section, we have performed a quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) in the aim to analyze the nature of interactions and to classify the bonding interactions in terms of a quantum mechanical parameter as electron density at the bond critical points (BCP’s) [61]. The topological parameters such: the electron density $\rho(r)$, the Laplacian $\nabla^2 \rho(r)$, the kinetic energy densities $G(r)$, the potential $V(r)$, the total energy densities $H(r)$ (with $H(r) = G(r) + V(r)$), the ratio $-G(r)/V(r)$ and the bond energy E ($E_{\text{bond}} = V(r) / 2$) proposed by Espinosa [62] give important information on the properties of BCPs. According to AIM theory, the properties of the bonds especially the hydrogen bonds are confirmed by three criteria proposed by Koch and Popelier [63]: (i) the presence of a BCP between the acceptor group and the hydrogen atom of the donor group confirm the existence of a hydrogen bond. (ii) the value of $\rho(r)$ at the BCP point should be low and located in the range 0.0020–0.0400 a.u. (iii) The value of $\nabla^2 \rho(r)$ should be positive and located in the range 0.0240–0.1390 a.u.

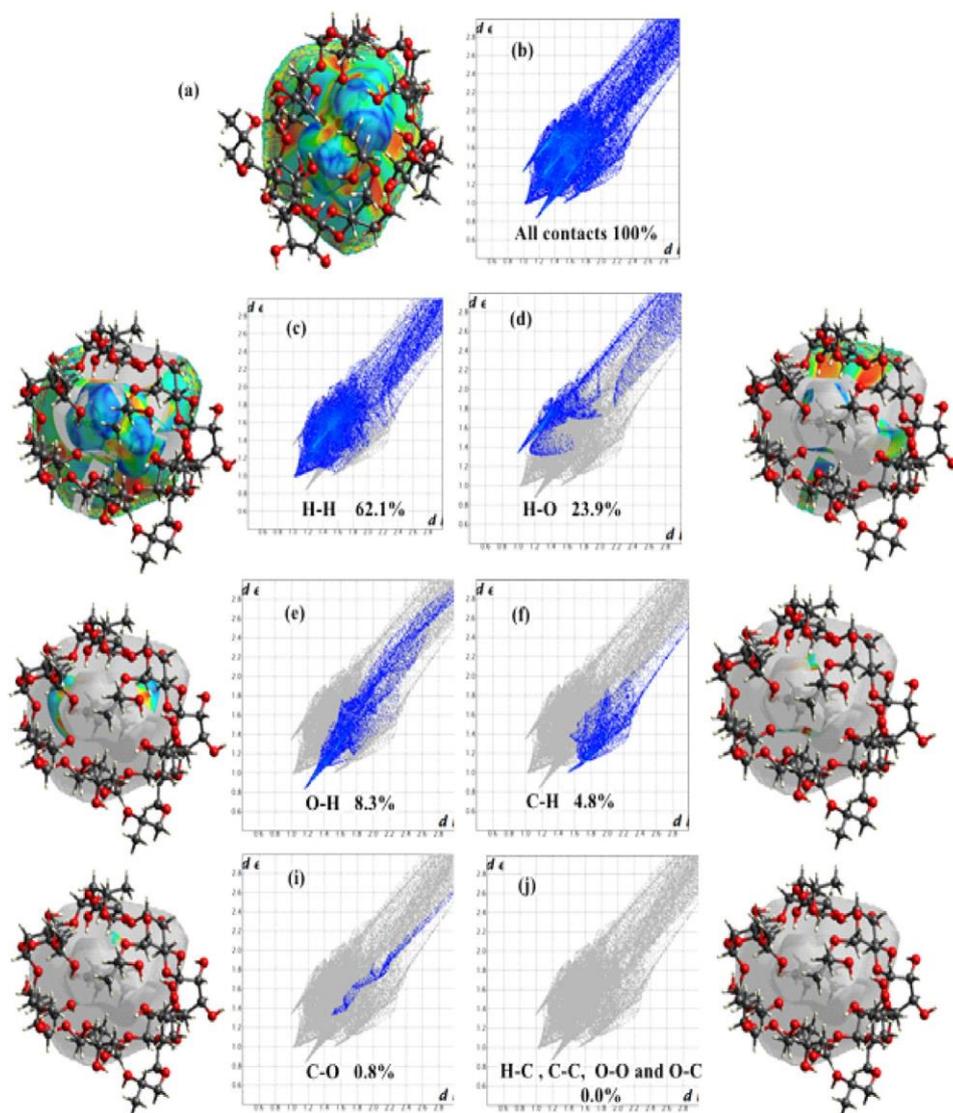


Fig. 5. Hirshfeld surfaces mapped (a). Fingerprint plots of the full (b) and the specific contacts(c-j), with percentage of various intermolecular contacts contributed to the Hirshfeld surface in the complex.

