

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



Faculté Sciences et Technologie  
Département de Génie des procédés

# THÈSE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE

DOCTORAT EN SCIENCES

Filière : Chimie Industrielle

Présentée par

**BOUCHEMELLA Houria**

*Intitulée*

**Etude par modélisation moléculaire des interactions dans le système  
supramoléculaire :  $\alpha$ -Terpinéol/ $\beta$ -Cyclodextrine**

Soutenue le : ...13/12/2020

Devant le Jury composé de :

- **Rapporteur Madi Fatiha** Pr. Université 8 Mai 1945 Guelma.
- **CO-Rapporteur Nouar Leila** Pr. Université 8 Mai 1945 Guelma.
- **Président Merdes Rachid** Pr. Université 8 Mai 1945 Guelma.
- **Examinatrice Berredjem Yamina** Pr. Université Med Cherif Messaâdia , Souk-Ahras.
- **Examineur Gheid Abdelhak** Pr. Université Med Cherif Messaâdia , Souk-Ahras.
- **Examineur Bouhadiba Abdelaziz** MCA Université 20 Août 1955 de Skikda.

Année Universitaire : 2019/2020

*A la mémoire de ma mère*

*A la mémoire de mon père*

*A mes deux enfants : Zineb et Anes*

## *Remerciements*

Louange à Allah (الحمد لله) pour m'avoir donné la perspicacité (البصيرة) et pour m'avoir guider par sa bienveillance à un bon chemin que j'ai depuis plusieurs années chercher pour l'accomplissement de ce travail de thèse.

Je remercie chaleureusement ma directrice de thèse Madame la Professeur **Madi Fatiha** à l'université 8 Mai 1945 de Guelma pour avoir accepté de m'accueillir dans son équipe de recherche ainsi que pour essentiellement ses qualités humaines et professionnelles et ses conseils et son omniprésence même de loin qui m'ont guidé durant ces années de recherche. Elle était et sera toujours In Chaâ Allah un point de repère.

Je remercie également Madame la Professeur **Nouar Leila** à l'université 8 Mai 1945 de Guelma pour avoir accepté de Co-encadrer ce travail de thèse et m'accepter au sein du laboratoire de recherche de chimie supramoléculaire et nanostructures. Qu'elle trouve ici l'expression de tout mon respect et ma reconnaissance.

J'exprime aussi par ces quelques lignes mon respect à mon Professeur avant qu'il devienne Professeur à l'université 8 Mai 1945 de Guelma Monsieur **Merdes Rachid** pour l'honneur qu'il m'a fait pour avoir accepté de présider le jury d'examination de ce travail de thèse.

Mes remerciements vont aussi à Madame **Berdjem Yamina** Professeur à l'université Mohammed Cherif Messaâdia de Souk-Ahras, Messieurs **Gheid Abdelhak**, Professeur à l'université Mohammed Cherif Messaâdia de Souk-Ahras et **Bouhadiba AbdelaAziz**, Maître de conférence à l'université 20 Août 1955 de Skikda pour le temps qu'ils ont consacré à l'examination de ce travail et pour l'honneur qu'ils m'ont fait d'être présents dans mon jury d'évaluation.

Comme je tiens aussi à remercier toutes les personnes du **laboratoire LCCN**: le staff administratif ainsi que tous les étudiants thésards pour l'ambiance amicale et l'esprit de groupe qu'ils ont su créer au sein de ce laboratoire.

Enfin, je tiens à remercier toute personne de près ou de loin qui m'a soutenue et encouragée pour finaliser ce travail....*Toute mon amitié.*

## *Table des matières*

|                               |             |
|-------------------------------|-------------|
| <b>Table des matières</b>     | <b>i</b>    |
| <b>Liste des tableaux</b>     | <b>v</b>    |
| <b>Liste des figures</b>      | <b>vi</b>   |
| <b>Liste des schémas</b>      | <b>viii</b> |
| <b>Liste des abréviations</b> | <b>ix</b>   |
| <b>Résumés</b>                | <b>xi</b>   |
| <b>Préambule</b>              | <b>xiv</b>  |
| <b>Introduction générale</b>  | <b>01</b>   |

### **Chapitre I: Etat de l'art du Laboratoire de Chimie Computationnelle et Nanostructures (LCCN)**

|   |    |
|---|----|
| I.1 Introduction                                  | 04 |
| I.2 Etat de l'art du laboratoire LCCN             | 04 |
| I.3 Liste des travaux publiés du laboratoire LCCN | 06 |

### **Chapitre II: Huiles essentielles et molécule invitée**

|   |    |
|---|----|
| II.1 Introduction   | 23 |
| II.2 Définitions des huiles essentielles                  | 23 |
| II.3 Historique des huiles essentielles                   | 23 |
| II.4 Compositions chimiques des huiles essentielles       | 24 |
| II.4.1 Groupe des Terpénoides                             | 24 |
| II.4.2 Les composés aromatiques                           | 24 |
| II.4.3 Composés d'origine diverses                        | 25 |
| II.4.4 Les chémotypes                                     | 25 |
| II.5 Voies de synthèse des huiles essentielles            | 25 |
| II.5.1 La voie des terpénoides                            | 26 |
| II.5.2 La voie des phenylpropanoides                      | 26 |
| II.6 Propriétés physico-chimiques des Huiles Essentielles | 26 |
| II.7 Propriétés biologiques de huiles essentielles        | 26 |
| II.7.1 Activité anti-oxydante                             | 26 |
| II.7.2 Activité anti-tumorale                             | 27 |

|         |   |    |
|---------|---|----|
| II.7.3  | Activité antimicrobienne et antifongique                    | 27 |
| II.7.4  | Activité bio-insecticide et bio-pesticide                   | 29 |
| II.8    | Domaines d'application des huiles essentielles              | 29 |
| II.8.1  | Dans l'industrie de la parfumerie et de la cosmétique       | 30 |
| II.8.2  | En pharmacologie  | 30 |
| II.8.3  | Les huiles essentielles en chimie verte                     | 30 |
| II.9    | Procédés d'obtention des huiles essentielles                | 31 |
| II.9.1  | Entraînement à la vapeur                                    | 31 |
| II.9.2  | Expression à froid  | 32 |
| II.9.3  | Extraction par micro-ondes                                  | 32 |
| II.10   | Dégradation et toxicité des huiles essentielles             | 32 |
| II.11   | La molécule invitée: le $\alpha$ -Terpinéol                 | 33 |
| II.12   | Synthèse du $\alpha$ -Terpinéol                             | 34 |
| II.10.2 | Caractéristiques physico-chimique de l' $\alpha$ -Terpinéol | 36 |
| II.10.3 | Domaine d'utilisation du $\alpha$ -Terpinéol                | 36 |

### **Chapitre III: Les Cyclodextrines et leurs complexes d'inclusion**

|         |  |    |
|---------|--|----|
| III.1   | Introduction à la chimie supramoléculaire      | 37 |
| III.2   | La molécule hôte: la $\beta$ -Cyclodextrine    | 38 |
| III.2.1 | Structure                                      | 38 |
| III.2.2 | Propriétés physico-chimique des Cyclodextrines | 40 |
| III.3   | Production des Cyclodextrines                  | 42 |
| III.4   | Biodégradabilité des Cyclodextrines            | 42 |
| III.5   | Domaines d'applications des Cyclodextrines     | 42 |
| III.5.1 | Domaine pharmaceutique                         | 42 |
| III.5.2 | Domaine agro-alimentaire                       | 43 |
| III.5.3 | Domaine de l'environnement                     | 43 |
| III.5.4 | Domaine de l'analyse chimique                  | 43 |
| III.5.5 | Domaines diverses                              | 44 |
| III.6   | Toxicité et métabolite des Cyclodextrines      | 44 |
| III.7   | Les complexes d'inclusion des Cyclodextrines   | 44 |
| III.7.1 | Thermodynamique de la complexation             | 45 |

|   |    |
|---|----|
| III.7.2 Stœchiométrie de la complexation  | 46 |
| III.7.3 Energies et forces stabilisantes des complexes supramoléculaires        | 46 |
| III.7.3.1 Interactions de Vander Waals  | 47 |
| III.7.3.2 Liaisons hydrogène  | 48 |
| III.7.3.3 Effet hydrophobe  | 48 |
| III.7.3.4 Interactions de transfert de charge                                   | 49 |
| III.8 Méthodes de caractérisation d'un complexe d'inclusion                     | 49 |
| III.9 Les conséquences de la complexation                                       | 49 |
| III.10 Méthodes quantiques utilisées  | 50 |
| III.10.1 Méthodes semi-empiriques   | 50 |
| III.10.2 Méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité                | 51 |
| III.10.2.1 Les fonctionnelles hybrides  | 52 |
| III.10.3 Les bases d'orbitales atomiques  | 55 |
| III.11 Méthodes d'analyse de la densité électronique                            | 56 |
| III.11.1 Les orbitales frontières HOMO-LUMO                                     | 56 |
| III.11.2 Les descripteurs de réactivité globaux                                 | 57 |
| III.11.3 L'analyse NBO (Natural Bond Orbitals)                                  | 58 |
| III.11.4 L'analyse de population de Mulliken                                    | 58 |
| III.11.5 L'analyse des atomes dans la molécule (QTAIM)                          | 59 |
| III.11.5.1 Notion du bassin atomique et NCP                                     | 59 |
| III.11.5.2 Analyse de la densité dans le bassin atomique                        | 60 |
| III.11.5.3 Autres formes de la théorie QTAIM                                    | 61 |
| III.11.6 Analyse des interactions non covalentes (NCI)                          | 62 |
| III.11.6.1 Interactions fortes stabilisantes                                    | 63 |
| III.11.6.2 Interactions fortes déstabilisantes                                  | 63 |
| III.11.6.3 Interactions faible ou de Van Der Waals                              | 63 |
| III.11.6.4 Visualisation des interactions non covalente                         | 63 |
| III.11.7 L'analyse de décomposition de l'énergie (EDA)                          | 64 |
| III.11.8 Modélisation de l'effet du solvant                                     | 64 |
| III.11.8.1 Solvatation implicite-le modèle CPCM                                 | 65 |
| III.11.8.2 Solvatation explicite  | 66 |
| III.11.9 Théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT) | 66 |
| III.11.10 La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier                  | 67 |

## Chapitre IV: Résultats et discussions

|  |     |
|--|-----|
| IV.1 Introduction  | 68  |
| IV.2 Construction et optimisation des molécules de départ      | 68  |
| IV.3 Méthodologie de l'inclusion                               | 70  |
| IV.4 Méthodologie de calcul des composants énergétiques        | 72  |
| IV.5 Localisation du minimum global                            | 72  |
| IV.6 Paramètres énergétiques avec la théorie de la DFT         | 76  |
| IV.6.1 Analyse des différents composants énergétiques          | 76  |
| IV.6.2 Analyse des énergies des orbitales frontières HOMO-LUMO | 77  |
| IV.6.3 Analyse des descripteurs de réactivité globaux          | 77  |
| IV.6.4 Analyse du moment dipolaire                             | 78  |
| IV.6.5 Analyse de décomposition de l'énergie                   | 81  |
| IV.7 Structures des complexes optimisées                       | 83  |
| IV.8 Paramètres géométriques                                   | 86  |
| IV.8.1 Paramètres géométriques du $\alpha$ -Terpinéol          | 85  |
| IV.8.2 Paramètres géométriques de la $\beta$ -Cyclodextrine    | 85  |
| IV.9 Charges atomiques de Mulliken                             | 92  |
| IV.9.1 Transfert de charges                                    | 92  |
| IV.10 Etude des interactions intermoléculaires                 | 97  |
| IV.10.1 Analyse par les orbitales NBO                          | 97  |
| IV.10.2 Analyse par les atomes dans la molécule QTAIM          | 101 |
| IV.10.3 Analyse des interactions non covalentes NCI            | 105 |
| IV.10.4 Carte de potentiel électronique (MEP)                  | 107 |
| IV.11 Investigation par les méthodes spectroscopiques          | 110 |
| IV.11.1 Transitions électroniques par UV/Visible               | 110 |
| IV.11.2 Analyse par spectroscopie FT-IR                        | 115 |
| Références bibliographiques                                    | 120 |
| Conclusion générale  | 131 |
| Perspective  | 133 |
| Annexes  | 134 |