Based on the work of Rozas et al. [64,65], the nature of interactions is classified in three categories: $\nabla^2\rho(r) > 0$ and $H(r) > 0$ characterize weak H-bonds and they are mainly electrostatic in nature, medium H-bonds with partially covalent character are defined by $\nabla^2\rho(r) > 0$ and $H(r) < 0$, and $\nabla^2\rho(r) < 0$ and $H(r) < 0$ are characteristics of strong H-bonds with covalent character. The graphical representation of the most stable complex is illustrate in Fig. 1S; whereas the calculated topological parameters are listed in Table 6S. From Table 6S we noticed that $\rho(r)$ values are in the range of 0.0036 to 0.0101a.u and of 0.0035 to 0.0137a.u respectively in gas phase and in water, with the corresponding Laplacian $\nabla^2\rho(r)$ being 0.0166 and 0.0347a.u in gas phase and 0.0170 and 0.0494 a.u in water, which follow the criteria given by Koch and Popelier [63] for the hydrogen bond. From the topological parameters in Table 6S in gas phase and in water, the values of $H(r)$ were found to be all positive and $\nabla^2\rho(r)$ were all small positive values implying the existence of weak interaction, mainly of electrostatic in nature. Besides the ratio of $-G(r)/V(r)$ is > 1 for the complex, supporting the existence of weak intermolecular bonding. Additionally, from the bond energy (E) values given in Table 6S, we observed that, the most important intermolecular interactions in gas phase are obtained with $C_{45}-H_{50}...O_{218}$ and $C_6-H_9...O_{219}$. While

in water are observed with $C_6-H_9...O_{219}$ and $C_6-H_9...O_{219}$. These interactions contribute to the stability of the complex. Based on the analysis obtained from AIM results, it is clear that the driving forces governing the stability of the complex are weak hydrogen bonding and van der Waals interactions.

343. Non-covalent interaction-reduced density gradient (NCI-RDG) and independent gradient method (IGM) analysis

To better know all types of interactions between host and guest in the formed complex, we have been using the non covalent interactions (NCI) method based on the study of the reduced density gradient (RDG) which visualizes spatial weak interactions. The RDG approach is a dimensionless elementary amount determined from the electron density and its first derivative developed by Johnson et al. [66].

$$RDG(r) = \frac{1|\nabla\rho(r)|}{2(3\pi^2)^{1/3}\rho(r)^{4/3}} \quad (7)$$

The results are depicted in Fig. 6a and 6b. Fig. 6a present 2D RDG plots as a function of ρ multiplied by the sign the second eigenvalue of Laplacian density λ_2 . From the 2D scatter plots, we distinguish the nature of intermolecular interactions. The $\text{sign}\lambda_2 <$

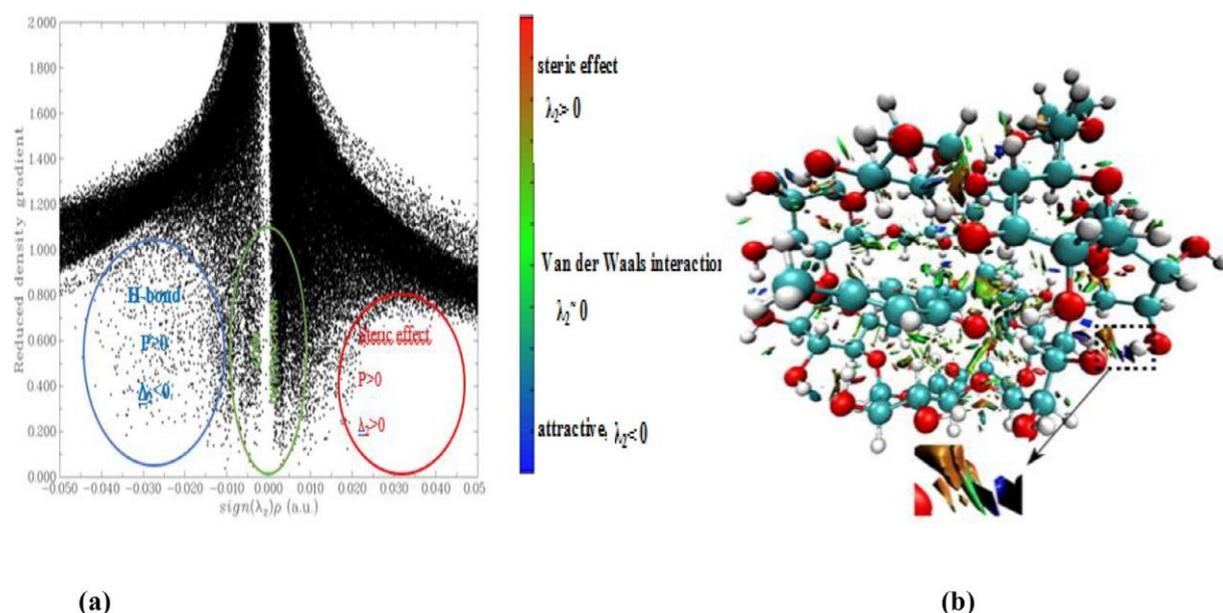


Fig. 6. Reduced density gradient (a) and 3-D isosurface density (b): a blue-green-red colored scale are observed to distinguish the different interactions such that, blue color for attractive, green for Van der Waals interaction, and red for a strong steric effect.

0 for attractive interactions such hydrogen bonds, $\lambda_2 > 0$ for repulsive interactions and $\lambda_2 \approx 0$ for van der Waals interactions. In 3D spatial isosurface visualization of the NCI isosurface diagram shown in Fig. 6b, we observe the presence of large amounts of green patches in space between the TQ and HP β -CD specific to the van der Waals interactions, the strong hydrogen bonding interactions with a blue spots and the repulsive steric forces are visualized by the red spots. The number of green patches in area between host-guest is greater than that blue and red spots indicating that the TQ forms a stable inclusion complex with HP β -CD.

Additionally, the driving forces in the complex are also analyzed by using an independent gradient model (IGM) proposed by Lefebvre et al. [67] based on electronic density method. Contrary to reduced density gradient (RDG) analysis, IGM can portray covalent and non-covalent interactions counterparts in two intra- and intermolecular regions is expressed as follows [67]:

$$\delta g^{\text{IGM}} = \delta g^{\text{intra}} + \delta g^{\text{inter}} \quad (8)$$

Where, δg^{intra} and δg^{inter} indicate intramolecular and intermolecular contribution to the gradient of electron density, respectively.

$$\delta g^{\text{inter}} = -|\nabla \rho^{\text{IGM,inter}}| - |\nabla \rho| \quad (9)$$

δg^{inter} describes the interactions between host and guest, which depends on the magnitude of the norm of the electron density gradient calculated with IGM model $\nabla \rho^{\text{IGM,inter}}$ and the density gradient $\nabla \rho$ [68]. We note that the δg^{intra} is not considered in this work. Fig. 7 shows a 2-D scatter diagram of δg^{inter} versus $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ and 3-D isosurface density for the non-covalent interactions. From Fig. 7 it can be seen that, (i) the $\delta g^{\text{inter}} > 0$ indicates the presence of non-covalent interactions in the complex. (ii) the most intense peak appears on the negative side at the $\text{sign}(\lambda_2)\rho = -0.2$ with value of δg^{inter} equal to 0.367 au corresponding to the hydrogen bonds, the second one, is less intense appears at $(\lambda_2)\rho \approx -0.04$ with $\delta g^{\text{inter}} = 0.052$ au associated to the van der Waals interactions, while the peak on the positive side at $(\lambda_2)\rho$ lies in the range of 0.04 to 2.00 with $\delta g^{\text{inter}} = 0.105$ au indicating repulsive interactions. The obtained results show that the stability of the complex is governed by the hydrogen bonds and the van der Waals interactions. From these results it can be concluded that, RDG and IGM analysis were found to be in good agreement with the QTAIM results.

35. ^1H NMR/GIAO analysis

In this part of our work, we applied GIAO approach at the B3LYP-D3/6-31 G (d, p) functional for ^1H NMR calculations in the aim to elucidate the variation of chemical shifts in ^1H NMR of TQ and HP β -CD upon complexation. The ^1H NMR chemical shifts (δ H) were calculated by subtracting the nuclear magnetic shielding tensors of protons in complex from those in tetramethylsilane (TMS, as the reference) [69]. Effect of solvent on the electronic structure and δ H values in ^1H NMR of the complexes were simulated using the conductor polarizable continuum model (CPCM) [50] in the presence of water as solvent ($\epsilon = 78.35$) [70]. Table 4 collects theoretical and experimental chemical shifts (δ in ppm) and $\Delta\delta$ of TQ, HP β -CD and B orientation obtained with B3LYP-D3/6-31 G (d, p) calculations. The numerals proton positions mentioned to in the ^1H NMR analyses are given in Scheme 1S c. The obtained results are in detail:

- For protons of HP β -CD: After complexation H_1 , H_2 , H_4 , H_5 and H_6 are shifted to a large field. The largest chemical shift is observed in H_5 its value is modified by 2.277 ppm. These results indicate that H_5 proton is more affected by the guest molecule. This is in good agreement with the experimental results obtained by ^1H NMR spectrometry. The signal of H_3 is down fielded shifted by 0.08 ppm.
- For TQ: The protons signal of TQ after complexation shifted to a large field. This is because they form hydrogen bonds with HP β -CD, on the other hand it may be due to the novel rearrangement of the guest inside the hydrophobic cavity of HP β -CD. The changes in the chemical shifts of HP β -CD and TQ protons confirmed the encapsulation of TQ into the hydrophobic cavity of HP β -CD and the inclusion complex is formed successfully. Additionally, the computed chemical shifts obtained for the optimized structures from the GIAO theory analysis for the most favorable complex (Orientation B) plotted as a function of the experimental chemical shift parameters [27] displayed in Fig. 8 turns out to be linear.

According to Fig. 8, there is satisfying agreement between the predicted and the experimental values.