## Liste des tableaux

| N <sup>o</sup> | Titres   | Pages |
|----------------|--|-------|
| II.1           | Caractéristiques physico-chimiques du $\alpha$ -Terpinéol  | 35    |
| III.1          | Caractéristiques physico-chimiques des trois principales cyclodextrines  | 41    |
| III.2          | Amélioration des principes actifs par utilisation des CDs  | 43    |
| III.3          | Caractéristiques principales des orbitales NBO.  | 58    |
| IV.1           | Différents composants énergétiques des modèles A, B, $\alpha$ -Terpinéol, $\beta$ -CD dans le vide.  | 79    |
| IV.2           | Différents composants énergétiques des modèles A, B, $\alpha$ -Terpinéol, $\beta$ -CD dans l'eau.  | 80    |
| IV.3           | Contributions énergétiques par analyse de décomposition de l'énergie (EDA).  | 81    |
| IV.4           | Paramètres géométriques du $\alpha$ -Terpinéol avant et après complexation au niveau théorique M06-2X/6-311G(d, p) dans le vide.   | 87    |
| IV.5           | Paramètres géométriques du $\alpha$ -Terpinéol avant et après complexation au niveau théorique M06-2X/6-311G(d, p) dans l'eau  | 88    |
| IV.6           | Distances interatomiques entre les atomes de la $\beta$ -CD avant et après complexation au niveau théorique M06-2X/6-311G(d, p) dans le vide                                   | 89    |
| IV.7           | Distances interatomiques entre les atomes de la $\beta$ -CD avant et après complexation au niveau théorique M06-2X/6-311G(d, p) dans l'eau                                     | 89    |
| IV.8           | Charges atomiques de Mulliken du $\alpha$ -Terpinéol isolé et dans les modèles A et B par les méthodes M06-2X/6-311G(d, p) et $\omega$ B97-XD /6-311G(d, p) dans le vide.      | 93    |
| IV.9           | Charges atomiques de Mulliken du $\alpha$ -Terpinéol isolé et dans les modèles A et B par les méthodes M06-2X/6-311G(d, p) et $\omega$ B97-XD/6-311G(d, p) dans l'eau          | 94    |
| IV.10          | Orbitales donneuses et accepteurs d'électrons et leurs énergies de stabilisation $E^{(2)}$ dans le complexe $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD.                                       | 99    |
| IV.11          | Orbitales donneuses et accepteurs d'électrons et leurs énergies de stabilisation $E^{(2)}$ dans le complexe $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD avec la méthode WB97-XD/6-311 G(d, p). | 100   |
| IV.12          | Paramètres topologiques calculés par QTAIM au niveau théorique M06-2X/6-311G(d, p).  | 103   |



## Liste des figures

| N <sup>o</sup> | Titres  | Pages |
|----------------|---|-------|
| III.1          | Structure et conformation d'une unité glucopyranosique<br>En conformation $\alpha$ -1,4   | 38    |
| III.2          | Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine   | 38    |
| III.3          | Complexe d'inclusion de la Venlafaxine et une cyclodextrine   | 45    |
| III.4          | Représentation schématique des stœchiométries et les différents<br>assemblages  | 46    |
| III.5          | Echelle de couleur pour la représentation des interactions NCI  | 64    |
| IV.1           | Structures géométriques de la $\beta$ -CD et du $\alpha$ -Terpinéol optimisées<br>par la méthode PM3  | 69    |
| IV.2           | Orientations adoptées dans le processus de l'inclusion du $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -<br>CD selon les modèles A et B.   | 71    |
| IV.3           | Evolution des énergies de complexation du $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD en<br>fonction des positions Z  | 75    |
| IV.4           | Structures géométriques du complexe $\alpha$ -Terpinéol@ $\beta$ -CD obtenues<br>par PM3: (a) modèle A (Z= -5Å), (b) modèle B (Z= 2Å).  | 75    |
| IV.5           | Structures géométriques des complexes Alpha-terpinéol@ $\beta$ -CD optimisées<br>par M062XD/6-311G (d, p): (a) orientation A, (b) orientation B dans le vide,<br>(c) orientation A, (d) orientation B dans l'eau.         | 83    |
| IV.6           | Structures géométriques des complexes Alpha-terpinéol@ $\beta$ -CD optimisées<br>par $\omega$ B97XD/6-311G (d, p): (e) orientation A, (f) orientation B dans le vide,<br>(g) orientation A, (h) orientation B dans l'eau. | 84    |
| IV.7           | Structures géométriques de la $\beta$ -CD (a) avant complexation et après<br>complexation (b) modèle A et (c) modèle B dans le vide.  | 90    |
| IV.8           | Structures géométriques de la $\beta$ -CD (a) avant complexation et après<br>complexation (b) modèle A et (c) modèle B dans l'eau.  | 91    |
| IV.9           | Charges atomiques du $\alpha$ -Terpinéol isolé et dans les modèles A et B dans le<br>vide par la méthode m06-2X/6-311G(d, p).   | 95    |
| IV.10          | Charges atomiques du $\alpha$ -Terpinéol isolé et dans les modèles A et B dans le<br>vide par la méthode $\omega$ B97-XD/6-311G(d, p)   | 95    |
| IV.11          | Charges atomiques du $\alpha$ -Terpinéol isolé et dans les complexes C_A et C_B<br>dans l'eau par la méthode m062x6-311G(d, p).   | 96    |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| IV.12 | Charges atomiques du $\alpha$ -Terpinéol isolé et dans les complexes C_A et C_B dans l'eau par la méthode $\omega$ B97-XD/6-311G(d, p).   | 96  |
| IV.13 | Topographies moléculaires par analyse AIM du complexe d'inclusion $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD; (a) modèle A dans le vide, (b) modèle B dans le vide.                              | 104 |
| IV.14 | Topographie moléculaire par analyse AIM du complexe d'inclusion $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD; (c) modèle A dans l'eau et (d) modèle B dans l'eau.                                  | 104 |
| IV.15 | Illustrations graphiques des interactions non covalentes NCI, obtenu par la méthode m06-2X/6-311G(d, p)   | 106 |
| IV.16 | Représentation des zones d'interactions des deux molécules $\alpha$ -Terpinéol et $\beta$ -Cyclodextrine  | 108 |
| IV.17 | Structures MEP du modèle A dans le vide avec la méthode M06-2X/6-311G(d, p).  | 109 |
| IV.18 | Structures MEP du modèle B dans le vide avec la méthode M06-2X/6-311G(d, p).  | 109 |
| IV.19 | Structures MEP du modèle A dans l'eau avec la méthode M06-2X/6-311G(d, p).  | 110 |
| IV.20 | Structures MEP du modèle B dans l'eau avec la méthode M06-2X/6-311G(d, p).  | 110 |
| IV.21 | Spectre d'absorption calculé TD-DFT du Terp@ $\beta$ -CD, modèle A  | 112 |
| IV.22 | Spectre d'absorption calculé TD-DFT du Terp@ $\beta$ -CD, modèle B  | 112 |
| IV.23 | Tracé des orbitales moléculaires des énergies d'excitation verticale (E, eV) et les forces d'oscillateur (f) pour les complexes d'inclusion $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD, Modèle A | 114 |
| IV.24 | Tracé des orbitales moléculaires des énergies d'excitation verticale (E, eV) et les forces d'oscillateur (f) pour les complexes d'inclusion $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD, Modèle B | 115 |
| IV.25 | Spectre Infrarouge du modèle A par la méthode B3LYP/6-311G(d, p) dans le solvant -modèle CPCM.  | 118 |
| IV.26 | Spectre Infrarouge du modèle B par la méthode B3LYP/6-311G(d, p) dans le solvant -modèle CPCM.  | 118 |
| IV.27 | Spectre Infrarouge du $\alpha$ -Terpinéol par la méthode B3LYP/6-311G(d, p) dans le solvant -modèle CPCM.   | 119 |
| IV.28 | Spectre Infrarouge de la $\beta$ -CD la par la méthode B3LYP/6-311G(d, p) dans le solvant -modèle CPCM.   | 119 |

## Liste des schémas

| N <sup>o</sup> | Titres   | Pages |
|----------------|--|-------|
| II.1           | Structures : (a) unité mono terpénique, (b) Géraniol, (c) Nérol.         | 24    |
| II.2           | Exemples de composés aromatiques présents dans les H.E.                  | 25    |
| II.3           | Mécanisme d'action antibactérienne proposé pour le Carvacrol             | 28    |
| II.4           | Structures des isomères du Terpinéol                                     | 33    |
| II.5           | Enantiomères du $\alpha$ -Terpinéol                                      | 33    |
| II.6           | Réaction de synthèse du $\alpha$ -Terpinéol à partir du $\alpha$ -pinène | 34    |
| II.7           | Réaction de synthèse du $\alpha$ -Terpinéol à partir de D-limonène       | 34    |

## Liste des abréviations et symboles

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

**$\alpha$ -Terp** :  $\alpha$ - Terpinéol

**$\alpha$ -Trp@ $\beta$ -CD** : complexe d'inclusion  $\alpha$ -Terpinéol dans la  $\beta$ -Cyclodextrine

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

**$\Delta H$**  : Enthalpie du système

**$\Delta S$**  : Entropie du système

**$\Delta G$**  : Enthalpie libre du système

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

**AM1** : Austin model 1

**AFNOR** : Agence Française de Normalisation

**B3LYP** : Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr

**BCP** : Bond Critical point

**CAM-B3LYP** : Coulom-Attenuating Method B3LYP

**CPCM** : Cosmo-Polarisable Continuum Model

**CB[7]** : Cucurbit à 7 unités

**CB[8]** : Cucurbit à 8 unités

**CRYSMEB**:  $\beta$ -cyclodextrine méthylée en face secondaire

**CCP** : CageCritical Point

**DFT** : Théorie de la Fonctionnelle de la Densité

**DFT-D** : Théorie de la Fonctionnelle de la Densité- Dispersée

**EDA** : Analyse de Décomposition de l'Energie

**$f$**  : Force d'oscillation

**FT-IR** : Infrarouge à Transformée de Fourier

**GGA** : Approximation du Gradient Généralisé

**GTO** : Orbitales Gaussiennes

**HP- $\beta$ -CD** : Hydroxy-Propyl - $\beta$ -Cyclodextrine

**HOMO** : Orbital Moléculaire la plus Haute Occupée

**H.E.** : Huile Essentielle

**HBs**: Liaisons (Bond) Hydrogène.

**HF** : Hartree Fock

**ISO** : Organisation Internationale de Standardisation

**LCCN** : Laboratoire de Chimie Computationnelle et de Nanostructures

**LUMO** : Orbitale Moléculaire la plus basse (Low) non-occupée (Unocupied)  
**LCA** : Laboratoire de Chimie Appliquée  
**LCAO** : Combinaison Linéaire des Orbitales atomiques  
**LDA** : Local density Approximation  
**m06-2X** : fonctionnelle de Minnesota à double échange (Exchange, 2006)  
**m05-2X** : fonctionnelle de Minnesota à double échange (Exchange, 2005)  
**MPW1PW91** : Méthode de Perdew-Wang  
**MEP** : Potentiel Electrostatique Moléculaire  
**Me- $\beta$ -CD** :  $\beta$ -Cyclodextrineméthylé  
**NBO** : Naturel Bond Orbital  
**NCP** : Nuclear critical point  
**NCI** : Non covalent Interaction  
**NCP** : Point Critique Nucléaire  
**PBEPBE** : Perdrew Burk Ernzerhof  
**PM3** : Parameterized model number 3  
**PCM** : Polarizable Continuum Model  
**RCP** : Ring Critical Point  
**QTAIM** : Quantum Theory des atomes dans (In) la Molécules  
**STO** : Orbital Type Slater  
**TD-DFT** : Théorie de la Fonctionnelle de la densité Dépendante du Temps  
 **$\omega$ B97-XD** : fonctionnelle avec des paramètre d'échange et de dispersion

## الملخص

في هذا العمل، تمت دراسة بنية واستقرار معقد الاحتواء الذي شكله  $\alpha$ -Terpineol مع  $\beta$ -cyclodextrine من الناحية النظرية بواسطة حسابات كيمياء الكم المختلفة في الفراغ و في الماء باستخدام طريقة المحلول الضمني (نموذج CPCM).