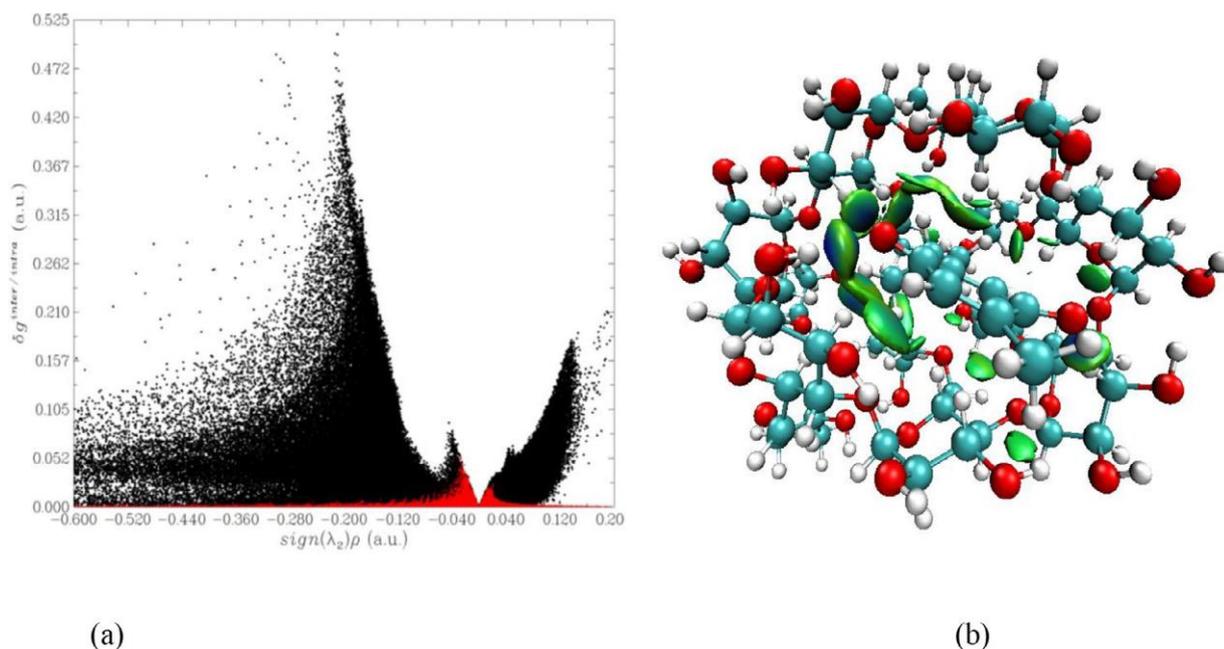


Fig. 7. The 2D scatter diagram of δg^{inter} versus $sign(\lambda_2)\rho$ (a) and 3-D isosurface density (b) for the non-covalent interactions in the complex.

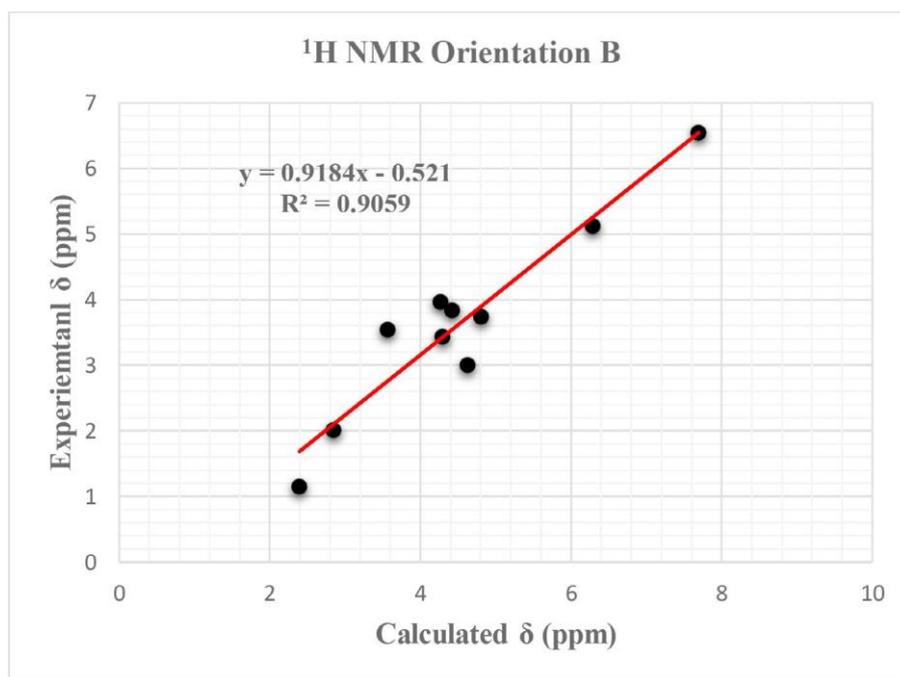


Fig. 8. Correlation between calculated and experimental chemical shifts.

Table 4

Calculated and experimental chemical shifts (δ in ppm) and $\Delta\delta$ of TQ, HP β -CD and Orientation B obtained with B3LYP-D3/6–31 G (d,p) calculations.