أتاح البحث المطابق بواسطة طريقة PM3 شبه التجريبية اكتشاف اثنين من الحدود الدنيا من حيث الطاقة : النموذج A الموجود عند ( $\text{\AA}5$ ) و النموذج B الموجود عند ( $\text{\AA}2$ ) من التجويف الواسع ل  $\beta$ -CD.

تم تحسين هذين النموذجين هندسيًا باستخدام وظائف DFT: PBE/PBE و MPW1PW91 و B3LYP و CAM-6-311G (d, p)<sup>++</sup> و 6-311 G(d, p) باستخدام القاعدتان : M062-XD و  $\omega$ B97XD و B3LYP

من وجهة النظر الطاقوية كان النموذج A أكثر ثباتًا مع طاقة أعلى من  $-30\text{Kcal/mol}$  في الفراغ و في الماء حسب الوظيفة ( $\omega$ B97XD / 6-311 G (d, p)).

أتاحت التحليلات النظرية التي أجريت باستخدام طريقة NBO و QTAIM و NCI ان الروابط الهيدروجينية و Vander Waals هما المسؤولان عن استقرار النموذجين. علاوة على ذلك و استنادا الى المقارنة التي أجريت بين النتائج التجريبية و النظرية المستخلصة من دراسة على المستوى النظري B3LYP/6-311G (d, p) في الماء عن ثلاثة نطاقات امتصاص في الماء للأشعة فوق البنفسجية المرئية لكل الطرازين و للتوصل إلى أن هناك ثمة نقل قد حدث بين المضيف والضيف.

أخيرًا، خلصت المقارنة بين أطيفا لأشعة تحت الحمراء التجريبية و النظرية إلى أن المضيف مضمن في المضيف.

كلمات البحث:

$\alpha$ -Terpinéol,  $\beta$ -Cyclodextrine, DFT, QTAIM, NBO, NCI, TD-DFT, IR, UV/visible.

## Abstract

In this work, the structure and stability of the inclusion complex formed by  $\alpha$ -Terpineol and  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) were studied theoretically by different computational methods in the gas phase and in the solvent by implicit way (CPCM model).

A conformational search by the semi-empirical PM3 method made it possible to detect two global minima: model A located at (-5Å) and model B located at (2Å) of the wide cavity of  $\beta$ -CD. These models were geometrically optimized using the DFT functionalities: PBE/PBE, MPW1PW91, B3LYP, CAM-B3LYP,  $\omega$ B97XD and M062-XD with a 6-311 G (d, p) base and 6-311G (d, p) ++. From the energy point of view, model A is more stable with energy higher than -30 Kcal / mol in vacuum and in water ( $\omega$ B97XD / 6-311 G (d, p)).

The theoretical analyzes carried out by NBO, QAIM and NCI made it possible to predict and visualize hydrogen bonds and Vander Waals bonds explaining the stability of the two models.

The computation of the electron transitions of the two models by the density functional theory (TD-DFT) at the theoretical level B3LYP / 6-311G (d, p) in the solvent allowed to detect three absorption bands in the UV / visible for both models and to find that a charge transfer has occurred between the host and the guest.

Finally a comparison between experimental and theoretical infrared spectra gave similar results.

### **Keywords:**

$\alpha$ -Terpineol- $\beta$ -Cyclodextrin, DFT, QAIM, NBO, NCI, TD-DFT, IR, UV / visible.

## ***Résumé***

Dans ce présent travail, la structure et la stabilité du complexe d'inclusion formé par le  $\alpha$ -Terpinéol et la  $\beta$ -cyclodextrine ( $\beta$ -CD) ont été étudiées théoriquement par différentes méthodes de calculs computationnels dans le vide et dans l'eau en utilisant la méthode de solvation implicite (modèle CPCM).

Une recherche conformationnelle par la méthode semi-empirique PM3 a permis de détecter deux minimums globaux: le modèle A situé à (-5Å) et le modèle B situé à (2Å) de la cavité large de la  $\beta$ -CD.

Ces deux modèles ont fait l'objet d'une optimisation géométrique en utilisant les fonctionnelles de la DFT : PBEPBE, MPW1PW91, B3LYP, CAM-B3LYP,  $\omega$ B97XD et M062-XD avec une base 6-311 G(d, p) et 6-311G (d, p)<sup>++</sup>. Du point de vue énergétique le modèle A s'est montré plus stable avec une énergie supérieure à -30Kcal/mol dans le vide et dans l'eau ( $\omega$ B97XD/6-311 G(d, p)).

Les analyses théoriques effectuée par NBO, QAIM et NCI ont permis de prévoir et visualiser des liaisons de type hydrogène et Vander Waals justifiant la stabilité des deux modèles.

Le calcul des transitions électronique des deux modèles par la théorie de la fonctionnelle de la densité (TD-DFT) au niveau théorique B3LYP/6-311G (d, p) dans l'eau a permis de détecter trois bandes d'absorption dans l'UV/visible pour les deux modèles et de constater qu'un transfert de charge s'est produit entre l'hôte et l'invité.

Enfin la comparaison entre les spectres infrarouge expérimental et théorique a conclu que l'invité est incluse dans l'hôte.

### **Mots clés:**

$\alpha$ -Terpinéol,  $\beta$ -Cyclodextrine, DFT, QAIM, NBO, NCI, TD-DFT, IR, UV/visible, MEP.



## Préambule

Le travail rapporté dans cette thèse, en vue de l'obtention du titre de Docteur de l'université du 8 Mai 45 de Guelma en sciences, a donné lieu à la publication suivante (Voir Annexe):

**Titre : *DFT Investigation of host guest interactions between  $\alpha$ -Terpineol and  $\beta$ -cyclodextrin.***

**Ref:** Houria Bouchemela, fatiha Madi and Leila Nouar. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, Volume 95, Issue 3-4, Decembre 2019, pages 247-258.

# *Introduction Générale*

## Introduction Générale

Les huiles essentielles (HE) étaient depuis l'antiquité et restent omniprésent au service de l'Homme pour son alimentation comme pour sa santé et cela grâce à leurs large éventails de propriétés biologiques; antioxydants, antifongiques, antibactériens, etc., qui en font des substituts naturels aux conservateurs et les antioxydants de synthèse. Ainsi les HE seraient de bonnes alternatives bio-sourcée au sens de durabilité et biodisponibilité. Les HE ont une composition très variés de composés terpéniques, aromatiques, de composés soufré ou azoté ainsi que les chimiotypes. Dans ce travail nous avons ciblé un composé de la famille des terpéniques en l'occurrence le  $\alpha$ -terpinéol.

Le  $\alpha$ -terpinéol est un alcool naturel monoterpénique monocycliques non saturés et volatil de formule brute  $C_{10}H_{18}O$ , utilisé comme anti-infectieux, diurétique, antibactérien, antipelluculaire, hypotenseur, antioxydant en bloquant la croissance et l'induction de la mort cellulaire dans les cellules tumorales [1,2,3,4,5]. Malheureusement son insolubilité dans l'eau et sa volatilité le rend vulnérable aux conditions opératoires, pour ces raisons la solution adéquate seraient de l'encapsuler dans des molécules capables de les piéger comme les cyclodextrines. L'étude de solubilité effectuée par Maria Florenzia Mazzobre et al [6] a montré que le  $\alpha$ -Terpinéol complexé avec la  $\beta$ -Cyclodextrine augmente sa solubilité. Seulement ces études ne peuvent pas expliquer l'origine des forces motrices conduisant à cette complexation, le but de notre travail de thèse est d'essayer d'élucider leurs natures et de prévoir leurs structures.

Les cyclodextrines font partie des molécules cages grâce à leur caractère amphiphile dû à leur structure particulière: une surface externe hydrophile due à la présence de groupements hydroxyles et une cavité interne hydrophobe ou apolaire capable d'y retenir des molécules lipophile comme dans notre cas le  $\alpha$ -terpinéol. Le résultat spectaculaire en est que les propriétés physico-chimique de la molécule invité se trouve modifiées: diminution de sa volatilité et augmentation de sa solubilité en établissant un équilibre dynamique avec la molécule hôte en vue de son éventuel libération contrôlée; c'est le domaine de la chimie supramoléculaire.

La chimie supramoléculaire est la science qui étudie les interactions non covalentes entre atomes au sein d'une même molécule ou au sein d'un ensemble moléculaire [7]. A ses débuts, cette discipline était purement expérimentale, peu après avec l'avènement et le développement exponentiel de l'outil informatique et l'accès aux ordinateurs munis de processeurs 'corps duo' ont vu émerger une nouvelle discipline qui est 'la chimie assisté par

ordinateur', appelé aussi modélisation moléculaire. Celle-ci puisant de l'arsenal mathématique de la chimie quantique, mécanique moléculaire et dynamique moléculaire a pu élucider et analyser les structures chimiques, les propriétés électroniques et les interactions moléculaires de ce type d'assemblage moléculaire. Actuellement la modélisation moléculaire vient compléter en vue de confirmer ou infirmer le travail mené expérimentalement, c'est dans cette optique que nous avons mené ce travail de la complexation du  $\alpha$ -terpinéol communément appelé: invité dans l'hôte qui est la  $\beta$ -cyclodextrine.

Ainsi, notre travail est une investigation théorique du complexe d'inclusion  $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD en utilisant les méthodes théoriques de la fonctionnelle de la densité (DFT). Nous avons optimisé nos structures avec les fonctionnelles: PBEPBE, MPW1PW91, ensuite avec les fonctionnelles hybride à savoir: B3LYP, CAM-B3LYP, ainsi que les M06-2X et  $\omega$ B97-XD. Les deux dernières fonctionnelles rajoutent au deux premières le terme de dispersion capable de fournir des informations énergétique et structurelle à longue portée. Aussi nous avons choisi pour base la 6-311G(d, p) et 6-311G(d, p)<sup>++</sup> pour mieux représenter les électrons de valence(311) et les électrons de polarisation (d pour les atomes de carbones et d'oxygène et p pour l'hydrogène) , ++ pour les fonctions diffuses. Faute de disponibilité de matériels puissants les calculs au niveau théorique 6-311G(d, p)<sup>++</sup> sont effectués seulement en single point.