Proton	δ_{TQ} calculated	δ_{TQ} Experimental	$\Delta^b(\delta)$ TQ	$\delta_{HP\beta CD}$ calculated	$\delta_{HP\beta CD}$ experimental	$\Delta^b(\delta)$ HP β -CD	$\delta_{TQ@HP\beta CD}$ calculated	$\delta_{TQ@HP\beta CD}$ experimental	$\Delta^a(\delta)$ calculated)	$\Delta^a(\delta)$ experimental	$\Delta^b(\delta)$
H1	—	—	—	4.991	5.131	0.14	5.292	5.119	0.301	−0.012	−0.313
H2	—	—	—	3.695	3.546	−0.149	3.771	3.542	0.076	−0.004	−0.08
H3	—	—	—	4.936	3.96	−0.976	4.854	3.962	−0.082	0.002	0.084
H4	—	—	—	3.866	3.428	−0.438	4.293	3.427	0.427	−0.001	−0.428
H5	—	—	—	3.901	3.738	−0.163	6.178	3.739	2.277	0.001	−2.276
H6	—	—	—	3.916	3.835	−0.081	4.291	3.836	0.375	0.001	−0.374
Ha	1.751	1.109	−0.642	—	—	—	2.043	1.41	0.292	0.032	−0.26
Hb	2.653	1.990	−0.637	—	—	—	3.093	2.012	0.440	0.022	−0.418
Hc	3.861	2.963	−0.898	—	—	—	4.628	2.997	0.767	0.034	−0.733
Hd	7.247	6.560	−0.687	—	—	—	7.628	6.54	0.381	−0.02	−0.401

$\Delta^a(\delta) = \delta_{complex} - \delta_{free\ guest}$ $\Delta^b(\delta) = \delta_{experimental} - \delta_{calculated}$.

4. Conclusion

In this work we carried out a theoretical study of the inclusion complex of TQ with HP β -CD in vacuum and in water with PM6-DH2, B3LYP-D2 and B3LYP-D3 calculations.

- The results of complexation energies are in favor of Orientation B. In addition, B3LYP-D3 functional is more accurate than the B3LYP-D2 functional.
- The results suggest that these complexes are stabilized by the establishment of hydrogen bonds between the guest and the host.
- The TQ molecule after complexation has undergone changes in geometric parameters. This change is the result of the new conformation inside the cavity of the host molecule to form stable inclusion complex.
- The TD-DFT/ B3LYP-D3 analysis shown that complex formation can lead to changes in molecular orbital responsible for electronic transitions and therefore spectral properties.
- From Hirshfeld surface analysis, TQ@ HP β -CD inclusion complex is stabilized by hydrogen bonds.
- Based on the analysis obtained from AIM results, it is clear that the driving forces governing the stability of the complex are weak hydrogen bonds and van der Waals interactions.
- RDG and IGM analysis were found to be in good agreement with the QTAIM results.
- Finally, from the GIAO theory analysis the functional B3LYP-D3 / 6–31 G (d) predicts satisfactory results when these are compared with the experimental values.

Declaration of Competing Interest

There are no conflicts to declare.

The manuscript has been read and approved by all named authors.

The order of authors listed in the manuscript has been approved by all named authors.

Acknowledgments

This study was supported by the Algerian Minister of Higher Education and Scientific Research through project PRFU (N° BOOL01UN24012020002)

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.molstruc.2021.131565.

References

- [1] R. Gharib, H. Greige-Gerges, S. Fourmentin, C. Charcosset, L. Auezova, Liposomes incorporating cyclodextrin–drug inclusion complexes: current state of knowledge, *Carbohydr. Polym.* 129 (2015) 175–186, doi:10.1016/j.molliq.2019.111513.
- [2] M.A. Vandelli, G. Salvioli, A. Mucci, R. Panini, L. Malmusi, F. Forni, 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin complexation with ursodeoxycholic acid, *Int. J. Pharm.* 118 (1995) 77–83, doi:10.1016/j.carbpol.2015.04.048.
- [3] S. Gao, Y. Liu, J. Jiang, Q. Ji, Y. Fu, L. Zhao, C. Li, F. Ye, Physicochemical properties and fungicidal activity of inclusion complexes of fungicide chlorothalonil with β -cyclodextrin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin, *J. Mol. Liq.* 293 (2019) 111513, doi:10.1016/0378-5173(94)00342-3.
- [4] T. Darekar, K.S. Aithal, R. Shirodkar, L. Kumar, Z. Attari, S. Lewis, Characterization and in vivo evaluation of lacidipine inclusion complexes with β -cyclodextrin and its derivatives, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 84 (2016) 225–235, doi:10.1007/s10847-016-0600-9.
- [5] H.A. Archontaki, M.V. Vertzoni, M.H. Athanassiou-Malaki, Study on the inclusion complexes of bromazepam with β - and β -hydroxypropyl-cyclodextrins, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 28 (2002) 761–769, doi:10.1016/S0731-7085(01)00679-3.
- [6] O. Aleem, B. Kuchekar, Y. Pore, S. Late, Effect of β -cyclodextrin and hydroxypropyl β -cyclodextrin complexation on physicochemical properties and antimicrobial activity of cefdinir, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 47 (2008) 535–540, doi:10.1016/j.jpba.2008.01.047.
- [7] L. Wang, J. Yan, Y. Li, K. Xu, S. Li, P. Tang, H. Li, The influence of hydroxypropyl- β -cyclodextrin on the solubility, dissolution, cytotoxicity, and binding of riluzole with human serum albumin, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 117 (2016) 453–463, doi:10.1016/j.jpba.2015.09.033.
- [8] C. Garnero, A. Zoppi, D. Genovese, M. Longhi, Studies on trimethoprim: hydroxypropyl- β -cyclodextrin: aggregate and complex formation, *Carbohydr. Res.* 345 (2010) 2550–2556, doi:10.1016/j.carres.2010.08.018.
- [9] L. Szente, J. Szejtli, Highly soluble cyclodextrin derivatives: chemistry, properties, and trends in development, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 36 (1999) 17–28, doi:10.1016/S0169-409X(98)00092-1.
- [10] C. Yuan, Z. Jin, X. Xu, H. Zhuang, W. Shen, Preparation and stability of the inclusion complex of astaxanthin with hydroxypropyl- β -cyclodextrin, *Food Chem.* 109 (2008) 264–268, doi:10.1016/j.foodchem.2007.07.051.
- [11] M.A. Randhawa, M.S. Al-Ghamdi, A review of the pharmacotherapeutic effects of Nigella sativa, *Pak. J. Med. Res.* 41 (2002) 77–83, doi:10.4236/jdm.2011.13007.
- [12] S. Padhye, S. Banerjee, A. Ahmad, R. Mohammad, F.H. Sarkar, From here to eternity—the secret of Pharaohs: therapeutic potential of black cumin seeds and beyond, *Cancer Ther.* 6 (2008) 495.
- [13] A. Al-Ali, A.A. Alkhwajah, M.A. Randhawa, N.A. Shaikh, Oral and intraperitoneal LD50 of thymoquinone, an active principle of Nigella sativa, in mice and rats, *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad* 20 (2008) 25–27, doi:10.1142/S0192415X1100941X.
- [14] M. Imran, A. Rauf, I.A. Khan, M. Shahbaz, T.B. Qaisrani, S. Fatmawati, T. Abulzaid, A. Imran, K.U. Rahman, T.A. Gondal, Thymoquinone: a novel strategy to combat cancer: a review, *Biomed. Pharmacother.* 106 (2018) 390–402, doi:10.1016/j.biopha.2018.06.159.
- [15] C.C. Woo, A.P. Kumar, G. Sethi, K.H.B. Tan, Thymoquinone: potential cure for inflammatory disorders and cancer, *Biochem. Pharmacol.* 83 (2012) 443–451, doi:10.1016/j.bcp.2011.09.029.