Comme dans l'étude mené expérimentalement, nous avons effectué nos optimisations dans le vide et dans l'eau, en choisissant pour modèle CPCM puisque les erreurs de cavité sont plus faibles dans ce méthode en comparaison avec la méthode PCM, ceci étant dû à l'utilisation des conditions limites exprimées en termes de potentiel électrostatique plutôt qu'en termes de champ électrique.

Hormis la partie consacrée à l'investigation énergétique, géométrique et structurelle et afin de mener à fond notre recherche dans l'édifice moléculaire  $\alpha$ -Terpinéol@ $\beta$ -CD et intercepter les éventuels liaisons formées, nous avons utilisé trois méthodes d'analyse théoriques à savoir: NBO( Naturel Bond Orbital) faisant intervenir les interactions entre orbitales moléculaires, QTAIM(Quantique Atoms In Molecules) qui s'articule autour de l'analyse topologique énergétique développée par R. F. W. Bader et NCI (Non Covalent Interactions) qui discerne entre les interactions fortes stabilisante et les interactions fortes déstabilisante.

Finalement pour valider et justifier l'utilité de la modélisation moléculaire, nous avons mené des analyses spectrales par UV-visible et par spectroscopie Infrarouge (FT-IR).

Ce manuscrit est composé de quatre chapitres:

Le premier chapitre est consacré à l'étude de l'art du laboratoire de recherche de chimie computationnelle et nanostructure (LCCN) où on relate les axes principaux suivis par cette équipe en présentant et exposant leurs recherches.

Le deuxième chapitre est réservé à une étude bibliographique des huiles essentielles (HE) englobant leurs propriétés ainsi que de la molécule invitée: le  $\alpha$ -Terpinéol.

Le troisième chapitre traite des cyclodextrines et leurs complexes d'inclusion ainsi que la méthodologie suivie dans les calculs.

Enfin dans le quatrième chapitre qui forme le cœur de cette thèse, nous présentons en détail nos calculs et nos résultats. Comme on a utilisé six méthodes d'optimisation, on se limite à présenter les résultats les plus intéressants à savoir: par la méthode m06-2X/6-311G(d, p) et  $\omega$ B97-XD/6-311G(d, p), les autres résultats figurent en annexe.

Des discussions détaillées sur le comportement du  $\alpha$ -Terpinéol dans le complexe de part des modifications structurales, profils énergétiques mis en jeu après encapsulation, exploration de l'espace occupée par l'invitée afin d'en extraire le maximum d'information concernant les interactions non covalentes établit entre les deux partenaires, ainsi que des analyses spectrales (UV, FT-IR) sont présentées.

# *Chapitre I*

## *Etat de l'art du laboratoire LCCN*

## I.1 Introduction

Dans ce chapitre on se propose d'étudier l'art de la recherche entreprise par le Laboratoire de Chimie Computationnelle et de Nanostructures de l'université de Guelma (LCCN).

Le laboratoire LCCN a été créé officiellement le 4 Avril 2012 avec pour mission principale la recherche fondamentale dans le domaine de la chimie théorique en l'occurrence la chimie computationnelle et les nanostructures, mais de façon effective les premiers travaux remontent en 2002. Actuellement le laboratoire dispose de quatre équipes de recherche selon les axes suivants: Modélisation des systèmes biologiques, Etude des interactions moléculaires, Les complexes d'inclusion et les neurotransmetteurs.

Les articles parus dans divers journaux scientifiques depuis 2008 jusqu'à l'écriture de ce manuscrit concernent l'inclusion ou l'association de diverses molécules dite 'invité' généralement d'une taille plus petite dans une autre molécule de taille plus grande appelée 'hôte'. La méthodologie suivie est assez commune avec certaines spécifications selon des critères que nous essayerons dans ce qui suit de les élucider.

## I.2 Etat de l'art du laboratoire LCCN

Les étapes suivies pour traiter le sujet depuis 2009 jusqu'à 2018 sont comme suit:

- Dans tous les articles la stœchiométrie 1:1 est suivie.
- De 2009 à 2011 les travaux s'effectuent dans le vide à partir de 2012 on rajoute le solvant en l'occurrence l'eau de façon implicite selon les modèles PCM, CPCM, DMSO ou SCRF-PCM.
- la classe des molécules invitées étudiées sont dans la plupart des cas d'utilisation pharmacologique.
- Les molécules hôtes sont: la  $\beta$ -CD native ou modifiée comme HP-  $\beta$ -CD, Me-  $\beta$ -CD ou la CRYSMEB, on a aussi utilisé comme hôte la Cucurbit[7]uril et Cucurbit[8]uril.
- L'inclusion se fait toujours du côté le plus large de la  $\beta$ -CD avec une translation d'un pas de  $1\text{\AA}$  suivie d'une rotation au minimum trouvé, dans certains articles la translation suffit. La translation se fait toujours par rapport à un atome dit de "référence" certains articles le précisent d'autres non. Quant à la rotation elle se fait par rapport à des liaisons choisies par leurs auteurs. Dans le cas d'une inclusion dans la CB[7] la méthodologie suivie n'est plus la même: Une recherche du conformère le

plus stable de l'hôte selon des angles dièdres est faite et certains fois aussi de l'invité puis on la place au centre de l'hôte.

- Dans le processus de l'inclusion les méthodes semi-empiriques sont utilisées à savoir: PM3, PM6, PM3MM ou encore MM+ champ de force puisqu'elles ne prennent pas un temps de calcul important.
- Une fois l'inclusion achevée et les complexes formés sont énergétiquement favorables on procède à des optimisations diverses plus raffinées (au sens théorique du terme).
- Au début et faute de calculateurs performants on procédait à des calculs single point par DFT ou HF en utilisant les fonctionnelles B3LYP/MPW1PW91 et comme base 6-31G(d)/6-31+G(d, p) ou ONIOM2 en affectant à l'hôte un calcul semi-empirique et à l'invitée soit une DFT ou HF. A partir de 2014 les méthodes d'optimisations appliquées sont plus nombreuses et diverses comme HF /m06-2X/m05-2X ou ONIOM2 à des niveaux théoriques plus coûteuses en temps de calculs (DFT/DFT, HF/HF, DFT/HF). Peu après on spécifie la méthode d'optimisation à laquelle serait appliquée une analyse donnée puisque plus adaptée à celle-ci. Ainsi une optimisation en DFT/B3LYP est utilisée en UV et IR dans le vide ou dans l'eau et une analyse NBO dans le vide ou dans l'eau.
- Dans la partie analyse des résultats on commence à calculer l'énergie de complexation et de déformation et faire des analyses NBO, une recherche des charges de Mulliken ainsi que les modifications des paramètres géométriques avant et après complexation et la modification du moment dipolaire de l'hôte, l'invitée et le complexe. En 2014 on rajoute l'énergie dite d'interaction, l'énergie de Vander Waals, le gap énergétique HOMO-LUMO et ce qui en découle des descripteurs de réactivité globale ( $\mu$ ,  $\chi$ ,  $\eta$ ,  $\omega$ ). A partir de 2013 et en milieu solvaté l'analyse en  $H^1$  RMN est effectuée, en 2014 l'analyse FT-IR, dès 2015 on effectue l'analyse TD-DFT du spectre d'absorption en UV en milieu solvatée (PCM) et au niveau théorique B3LYP/6-31G. En 2016 une méthode HF/m062-2x est rajouté ainsi qu'une analyse QTAIM(Atoms In Molecules) dans la même année le laboratoire de recherche LCCN en collaboration avec le laboratoire de recherche LCA mènent une étude expérimentale et théorique. Aussi dans la même année et pour une première fois un article est publié par la méthode de la Dynamique Moléculaire.

En 2017 on rajoute le terme d'énergie d'interaction ainsi que l'analyse par MEP(MolecularElectrostaticPotencial) au niveau théorique B3LYP/6-31G(d, p). En



2018 le laboratoire étend sa collaboration avec une équipe de recherche de l'université de Manonmaniam Sundaranar en Inde en publiant un article intitulé "Investigation en 3D contour MAP et interaction moléculaire de la Dopamine dans la  $\beta$ -CD et HP- $\beta$ -CD", la contribution du laboratoire LCCN était théorique avec une analyse énergétique et NBO, l'analyse expérimentale comportait des caractérisation en UV, fluorescence en 2D et 3D, diffraction au rayon X par (SEM) et spectroscopie IR.

- Avec les évolutions des diverses études menées à travers les années il est indispensable de mentionner la disponibilité de matériel informatique puissant ainsi que les logiciels qui permettent l'accès à d'autres analyses comme les logiciels AIM2000, MOPAC2016 ou SPARTAN et d'autres...
- Dans la partie interprétation des résultats on recherche dans un volet la spontanéité de la formation du complexe par le biais des différents termes énergétique en l'occurrence de complexation, des grandeurs thermodynamiques ( $\Delta G$ ,  $\Delta S$  et  $\Delta H$ ). Aussi on s'intéresse quant à la disposition géométrique de l'invitée par rapport à l'hôte à travers le moment dipolaire et la réactivité globale du complexe par ses descripteurs ( $\mu$ ,  $\chi$ ,  $\eta$ ,  $\omega$ ). Dans un autre volet l'auteur est à l'affut des liaisons non covalentes formées entre l'hôte et l'invitée qui sont un appui théorique crucial dans la formation du complexe fourni par NBO, les charges Mulliken. Enfin l'auteur compare les résultats théoriques obtenus par IR, UV ou RMN  $H^1$  avec des résultats expérimentaux.

### I.3 Liste des travaux publiés du laboratoire LCCN

Dans la deuxième partie de cette étude de l'art on présente des résumés des articles de 2009 jusqu'à 2018.

#### I.3.1 Détermination de l'interaction dans le complexe d'inclusion du phénylalanine et de la $\beta$ -cyclodextrine: (étude par mécanique moléculaire).

La simulation du docking par MM+ recommande que le processus B comme étant le plus avantageux. L'agencement dans lequel les groupes carboxyliques et ammonium ont été incorporés dans la cavité  $\beta$ -CD est le plus favorable. L'énergie de complexation suggère que les deux énantiomères peuvent former un complexe d'inclusion stable avec une différence d'énergie faible avec des interactions de type VDW [8].

### **I.3.2 Étude par modélisation moléculaire de la reconnaissance des acides para-Amino benzoïques (PABA) par la $\beta$ - Cyclodextrine.**

Les calculs effectués par les méthodes PM3 et AM1 montrent que le complexe d'inclusion des espèces PABA dans la  $\beta$ -CD sont stables, ce qui confirme les observations expérimentales. Au cours de cette étude théorique, l'orientation A est plus favorable que l'orientation B. Nous notons que le cycle aromatique de chaque espèce de PABA est totalement intégré dans la cavité de la  $\beta$ -CD, le groupe COO fait face aux groupes hydroxyle secondaires de la  $\beta$ -CD et le groupe NH<sub>2</sub> est confronté au groupe hydroxyle primaire. Cette préférence peut être attribuée à l'établissement d'un grand nombre de liaisons H dans l'orientation A. Enfin, nous pouvons dire que les géométries des complexes ne changent pas en présence de molécules d'eau et que l'écart énergétique entre les orientations A et B de chaque espèce dans l'eau est inférieur à celui du vide, nous pouvons noter que PM3 explique mieux le complexe  $\beta$ -CD/ PABA [9].