- [16] M. Khader, N. Bresgen, P.M. Eckl, Antimutagenic effects of ethanolic extracts from selected Palestinian medicinal plants, *J. Ethnopharmacol.* 127 (2010) 319–324, doi:10.1016/j.jep.2009.11.001.
- [17] M.A. Randhawa, M.S. Alghamdi, Anticancer activity of Nigella sativa (black seed)—a review, *Am. J. Chin. Med.* 39 (2011) 1075–1091, doi:10.1142/S0192415X1100941X.
- [18] S. Banerjee, S. Padhye, A. Azmi, Z. Wang, P.A. Philip, O. Kucuk, F.H. Sarkar, R.M. Mohammad, Review on molecular and therapeutic potential of thymoquinone in cancer, *Nutr. Cancer.* 62 (2010) 938–946, doi:10.1080/01635581.2010.509832.
- [19] R. Schneider-Stock, I.H. Fakhoury, A.M. Zaki, C.O. El-Baba, H.U. Gali-Muhtasib, Thymoquinone: fifty years of success in the battle against cancer models, *Drug Discov. Today* 19 (2014) 18–30, doi:10.1016/j.drudis.2013.08.021.
- [20] A. Ahmad, M. Raish, K.M. Alkharfy, I.A. Alsarra, A. Khan, A. Ahad, B.L. Jan, F. Shakeel, Solubility, solubility parameters and solution thermodynamics of thymoquinone in different mono solvents, *J. Mol. Liq.* 272 (2018) 912–918, doi:10.1016/j.molliq.2018.10.104.
- [21] M. Elmowafy, A. Samy, M.A. Raslan, A. Salama, R.A. Said, A.E. Abdelaziz, W. El-Eraky, S. El Awdan, T. Viitala, Enhancement of bioavailability and pharmacodynamic effects of thymoquinone via nanostructured lipid carrier (NLC) formulation, *AAPS PharmSciTech* 17 (2016) 663–672, doi:10.1208/s12249-015-0391-0.
- [22] F. Odeh, S.I. Ismail, R. Abu-Dahab, I.S. Mahmoud, A. Al Bawab, Thymoquinone in liposomes: a study of loading efficiency and biological activity towards breast cancer, *Drug Deliv.* 19 (2012) 371–377, doi:10.3109/10717544.2012.727500.
- [23] Z. Tubesha, M.U. Imam, R. Mahmud, M. Ismail, Study on the potential toxicity of a thymoquinone-rich fraction nanoemulsion in Sprague Dawley rats, *Molecules* 18 (2013) 7460–7472, doi:10.3390/molecules18077460.
- [24] J. Ravindran, H.B. Nair, B. Sung, S. Prasad, R.R. Tekmal, B.B. Aggarwal, RE-TRACTED: thymoquinone poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles exhibit enhanced anti-proliferative, anti-inflammatory, and chemosensitization potential, *Biochem. Pharmacol.* 79 (2010) 1640–1647, doi:10.1016/j.bcp.2010.01.023.
- [25] S. Alam, Z.I. Khan, G. Mustafa, M. Kumar, F. Islam, A. Bhatnagar, F.J. Ahmad, Development and evaluation of thymoquinone-encapsulated chitosan nanoparticles for nose-to-brain targeting: a pharmacoscintigraphic study, *Int. J. Nanomed.* 7 (2012) 5705, doi:10.2147/IJN.S35329.
- [26] S. Ramachandran, S. Thangarajan, Thymoquinone loaded solid lipid nanoparticles counteracts 3-Nitropropionic acid induced motor impairments and neuroinflammation in rat model of Huntington's disease, *Metab. Brain Dis.* 33 (2018) 1459–1470, doi:10.1007/s11011-018-0252-0.
- [27] M.S. Al-Qubaisi, A. Rasedee, M.H. Flaifel, E.E.M. Eid, S. Hussein-Al-Ali, F.H. Alhassan, A.M. Salih, M.Z. Hussein, Z. Zainal, D. Sani, Characterization of thymoquinone/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex: application to anti-allergy properties, *Eur. J. Pharm. Sci.* 133 (2019) 167–182, doi:10.1016/j.ejps.2019.03.015.
- [28] D. Imane, N. Leila, M. Fatiha, G. Abdelkrim, C. Mouna, L. Ismahani, B. Abdelaziz, H. Brahim, Investigation of intermolecular interactions in inclusion complexes of pyroquilon with curcubit [n] urils (n = 7, 8) using DFT-D3 correction dispersion, *J. Mol. Liq.* 309 (2020) 113233, doi:10.1016/j.molliq.2020.113233.
- [29] H. Safia, M. Fatiha, B. Belgacem, N. Leila, The inclusion behavior of 8-Anilino-1-naphthalene sulfonate into Curcubit [7]uril: a DFT approach, *J. Mol. Struct.* 1217 (2020) 128390, doi:10.1016/j.molstruc.2020.128390.
- [30] E.E. Bolton, Y. Wang, P.A. Thiessen, S.H. Bryant, PubChem: integrated platform of small molecules and biological activities, *Annu. Rep. Comput. Chem.* 4 (2008) 217–241 Elsevier, doi:10.1016/S1574-1400(08)00012-1.