### **I.3.3 Complexation du N-Nitro-N'-(2 chloroethyl)-N'-sulfamide. (CENS) dans la $\beta$ -Cyclodextrine.**

les résultats fournis par les calculs DFT montrent clairement que l'orientation en queue (le CENS pénètre la face large de la  $\beta$ -CD par le groupe sulfamide) est plus stable que l'orientation tête (le CENS pénètre la face large de la  $\beta$ -CD par le cycle pipéridine) ce qui est en accord avec les résultats fournis par spectroscopie <sup>15</sup>N RMN. L'orientation queue mène à une déformation plus importante de la  $\beta$ -CD que l'orientation tête ce qui laisse à supposer qu'elle soit la raison majeure menant à ce résultat, en effet l'arrangement antiparallèle des moments dipolaires des molécules hôte et invitée font que le complexe devient moins polarisé. Dans le complexe d'inclusion(queue) le groupe NO du CENS est dirigé vers l'intérieur de la cavité de l'hôte permettant au CENS de former quatre liaisons hydrogènes avec la  $\beta$ -CD. Ce qui assure au groupement NO une meilleure protection donc à une stabilité plus grande du complexe [10].

### **I.3.4 Complexation du Sulconazole dans la $\beta$ -Cyclodextrine.**

La complexation du sulconazole avec la  $\beta$ -CD a été étudié en utilisant les méthodes MM+, AM1, et PM3. des calculs single point issu des optimisations PM3 sont effectués en HF/3-21G et B3LYP/3-21G. Les résultats suggèrent que l'orientation A est plus favorable que l'orientation B [11].

### **I.3.5 Complexation du 3-amino-5-nitrobenzothiazole (ANBT) dans la $\beta$ -Cyclodextrine.**

Dans cette étude les auteurs ont confirmé par modélisation moléculaire l'inclusion du 3-amino-5-nitrothiazole dans la  $\beta$ -CD. L'étude a été effectuée en utilisant les méthodes de champ de force MM+, PM3 et AM1. De l'étude avec MM+ il s'est avéré que l'orientation A est la structure la plus stable. Ce résultat est confirmé par les méthodes semi-empirique PM3, AM1, les calculs single point HF et DFT. Le ANBT dans l'orientation A entre complètement dans la cavité hydrophobe de la  $\beta$ -CD, le groupe NO<sub>2</sub> est localisé près des hydroxyles primaires et le groupe NH<sub>2</sub> près des hydroxyles secondaires de la  $\beta$ -CD qui est plus stable selon les énergies calculées. Dans les deux orientations A et B il n'existe pas d'interactions entre les groupes NH<sub>2</sub> et NO<sub>2</sub> du ANBT et les groupes-OH de la  $\beta$ -CD. Ce résultat est en bon accord avec les résultats expérimentaux. Les forces motrices majeures guidant le procédé d'inclusion sont essentiellement les interactions de Van der Waals et hydrophobes [12].

### **I.3.6 Complexation de l'acide para-nitrobenzoïque (PNBA) dans la $\beta$ -Cyclodextrine.**

La complexation des espèces neutres (PNBA1) et anioniques (PNBA2) de l'acide para-Nitrobenzoïque dans la  $\beta$ -CD a été étudiée par le champ de force MM+, PM3 semi-empiriques et calculs DFT en single point. Le résultat suggère que la complexation du PNBA2 /  $\beta$ -CD dans l'orientation B est nettement plus favorable que les autres. Nous notons que le cycle aromatique pour chaque espèce de PNBA est totalement intégré dans la  $\beta$ -CD cavité. De plus, les calculs thermodynamiques statistiques suggèrent que la formation du complexe d'inclusion est une enthalpie processus. On peut aussi noter que les résultats montrent que PM3 est une bonne méthode de la mécanique quantique réalisable dans l'étude de la complexation de la CD. De cette étude, nous suggérons la complexation d'espèces anioniques de PNBA car il forme le complexe le plus stable [13].

### **I.3.7 Complexation de deux tautomères (énol et keto) du doxycycline (dans la 2-O-méthyl $\beta$ -Cyclodextrine (CRYSMEB))**

Les résultats obtenus en utilisant la méthode ONIOM2 fournissent d'importantes informations sur la géométrie et les interactions entre la DOX et CRYSMEB. ces résultats montrent clairement que la forme énol est plus favorable que la forme keto, en accord avec les observations tirées des spectroscopies de masse et RMN. La géométrie du complexe le plus stable montre que le cycle aromatique est entièrement inclus dans la cavité hydrophobe de la  $\beta$ -CD tandis que le reste de la molécule est à l'extérieur. Les interactions intermoléculaires telles que les liaisons hydrogènes et les interactions hydrophobes jouent le

rôle clé dans la stabilisation énergétique du complexe le plus favorable DOX: CRYSMEB [14].

### **I.3.8 Complexation du Para-hydroxybenzoate d'éthyle avec la $\beta$ -Cyclodextrin: Calculs PM3MM et ONIOM2.**

Dans cet article, nous rapportons les calculs de PM3MM et ONIOM2 des complexes d'inclusion formés entre le  $\beta$ -CD et le para-hydroxybenzoate d'éthyle. Les résultats ont montré que le complexe B est plus favorable que le complexe A. De plus, les structures des complexes ont montré que le P-hydroxybenzoate d'éthyle et le  $\beta$ -CD sont tous deux caractérisés par une grande distorsion de leurs géométries afin de maximiser les interactions intermoléculaires entre l'hôte et l'invité [15].

### **I.3.9 Inclusion du [3-(para-bromophenyl)-1-methoxy-1-methyurea] noté MB dans la $\beta$ -Cyclodextrine.**

En général, l'investigation théorique actuelle fournit une meilleure image et donne plus de perspectives des interactions intermoléculaires sur le complexe d'inclusion MB /  $\beta$ -CD. Les résultats obtenus montrent que les principales forces motrices dans le processus de complexation sont les forces hydrophobes et la liaison hydrogène. Bien que la méthode MM+ rend possible d'atteindre un minimum acceptable, il s'est avéré très limitant pour l'estimation des liaisons hydrogène. Parmi les méthodes utilisées ONIOM2 s'est avéré très efficace pour évaluer ce type d'interaction. De plus, les calculs de NBO ont prouvé aussi qu'ils sont un moyen très utile pour quantifier les énergies de l'interaction des liaisons hydrogène. En outre, les calculs de thermodynamiques statistiques suggèrent que la formation du complexe d'inclusion est un processus dirigé par l'enthalpie [16].

### **I.3.10 Etude par la mécanique quantique de la complexation de la dopamine et l'épinéphrine avec la $\beta$ -CD utilisant PM6, ONIOM2 et NBO.**

Le processus d'inclusion de la dopamine et de l'épinéphrine avec la  $\beta$ -CD a été étudié selon deux orientations utilisant la mécanique quantique au niveau de théorie PM6 et HF avec la base 3-21G G et le calcul hybride ONIOM (B3LYP / 6-31G (d): HF / 3-21G). La structure énergétique minimale pour chaque orientation a été localisée avec la méthode PM6. Le raffinement de ces structures aux énergies minimales a été réalisé avec les méthodes HF et ONIOM. Les résultats HF et ONIOM montrent que l'orientation tête est préférée selon l'énergie de complexation, dans laquelle l'anneau catéchol est profondément inclus dans la cavité hydrophobe de la  $\beta$ -CD. Cependant, la méthode ONIOM a permis de mieux

comprendre le type d'interactions hôte-invité. L'analyse de la population NBO montre que les forces motrices de la formation de complexes étaient dues aux liaisons hydrogène intermoléculaires en plus des interactions hydrophobes. Cette étude montre que la Dopamine forme un complexe d'inclusion avec la  $\beta$ -CD plus stable que l'épinerphine[17].

### **I.3.11 Structure électronique et interactions des liaisons H dans le complexe $\beta$ -cyclodextrine/Piroxicam.**

D'un point de vue général, la présente investigation théorique fournit une image complète de l'interaction entre le Piroxicam et le  $\beta$ -CD dans leur complexe d'inclusion. Dans cette étude, la structure du complexe  $\beta$ -CD-PX a été calculée à l'aide de PM6 et de diverses méthodes ONIOM2. Il a été conclu que l'orientation dans laquelle la pyridine est totalement intégrée dans la cavité hydrophobe de  $\beta$ -CD est plus favorable en accord avec les observations expérimentales et spectroscopiques.

Les résultats obtenus montrent que les interactions hydrophobes et les liaisons hydrogènes sont les principales forces motrices de la formation du complexe  $\beta$ -CD-PX. Assez surprenant, la prise en compte de l'effet du solvant montre que le modèle Onsager donne de meilleurs résultats que ceux obtenus avec les modèles CPCM et IEFPCM [18].

### **I.3.12 Etude computationnelle du complexe 1:2 entre le Rétinol et la $\beta$ -CD.2012**

Ce travail porte sur l'étude de l'inclusion et l'optimisation dans un complexe PVA /  $\beta$ -CD avec une stœchiométrie 1: 2 à partir du complexe 1: 1 utilisant des calculs quantiques. Les résultats suggèrent que la stabilité du complexe est due à la liaison hydrogène entre les deux cyclodextrines, l'étude utilisant l'analyse NBO montre également que l'interaction de Van der Waals constitue un élément moteur majeur de la complexation de l'APV dans les deux cavités des  $\beta$ -CD. De plus, les deux méthodes ONIOM2: [M05-2X / 6-31G\*: PM3MM] et [B3LYP / 6-31G\*: PM3] donnent presque les mêmes résultats en accord avec les données expérimentales.

L'effet de solvant qui n'est pas pris en compte dans cette étude joue probablement un rôle important des complexes entre le PVA et les cyclodextrines naturelles ou modifiées. Néanmoins, le présent travail représente un résultat préliminaire qui donne une idée du processus d'inclusion de PVA dans la  $\beta$ -CD [19].

### **I.3.13 Complexe d'inclusion hôte-invité entre la $\beta$ -cyclodextrine et le paeonol : Une approche théorique.**

Les structures stables et le processus d'inclusion des complexes d'inclusion PAE /  $\beta$ -CD ont été étudiés à l'aide des méthodes PM3, HF / 6-31G \*, B3LYP / 6-31G \* et ONIOM2. La molécule hôte PAE est intégrée dans la cavité de la  $\beta$ -CD et le complexe d'inclusion sous vide et dans l'eau formée par le PAE entrant dans la cavité de la  $\beta$ -CD, de son côté large par le groupe OCH<sub>3</sub> (modèle 1), est plus stable que celui formé par le PAE entrant dans la cavité de la  $\beta$ -CD de son côté large par le groupe COCH<sub>3</sub> (modèle 2). Pour former un complexe d'inclusion stable, la conformation de PAE est modifiée de manière significative pendant la complexation. De plus, les calculs thermodynamiques statistiques suggèrent que les formations de ces complexes d'inclusion étaient des processus dirigés par l'enthalpie. Les résultats théoriques globaux suggèrent que l'effet de liaison hydrogène joue un rôle important dans le processus de complexation[20].

### **I.3.14 Complexes d'inclusion d'ortho-Anisidine et de la $\beta$ -cyclodextrine: Un calcul par mécanique quantique.**

Les structures stables et le processus d'inclusion des complexes d'inclusion orthoanisidine (O-AN) /  $\beta$ -cyclodextrine des espèces neutres (O-AN1) et anioniques (O-AN2) ont été étudiés à l'aide de méthodes PM6, DFT, HF et de plusieurs combinaisons de Calculs hybrides ONIOM2. Le résultat suggère que l'énergie de complexation de l'O-AN2 /  $\beta$  - CD en orientation B est significativement plus favorable que les autres. Les calculs thermodynamiques statistiques suggèrent que la formation de l'inclusion de  $\beta$  -CD avec des espèces neutres et cationiques d'O-AN était une réaction exothermique accompagnée d'une DS négative. En outre, l'analyse de la NBO montre que les interactions mutuelles entre les orbitales donneurs et accepteurs de chaque O-AN et  $\beta$ -CD jouent un rôle important dans la stabilisation de ce complexe.

L'effet de solvant qui n'est pas considéré dans cette étude joue probablement un rôle important dans la complexation entre O-AN et les cyclodextrines. Néanmoins, le présent travail représente un résultat préliminaire qui donne une idée du processus d'inclusion de O-AN dans les CD [21].

### **I.3.15 Complexation de l'énol/keto chloramphénicol dans la $\beta$ -cyclodextrine.**

Les calculs appliqués PM3, ONIOM2 et B3LYP / 6-31G (d) étaient satisfaisants pour étudier la complexation de l'énol et du cétochloramphénicol avec la  $\beta$ -cyclodextrine. La

complexation avec PM3 donne une énergie plus négative dans le cas de l'orientation B pour les deux tautomères. Ceci est confirmé par ONIOM2 et B3LYP/6-31G(d). Les calculs de thermodynamique statistique suggèrent que la formation du complexe d'inclusion est un processus dirigé par l'enthalpie. Enfin, une bonne corrélation linéaire entre le proton théorique et expérimental des déplacements chimiques ont été trouvés [22].

### **I.3.16 Encapsulation de l'ethylparabene dans la $\beta$ -cyclodextrine.**

Les calculs des complexes d'inclusion formés entre  $\beta$ -CD et ethylparabene en utilisant les méthodes PM3, HF / 6-31G (d) et B3LYP / 6-31G (d) sont effectuées. Les résultats ont montré que le modèle B est plus favorisé que le modèle A en présence et en absence de solvant. En outre, l'analyse NBO indique que les interactions mutuelles entre orbitales donneur et accepteur de l'ethylparaben et la  $\beta$ -CD jouent un rôle important dans la stabilisation d'un tel complexe [23].

### **I.3.17 Investigation théorique basée sur PM3MM et ONIOM2 des calculs de complexes de $\beta$ -cyclodextrine avec de la diphénylamine.**

Les structures stables et le processus d'inclusion pour DPA /  $\beta$ -CD ont été étudiés à l'aide des méthodes PM3MM, DFT, HF et ONIOM2 selon deux modèles. La structure énergétique minimale pour chaque modèle a été localisée avec la méthode PM3MM. La molécule invitée DPA est entièrement enveloppée dans la cavité de la  $\beta$ -CD, et le complexe formé par la DPA entrant dans la cavité de la  $\beta$ -CD de son côté large (du côté du groupe des hydroxyles secondaires) est plus stable que celui formé par la DPA entrant dans la cavité de la  $\beta$ -CD de son côté étroit (côté des hydroxyles primaire). Ce résultat est complètement similaire à celui obtenu à partir des calculs HF, DFT et ONIOM2. À la forme la plus stable la conformation de DPA est significativement altérée lors de la complexation. L'analyse NBO de la population des orbitales de liaisons naturelle utilisée pour quantifier l'interaction entre DPA et  $\beta$ -CD montre que les forces conductrices aux complexes DPA: $\beta$ -CD étaient dues à la présence intermoléculaire des liaisons hydrogène en plus des interactions des liaisons hydrophobes. L'étude en solution en utilisant le modèle CPCM suit la même tendance que celle en phase gazeuse favorisant ainsi le modèle A [24].

### **I.3.18 Etude théorique de la liaison H intramoléculaire sur le tautomérisme.**

Des calculs DFT ont été effectués pour étudier six formes tautomères de Burimamide en gaz et en solution. Ainsi, un ordre de stabilité relative entre les tautomères a été proposé,

dans lequel les tautomères (A et F) contenant une fonction thiol sont plus stables. Avec de l'eau, du THF et du DMSO [25].

### **I.3.19 Complexes d'inclusion d'orthoanisidine et de $\beta$ -Cyclodextrine: Un calcul mécanique quantique.**

Les structures stables et le processus d'inclusion des complexes d'inclusion orthoanisidine (O-AN) /  $\beta$ -cyclodextrine des espèces neutres (O-AN1) et anioniques (O-AN2) ont été étudiés à l'aide de méthodes PM6, DFT, HF et de plusieurs combinaisons de Calculs hybrides ONIOM2. Le résultat suggère que l'énergie de complexation de l'O-AN2 /  $\beta$ -CD en orientation B est significativement plus favorable que les autres. Les calculs thermodynamiques statistiques suggèrent que la formation de l'inclusion de  $\beta$ -CD avec des espèces neutres et cationiques d'O-AN était une réaction exothermique accompagnée d'une DS négative. En outre, l'analyse de la NBO montre que les interactions mutuelles entre les orbitales donneurs et accepteurs de chaque O-AN et  $\beta$ -CD jouent un rôle important dans la stabilisation de ce complexe. L'effet de solvant qui n'est pas considéré dans cette étude joue probablement un rôle important de complexation entre O-AN et les cyclodextrines. Néanmoins, le présent travail représente un résultat préliminaire qui donne une idée du processus d'inclusion de O-AN dans les CD, [26].

### **I.3.20 Interaction de la $\beta$ -cyclodextrine avec l'Edaravone: étude de modélisation moléculaire.**

Dans cette étude, la structure du complexe  $\beta$ -CD / EDA a été calculée en utilisant les méthodes PM3, DFT, HF et diverses méthodes ONIOM2. Il a été conclu que l'orientation B totalement intégrée dans la cavité de  $\beta$ -CD est plus favorable. Pour former un complexe d'inclusion stable, la conformation de l'EDA est modifiée de manière significative pendant la complexation. L'analyse de la population orbitale à liaison naturelle NBO utilisée pour quantifier l'interaction entre l'EDA et la  $\beta$ -CD montre que les forces motrices du complexe EDA –  $\beta$ -CD forment des liaisons hydrogène intermoléculaires en plus des interactions hydrophobes [27].

### **I.3.21 Inclusion du 3,3'-Diaminodiphenylsulphone(3DADPS) dans la $\beta$ -Cyclodextrine.**

La structure électronique et la géométrie des complexes 3DADPS:  $\beta$ -CD sous vide (complexe C1) et dans l'eau (complexe C2) ont été étudiés utilisant PM6 et diverses méthodes ONIOM2. Le résultat suggère que l'énergie de complexation du complexe C2 est nettement plus favorable que le complexe C1. Les analyses des calculs thermodynamiques



indiquent que les valeurs négatives de  $\Delta G$ ,  $\Delta H$  et  $\Delta S$  suggèrent que la formation du complexe d'inclusion  $\beta$ -CD / 3DADPS dans le vide et dans l'eau est un processus spontané et enthalpique. L'optimisation finale des géométries montrent que les interactions de type liaison hydrogène entre l'hôte et l'invité sont le facteur majeur contribuant à la stabilité globale des complexes [28].

### **I.3.22 Inclusion du 2-amino-1-(4hydroxyphenyl): Octopamine (OA) dans la $\beta$ -cyclodextrine.**

Dans ce travail, ils ont étudié la structure des complexes formés entre la  $\beta$ -CD et Octopamine en utilisant la Mécanique quantique au niveau théorique PM6 et HF avec comme base 3-21G\* ainsi que plusieurs combinaisons de calculs hybrides.

Ces résultats montrent clairement que l'orientation dans laquelle le cycle aromatique de la molécule invité est orienté vers le centre de masse de la  $\beta$ -CD (orientation 2) est préféré en raison de l'énergie de complexation. Les calculs ONIOM2 et l'analyse NBO révèlent que les liaisons hydrogène intermoléculaires et les interactions hydrophobes jouent un rôle important dans le processus de la complexation de l'invité avec la  $\beta$ -CD. L'étude en solution utilisant le modèle CPCM suit la même tendance que celle en phase gazeuse, favorisant ainsi l'orientation 2 [29].

### **I.3.23 Inclusion du N-Acetyl-4-aminophénol (NAPAP) dans la Me- $\beta$ -cyclodextrine (Me- $\beta$ -CD).**

Les calculs semi-empiriques et ONIOM2 ont été appliqués pour étudier la complexation du N-acétyl-4-aminophénol avec de la Me- $\beta$ -CD. Toutes les méthodes donnent que le complexe B est plus favorable que le complexe A. De plus, les structures des complexes ont montré que les deux Le N-acétyl-4-aminophénol et le Me-b-CD sont caractérisés par un grande distorsion de leurs géométries afin de maximiser les interactions mutuelles entre hôte et invité. Enfin, l'analyse NBO révèle l'inclusion de N-acétyl-4-aminophénol avec Me-b-CD est stabilisé par les interactions de Van Der Waals [30].

### **I.3.24 Etude du complexe d'inclusion de l'acide tolfénamique dans la $\beta$ -cyclodextrine: Géométrie et analyse NBO.**

Les calculs semi-empiriques PM3MM et ONIOM2 ont été appliqués pour étudier la complexation de l'AT dans la  $\beta$ -CD. Le calcul PM3MM montre que le complexe formé est stable. En outre, le calcul ONIOM2 fournit le même résultat et donne que le complexe TA/ $\beta$ -CD est stable avec et sans solvant. Enfin, l'analyse NBO révèle que le transfert de

charge entre les orbitales occupées et inoccupées des deux molécules de l'AT et la  $\beta$ -CD est la contribution majeure dans la stabilisation du complexe [31].

### **I.3.25 Etude des liaisons hydrogènes dans le complexe pyridoxine / $\beta$ -cyclodextrine sur la base des approches QTAIM et NBO.**

Dans la présente étude, la structure géométrique et le processus d'inclusion des complexes pyridoxine/ $\beta$ -CD ont été explorés à l'aide des méthodes PM3MM, ONIOM-2 et DFT (B3LYP / 6-31Gp). Les résultats des calculs ont montré que l'énergie la plus basse est atteinte lorsque le fragment hydrophobe de la pyridoxine est complètement inséré dans la cavité du  $\beta$ -CD, tandis que les groupes hydroxyle sont projetés dans la partie supérieure du bord plus large du  $\beta$ -CD. Le conformer le plus favorable a été stabilisé grâce à trois liaisons O-H...O dans lequel deux HB importants ont été mis en évidence entre les groupes hydroxyle primaires fonctionnels de la pyridoxine et le côté secondaire de la  $\beta$ -CD. De plus, les propriétés topologiques de la distribution de la densité électronique et de l'énergie de transfert de charge associée aux liaisons H intra et intermoléculaires, impliquées après la formation du complexe, ont été étudiées respectivement par la théorie quantique de l'atome dans les molécules (QTAIM) et par la théorie de la liaison naturelle orbitale (NBO). Une bonne corrélation entre les paramètres structurels et les résultats des analyses QTAIM et NBO a été conclue. En conclusion générale, les interactions de liaison hydrogène se révèlent être des facteurs énergétiques importants qui facilitent la formation du complexe d'inclusion ainsi que la contribution de l'effet hydrophobe [32].