- [31] Chem-Office 3D Ultra, Version 10, Cambridge Software, 2006.
- [32] MOPACJames J.P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, 2016 <http://OpenMOPAC.net2016>.
- [33] H. Bouchemela, F. Madi, L. Nouar, DFT investigation of host-guest interactions between α -Terpineol and β -cyclodextrin, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 95 (2019) 247–258, doi:10.1007/s10847-019-00940-8.
- [34] S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory, *J. Comput. Chem.* 32 (2011) 1456–1465, doi:10.1002/jcc.21759.
- [35] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu, *J. Chem. Phys.* 132 (2010) 154104, doi:10.1063/1.3382344.
- [36] J. Antony, S. Grimme, Density functional theory including dispersion corrections for intermolecular interactions in a large benchmark set of biologically relevant molecules, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 8 (2006) 5287–5293, doi:10.1039/b612585a.
- [37] S. Grimme, Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction, *J. Comput. Chem.* 27 (2006) 1787–1799, doi:10.1002/jcc.20495.
- [38] S. Grimme, Density functional theory with London dispersion corrections, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* 1 (2011) 211–228, doi:10.1002/wcms.30.
- [39] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, Quantum mechanical continuum solvation models, *Chem. Rev.* 105 (2005) 2999–3094, doi:10.1021/cr9904009.
- [40] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, 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. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian Inc, Wallingford CT, 2010.
- [41] Roy Dennington, Todd Keith, John Millam, GaussView, Version 5, Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009.
- [42] M. Shukla, N. Srivastava, S. Saha, Investigation of ground state charge transfer complex between paracetamol and p-chloranil through DFT and UV-visible studies, *J. Mol. Struct.* 1021 (2012) 153–157, doi:10.1016/j.molstruc.2012.04.075.
- [43] K. Wolinski, J.F. Hinton, P. Pulay, Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 8251–8260, doi:10.1021/ja00179a005.
- [44] T. Lu, F. Chen, Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer, *J. Comput. Chem.* 33 (2012) 580–592, doi:10.1002/jcc.22885.
- [45] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, VMD-Visual Molecular Dynamics, *J. Mol. Graph.* 14 (1996) 33–38, doi:10.1016/0263-7855(96)00018-5.
- [46] E.J. Baerends, T. Ziegler, A.J. Atkins, J. Autschbach, O. Baseggio, D. Bashford, et al., ADF2012.01. SCM, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands, 2017 <http://www.scm.com>.
- [47] O. Guendouzi, A. Guendouzi, H.B. Ouici, H. Brahim, M. Boumediene, M. Elkeurti, A quantum chemical study of encapsulation and stabilization of gallic acid in β -cyclodextrin as a drug delivery system, *Can. J. Chem.* 98 (2020) 204–214, doi:10.1139/cjc-2019-0464.
- [48] M. Rahim, F. Madi, L. Nouar, A. Bouhadiba, S. Haiahem, D.E. Khatmi, Y. Belhocine, Driving forces and electronic structure in β -cyclodextrin/3, 3'-diaminodiphenylsulfone complex, *J. Mol. Liq.* 199 (2014) 501–510, doi:10.1016/j.molliq.2014.09.035.
- [49] F. Chen, Y. Wang, X. Xie, M. Chen, W. Li, TDDFT study of UV-vis spectra of permethrin, cypermethrin and their beta-cyclodextrin inclusion complexes: a comparison of dispersion correction DFT (DFT-D3) and DFT, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 128 (2014) 461–467, doi:10.1016/j.saa.2014.02.193.
- [50] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, Conceptual density functional theory, *Chem. Rev.* 103 (2003) 1793–1873, doi:10.1021/cr990029p.
- [51] R.G. Parr, R.G. Pearson, Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7512–7516, doi:10.1021/ja00364a005.
- [52] R.G. Parr, L.V. Szentpály, S. Liu, Electrophilicity index, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 1922–1924, doi:10.1021/ja983494x.
- [53] Y.S. Mary, Y.S. Mary, A.S. Rad, R. Yadav, I. Celik, S. Sarala, Theoretical investigation on the reactive and interaction properties of sorafenib-DFT, AIM, spectroscopic and Hirshfeld analysis, docking and dynamics simulation, *J. Mol. Liq.* 330 (2021) 115652, doi:10.1016/j.molliq.2021.115652.
- [54] F.L. Hirshfeld, Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities, *Theor. Chim. Acta* 44 (1977) 129–138, doi:10.1007/BF00549096.
- [55] H.H. Sallam, Y.H.E. Mohammed, F.H. Al-Ostoot, M.A. Sridhar, S.A. Khanum, Synthesis, structure analysis, DFT calculations, Hirshfeld surface studies, and energy frameworks of 6-Chloro-3-[(4-chloro-3-methylphenoxy) methyl][1, 2, 4] triazolo [4, 3-b] pyridazine, *J. Mol. Struct.* 1237 (2021) 130282, doi:10.1016/j.molstruc.2021.130282.
- [56] C.F. Mackenzie, P.R. Spackman, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, CrystalExplorer model energies and energy frameworks: extension to metal coordination compounds, organic salts, solvates and open-shell systems, *IUCr J* 4 (2017) 575–587, doi:10.1107/S205225251700848X.
- [57] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, Hirshfeld surface analysis, *CrystEngComm* 11 (2009) 19–32, doi:10.1039/B818330A.
- [58] E.D. Glendening, A.E. Reed, J.E. Carpenter, F. Weinhold, NBO Version 3.1, Gaussian, Pittsburgh, PA, 1992.
- [59] F. Weinhold, C.R. Landis, E.D. Glendening, What is NBO analysis and how is it useful? *Int. Rev. Phys. Chem.* 35 (2016) 399–440, doi:10.1080/0144235X.2016.1192262.
- [60] M. Rezaei-Sameti, P. Zarei, NBO, AIM, HOMO-LUMO and thermodynamic investigation of the nitrate ion adsorption on the surface of pristine, Al and Ga doped BNNTs: a DFT study, *Adsorption* 24 (2018) 757–767, doi:10.1007/s1045-0-018-9977-7.
- [61] N.S. Venkataraman, A. Suvitha, Y. Kawazoe, Intermolecular interaction in nucleobases and dimethyl sulfoxide/water molecules: a DFT, NBO, AIM and NCI analysis, *J. Mol. Graph. Model.* 78 (2017) 48–60, doi:10.1016/j.jmgm.2017.09.022.
- [62] E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte, Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities, *Chem. Phys. Lett.* 285 (1998) 170–173, doi:10.1016/S0009-2614(98)00036-0.
- [63] U. Koch, P.L.A. Popelier, Characterization of CHO hydrogen bonds on the basis of the charge density, *J. Phys. Chem.* 99 (1995) 9747–9754, doi:10.1021/acs.molpharmaceut.0c01096.
- [64] I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero, Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 11154–11161, doi:10.1021/ja0017864.
- [65] I. Alkorta, I. Rozas, J. Elguero, Theoretical study of the Si-H group as potential hydrogen bond donor, *Int. J. Quantum Chem.* 86 (2002) 122–129, doi:10.1002/qua.1613.
- [66] E.R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A.J. Cohen, W. Yang, Revealing noncovalent interactions, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (2010) 6498–6506, doi:10.1021/jacs.
- [67] C. Lefebvre, G. Rubez, H. Khartabil, J.-C. Boisson, J. Contreras-García, E. Hénon, Accurately extracting the signature of intermolecular interactions present in the NCI plot of the reduced density gradient versus electron density, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 19 (2017) 17928–17936, doi:10.1039/C7CP02110K.
- [68] L. Li, R. Jia, Q.-C. Zheng, What are the effects of cucurbit [n] uril on CTMS loading? Insights from QM calculations and MD simulations, *Comput. Mater. Sci.* 181 (2020) 109751, doi:10.1016/j.physb.2020.412566.
- [69] Y.Z. Yang, X.F. Liu, R.B. Zhang, S.P. Pang, Joint experimental and theoretical studies of the surprising stability of the aryl pentazole upon noncovalent binding to β -cyclodextrin, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 19 (2017) 31236–31244, doi:10.1039/c7cp05783k.
- [70] A. Bouhadiba, Y. Belhocine, M. Rahim, I. Djilani, L. Nouar, D.-E. Khatmi, Host-guest interaction between tyrosine and β -cyclodextrin: molecular modeling and nuclear studies, *J. Mol. Liq.* 233 (2017) 358–363, doi:10.1016/j.carres.2020.107980.