### **I.3.26 Etude DFT-ONIOM du complexe dopamine- $\beta$ -CD: Analyses NBO et AIM.**

Le complexe DA: $\beta$ -CD est étudié par la méthode ONIOM2 en utilisant différentes fonctions de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) et plusieurs combinaisons ONIOM pour trouver la combinaison la plus efficace. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus avec la méthode standard M06-2X / 6-31G (d). Du point de vue géométrie, énergies de complexation et de déformation et les interactions des liaisons hydrogène la méthode ONIOM2 dite mixte a donné les meilleurs résultats dans le sens où elles étaient plus proche des résultats m062-2X/6-31G(d). Les forces motrices (driving forces) détectées dans cette inclusion sont les interactions hydrophobes (inclusion totale du cycle aromatique dans la cavité de la  $\beta$ -CD) et les liaisons hydrogène intermoléculaire entre l'hôte et l'invitée. Aussi les analyses NBO et AIM coïncident bien. La solvation du complexe a mis en

évidence un gain énergétique de 32Kcal/mol ce qui montre que le complexe en phase solvatée devient plus stable [33].

### **I.3.27 Investigation théorique pour la caractérisation du complexe d'inclusion de l'acide $\alpha$ -lipoïque dans la $\beta$ -CD.**

Le processus d'inclusion de l'acide  $\alpha$ -lipoïque avec la  $\beta$ -CD était étudié selon deux modèles utilisant la mécanique quantique au niveau théorique PM6, B3LYP avec les bases 6-31G\* et des calculs hybrides ONIOM2 (B3LYP / 6-31G \*: PM6). la structure énergétique minimale pour chaque modèle a été localisée avec la méthode PM6. L'affinité de ces structures d'énergie minimale a été réalisée avec les méthodes DFT et ONIOM2. Les résultats DFT et ONIOM2 montrent que le modèle 2 est préféré en fonction de l'énergie de complexation, dans laquelle le groupe carboxylique est proche des hydroxyles primaires de la  $\beta$ -CD. les analyses des calculs thermodynamiques indiquent que les valeurs négatives  $\Delta G$ ,  $\Delta H$  et  $\Delta S$  suggèrent que la formation des complexes d'inclusion  $\beta$ -CD /  $\alpha$ -LA sous vide sont un processus spontané et enthalpiquement favorable. L'analyse NBO montre que les forces motrices pour la formation des complexes était due aux liaisons hydrogène intermoléculaires. Enfin, Les méthodes de calcul RMN  $^1\text{H}$  peuvent être utilisées comme support pour indiquer l'arrangement des structures supramoléculaires [34].

### **I.3.28 Etude fonctionnelle de la densité du complexe d'inclusion d'Albendazole / Cucurbit[7]uril: structure, propriétés électroniques, analyses NBO, GIAO et TD-DFT.**

La complexation de l'Albendazole avec la Cucurbit[7]uril a été étudiée par des calculs de densité B3LYP/6-31G (d). La structure, les propriétés électroniques, l'analyse NBO, la RMN  $^1\text{H}$  et les UV-visible ont été analysés. Le résultat suggère que l'énergie de complexation du complexe C2 en eau est significativement plus favorable que les autres. Lors de la complexation, une distorsion remarquable de la molécule Q[7] a été détectée. L'analyse par NBO montre que la liaison hydrogène formée entre l'atome d'oxygène du Q[7] et l'atome d'hydrogène d'ABZ est le principal facteur contribuant à la stabilité des complexes. Le calcul théorique concorde bien avec celui obtenu à partir de données expérimentales [35].

### **I.3.29 Calculs TD-DFT du spectre visible et études structurales du complexe d'inclusion carbendazime avec cucurbitacées[7]uril.**

Dans cet article, nous rapportons les calculs B3LYP / 6-31G et HF / 6-31G des complexes d'inclusion formés entre CBZ et CB[7]. Les résultats ont montré que les complexes étudiés

sont stables et que l'invité CBZ est partiellement inclus dans la cavité CB [7]. L'excitation électronique donnée par le calcul DT-DFT montre clairement qu'un transfert de charge s'est produit entre les molécules CBZ et CB [7] [36].

### **I.3.30 Encapsulation du Phénylalanine et du 3,4-Dihydroxyphénylalanine dans la $\beta$ -cyclodextrine: études spectrale et par modélisation et moléculaire.**

La formation des complexes d'inclusion du Phénylalanine et du 3,4-Dihydroxyphénylalanine et la  $\beta$ -CD ont été étudiés par UV-visible, FT-IR, PXRD, SEM et les méthodes de modélisation moléculaire. Les données spectrales et les résultats des diagrammes Benesi–Hildebrand indiquent que la stœchiométrie des complexes d'inclusion était de 1: 1. Les valeurs négatives de l'énergie libre de Gibbs suggèrent que le processus d'inclusion procède de façon simultanée à la température ambiante. Les résultats par FT-IR, PXRD, et SEM suggèrent que les deux molécules invitées forment des complexes d'inclusion stable avec la  $\beta$ -CD. De l'étude computationnelle, nous constatons que les deux molécules invitées ont été partiellement encapsulées dans la cavité de la  $\beta$ -CD. L'analyse NBO montre des interactions mutuelles entre les orbitales donneuses et accepteuses des deux molécules et la  $\beta$ -CD jouant ainsi un rôle important dans la stabilisation des complexes d'inclusion [37].

### **I.3.31 Etude par dynamique moléculaire et mécanique quantique de l'inclusion du [2-oxo-N-phenyl-3-oxazolidinesulfonamide] dans la $\beta$ -CD.**

Le processus de complexation du ONPOS dans la  $\beta$ -CD a été étudié en utilisant la dynamique moléculaire et la mécanique quantique dans le but de déterminer les forces motrices de l'inclusion. L'interaction de la liaison hydrogène a été quantifiée par la méthode NBO et l'interaction due au caractère hydrophobe est mise en évidence à l'aide d'un schéma de couleur de la surface potentielle d'hydrophobie dans la structure moléculaire. Ainsi, les résultats de la simulation par la Dynamique Moléculaire montrent que l'interaction hydrophobe est la principale force motrice de la complexation, alors que l'interaction de liaison hydrogène n'y contribue pas du tout. Ces résultats sont certainement dus à la grande sensibilité de la simulation MD à l'hydrophobicité-hydrophilicité du milieu en raison du grand nombre de molécules d'eau. En outre, ONPOS a tendance à sortir de la cavité à la fin de la simulation. Ce comportement attendu est dû à l'attraction de l'extrémité hydrophile de la molécule ONPOS par le grand nombre de molécules hydrophiles d'eau. Au contraire, l'utilisation de la mécanique quantique par DFT (B3LYP et MPW1PW91) a montré que la force la plus importante de la complexation correspond à l'interaction de la liaison hydrogène.

Cependant, l'interaction d'hydrophobicité n'a qu'une influence partielle sur la formation du complexe ONPOS @  $\beta$ -CD. Cependant, pour les calculs QM, qui ne sont effectués qu'à son minimum d'énergie, les résultats montrent que la méthode QM est plus sensible aux interactions entre paires d'électrons de molécules ONPOS et  $\beta$ -CD, ce qui conduit à l'établissement de liaisons hydrogènes intermoléculaires. Des études supplémentaires sur le rôle explicite des molécules d'eau dans la dynamique du processus d'inclusion sont en cours d'étude dans nos groupes [38].

### **I.3.32 Etude combinée DFT/expérimentale de l'inclusion du proline dans la $\beta$ -CD.**

Dans cet article, nous rapportons les résultats théoriques du calcul B3LYP / 3-21G + et les spectres expérimentaux FTIR et UV-visible des complexes d'inclusion formés entre le Proline et la  $\beta$ -CD. Les résultats ont montré que le complexe étudié est stable et que l'invitée Pro est totalement inclus dans la cavité de la  $\beta$ -CD. L'excitation électronique donnée par les calculs TD-DFT et NBO montre clairement qu'un transfert de charge s'est produit entre les molécules Pro et  $\beta$ -CD [39].

### **I.3.33 Etude computationnelle de la formation du complexe Carvacrol (CA)/ $\beta$ -CD en phase gazeuse et en phase solvatée: Analyses par Transfert de charge, transitions électronique et NBO.**

Nous avons étudié les processus de complexation de CAR /  $\beta$ -CD en utilisant les méthodes PM3, ONIOM2 et DFT. Les résultats ont montré que l'orientation 1 est plus favorable que l'orientation 2 dans le vide et dans l'eau. Le calcul par la thermodynamique statistique démontre que la formation des complexes est un processus induit par l'enthalpie. Les interactions intermoléculaires de l'hydrogène dans le CAR /  $\beta$ -CD jouent un rôle essentiel dans la stabilité de ces complexes [40].

### **I.3.34 Interaction hôte-invité entre la tyrosine et la $\beta$ -cyclodextrine: modélisation moléculaire et étude nucléaire.**

Les méthodes semi-empiriques et ONIOM2 ont été appliquées de manière satisfaisante pour étudier la complexation de la tyrosine avec la  $\beta$ -cyclodextrine. L'énergie de complexation est plus négative dans le cas du modèle A. Les calculs thermodynamiques statistiques suggèrent que la formation du complexe d'inclusion est un processus dirigé par l'enthalpie, les calculs NBO montrent que les liaisons hydrogène intermoléculaires sont les principales forces responsables de la formation du complexe. Enfin, à partir des calculs GIAO

en RMN une bonne corrélation linéaire a été établie entre les déplacements chimiques expérimentaux et théoriques du  $^1\text{H}$  pour la tyrosine libre et dans le complexe [41].

### **I.3.35 Etude DFT de complexes d'inclusion des médicaments antituberculeux le Pyrazinamide et Isoniazide avec Cucurbit[7]uril.**

Différents calculs avec les fonctionnelles de la densité au niveau théorique (B3LYP, m06-2X et WB97-XD) avec les bases 6-31G et 6-31G<sup>++</sup> ont été appliqués pour étudier la complexation du pyrazinamide et l'isoniazide avec CB [7] sous vide et dans l'eau. Les résultats montrent que les complexes formés sont stables et en faveur du complexe C2. Parmi les valeurs des énergies de complexation et d'interaction, la méthode WB97-XD/6-31G<sup>++</sup> a donné les meilleurs résultats. Lors de la complexation, une déformation remarquable de la molécule CB [7] a été détectée. De plus, les analyses des paramètres thermodynamiques indiquent que les complexes d'inclusion dans le vide et dans l'eau sont un processus spontané et guidé par l'enthalpie. L'analyse du MEP a montré que la grande électronégativité du groupe carbonyle et de la fonction amide sont les parties les plus réactives des complexes. Enfin, selon les résultats NBO les interactions intermoléculaires de l'hydrogène dans les complexes d'inclusion PZA@CB[7] et INH@CB[7] jouent un rôle essentiel dans la stabilité de ces complexes [42].

### **I.3.36 Approche computationnelle dans l'étude du procédé de l'inclusion du Thymol (tym) dans la $\beta$ -CD.**

Les résultats montrent que le Thym forme un complexe d'inclusion avec la  $\beta$ -CD (1: 1) selon deux orientations A et B. Les géométries optimisées par les méthodes B3LYP / 6-31G (d, p) et HF / 6-31G (d, p) montrent que le Thym est totalement encapsulé dans la cavité de la  $\beta$ -CD et que l'orientation B est plus favorable que l'orientation A selon l'énergie de complexation qui est plus négative. De plus, les transitions électroniques données par le calcul TD-DFT indiquent qu'il existe un transfert de charge entre le Thym et la  $\beta$ -CD; ceci est confirmé par l'analyse NBO. Enfin, la distribution électronique totale montre que les électrons sont principalement localisés sur des atomes d'oxygène de la  $\beta$ -CD [43].

### **I.3.37 Investigation sur la carte de contour 3D et interaction intermoléculaire de la Dopamine avec la $\beta$ -Cyclodextrine et 2-HP- $\beta$ -Cyclodextrine.**

En résumé, deux complexes d'inclusion DA:  $\beta$ -CD et DA: HP- $\beta$ -CD ont été préparés par les méthodes de co-précipitation et de broyage, puis analysés à l'aide de diverses spectroscopies UV visible, 2D, 3D de fluorescence, FT-IR et PXRD. SEM et par

modélisation moléculaire. Les résultats expérimentaux de toutes les techniques indiquent clairement que la molécule hôte DA est complexée efficacement avec les deux Cyclodextrines. Les structures de ces complexes d'inclusion ont été optimisées selon trois méthodes théoriques: PM3, PM7 et DFT. Dans la méthode PM7, le complexe DA: HP- $\beta$ -CD s'est révélé plus stable que le complexe DA:  $\beta$ -CD, tandis que la méthode PM3 a donné les résultats opposés. De plus, l'analyse NBO a montré que différentes liaisons hydrogène intermoléculaires, telles que N... H – O et O... H – C, avaient une énergie de stabilisation élevée pour le DA: HP- $\beta$ -CD [44].

### **I.3.38 Effet des Cyclodextrines naturelles et modifiées sur le transfert de proton à l'état excité de la 7-hydroxy-4-méthylcoumarine.**

L'effet des cyclodextrines naturelles et modifiées sur l'état excité de transfert de proton du 7- hydrox -4-méthylcoumarine a été étudié à différents pH avec UV – Visible, 2D et spectroscopie de fluorescence 3D.

Les trois espèces ioniques telles que les ions neutres, les ions zwitter et les mono-anions ont été observées dans le spectre d'absorption et d'émission à différents pH.

Tous les spectres des espèces ioniques étaient significativement affectés par la présence de trois CD, avec l'implication de la charge des espèces ioniques et de la partie non polaire des CD naturels et modifiés.

L'intensité du tautomère a été progressivement accrue avec la concentration croissante de CD à pH faible. À partir des tracés de Benesi-Hildebrand, tous les complexes d'inclusion ont été formés selon un rapport de stœchiométrie de 1: 1 avec tous les CD. Les spectres FT-IR, PXRD. Le motif et l'image SEM de tous les complexes d'inclusion ont été sensiblement modifiés par rapport aux molécules isolées. Les informations structurales sur tous les complexes d'inclusion ont été obtenues à partir de la méthode PM7, les résultats indiquent que l'orientation B est la plus favorable en phase gazeuse [45].

### **I.3.39 Formation d'un Complexe d'inclusion de la $\beta$ -cyclodextrine avec le médicament anti-inflammatoire non stéroïdien Acide Flufénamique: Étude computationnelle.**

Le processus d'inclusion de l'acide FF dans la  $\beta$ -CD a été étudié selon deux orientations en utilisant les niveaux théorique de mécanique quantique PM3MM, B3LYP avec les bases 6-31G (d) et des calculs hybrides ONIOM2 (B3LYP / 6-31G (d): PM3MM). La structure énergétique minimale de chaque modèle a été localisée avec la méthode PM3MM. Aux minimums énergétiques trouvés d'autres optimisations sont effectuées avec les méthodes DFT et ONIOM2. Les résultats DFT et ONIOM2 montrent que l'orientation A est préférable à

l'orientation B selon l'énergie de complexation trouvé. Les analyses des calculs thermodynamiques indiquent que les valeurs négatives de  $\Delta G$ ,  $\Delta H$  et  $\Delta S$  suggèrent que la formation des complexes d'inclusion  $\beta$ -CD / FF dans le vide sont un processus spontané et dirigé par l'enthalpie. Enfin, les déplacements chimiques en RMN  $^1\text{H}$  théoriques sont en corrélation avec les résultats expérimentaux [46].

### **I.3.40 Aperçu computationnelle sur le comportement dynamique du processus d'inclusion de l'aspirine déprotonée et neutre dans la $\beta$ -cyclodextrine.**

La dynamique moléculaire appliquée pour étudier le processus de complexation de l'ASA et de l'ASA<sup>-</sup> avec la  $\beta$ -CD donne un complexe neutre plus favorable que celui déprotoné. Dans le complexe neutre, l'orientation la plus favorable est celle dans laquelle le groupe phényle se trouve sur le bord large (orientation A). De plus, le processus de complexation peut être considéré comme une liaison non réversible. Cependant, dans le complexe déprotoné, la pénétration se fait à la fois par le bord large et le bord étroit, et le processus de complexation doit être considéré comme une liaison réversible. Les structures de minima locales obtenues par les calculs de PMF montrent une inclusion profonde dans l'orientation A de l'ASA et partielle dans l'orientation B. Cependant, pour le complexe ASA<sup>-</sup>/ $\beta$ -CD, la localisation du groupe carboxylate dans la région centrale de la  $\beta$ -CD provoque une interaction négative significative mise en évidence par un maximum d'énergie dans la courbe de PMF dans cette région, ce qui indique que l'inclusion complète est défavorable. En outre, les deux minima du PMF sur la courbe indiquent que la pénétration est favorable par les deux entrées et que l'inclusion est partielle.

La formation de liaisons Hydrogène entre la  $\beta$ -CD et ASA a été détectée pendant 19,7% de la période de simulation. Le calcul RDF montre que seul l'atome d'hydrogène carboxylique de l'ASA établit une liaison H significative avec la  $\beta$ -CD contrairement aux atomes d'oxygène des groupes carboxyliques et acétyles qui n'établissent aucune liaison H significative avec la  $\beta$ -CD. Bien que l'ASA soit inclus dans la cavité  $\beta$ -CD, il reste en contact avec les molécules d'eau pendant 98,5% de la simulation en établissant plusieurs liaisons Hydrogène. Enfin, on peut argumenter sur la base de cette image dynamique de la complexation donnée dans cette étude que les principales forces motrices du processus d'inclusion sont les interactions hydrophobes/hydrophiles et qu'elles sont assistées par des liaisons Hydrogène stabilisantes [47].



### **I.3.41 Etude par la théorie de la fonctionnelle de la densité des interactions entre la $\beta$ -CD et le 8-anilino-naphtalène-1-sulfone: structure moléculaire et analyses:HOMO, LUMO, NBO, QTAIM et RMN.**

L'article présente une étude détaillée du complexe d'inclusion de 1,8ANS @  $\beta$ -CD en utilisant les fonctions suivantes, B3LYP, m06-2X et WB97-XD avec la valence divisée double zêta 6-31G (d). L'orientation 2 (l'invitée par le cycle benzène pénètre la cavité de la  $\beta$ -CD par sa face étroite) est plus favorable que l'orientation 1 (l'invitée par le cycle benzène pénètre la cavité de la  $\beta$ -CD par sa face large) à la fois en phase gazeuse et aqueuse et les meilleurs résultats sont obtenus avec les calculs WB97-XD / 6-31G (d). Les géométries optimisées de l'orientation 2 étaient en bon accord avec les valeurs expérimentales. Les calculs thermodynamiques statistiques suggèrent que la formation du complexe d'inclusion est un processus dirigé par l'enthalpie. La répartition des charges calculée par la méthode NBO indique que lorsque la molécule hôte interagit avec la  $\beta$ -CD, la distribution de ses charges change. Les résultats de l'étude de l'énergie de déformation dans le gaz et en phases aqueuses, a démontré que l'énergie de déformation  $\beta$ -CD semble être l'un des facteurs déterminants de la formation des complexes d'inclusion. Les analyses NBO et AIM ont été effectuées pour confirmer l'existence de liaison hydrogène entre hôte et invité. Enfin, les résultats des calculs RMN de GIAO concordent bien avec les données expérimentales [48].

## *Chapitre II*

### *Huiles essentielles et molécule invitée*

## II.1 Introduction

Le  $\alpha$ -terpinéol est la molécule invitée destinée à l'étude de sa complexation dans la  $\beta$ -Cyclodextrine et qui fait partie de la grande famille des huiles essentielles couramment notée H.E.

## II.2 Définitions d'une huile essentielle

Dans la littérature on retrouve divers définitions des huiles essentielles. Ce terme a été inventé pour la première fois par un médecin Suisse au 16ème siècle pour désigner le composé actif d'un remède naturel, peu après William Naves les définit comme des mélanges de divers produits issus d'une espèce végétale [49].

Selon la norme AFNOR et ISO, une huile essentielle est le produit obtenu à partir d'une matière première d'origine végétale, soit par entraînement à la vapeur ou par des procédés mécaniques à partir de l'épicerpe frais de certains agrumes, l'huile essentielle est par la suite séparée de la phase aqueuse par des procédés physiques. Le terme "huile" provient du fait que les composés volatils contenu dans le végétal sont visqueux et hydrophobes alors que le terme "essentiels" reflète le caractère singulier que possède chaque plante à dégager une odeur spécifique.

Parmi les 1 500 000 espèces végétales, 10% seulement sont dites « aromatiques » c'est-à-dire qu'elles synthétisent et sécrètent des infimes quantités d'essence aromatique. Certaines familles se caractérisent par le grand nombre d'espèces à essences qu'elles groupent, en particulier les Labiés, les Ombellifères, les Myrtacées et les Lauracées [50-51].

## II.3 Historique des huiles essentielles

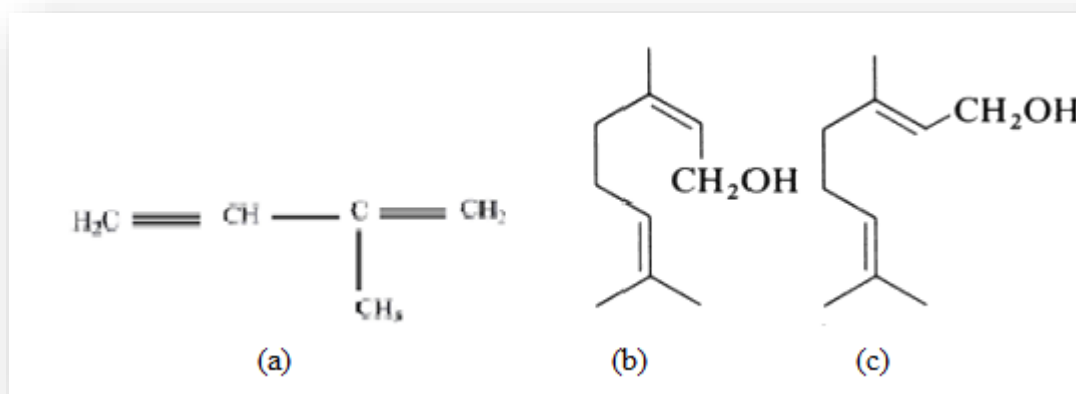
Les huiles essentielles semblent avoir accompagné la civilisation humaine depuis ses premières genèses. Les premières preuves de fabrication et d'utilisation des huiles essentielles datent de l'an 3000 avant J.C. Les égyptiens puis les grecs et les romains ont employé diverses matières premières végétales ainsi que les produits qui en découlent, notamment les huiles essentielles. L'étape byzantine de la civilisation a permis l'instauration des bases de la distillation et, avec l'ère de la civilisation arabo-musulmane, l'huile essentielle devient un des principaux produits de commercialisation internationale. Ainsi, vers l'an mille, Avicenne, médecin et scientifique musulman, a défini précisément le procédé d'entraînement à la vapeur. L'Iran et la Syrie deviennent les principaux centres de production de divers types d'extraits aromatiques. Par la suite, les huiles essentielles ont bénéficié des avancées scientifiques, au niveau des techniques d'obtention et de l'analyse de leurs compositions chimiques. en 1928, René-Maurice Gattefossé crée le terme de l'aromathérapie et il

mène de nombreux travaux concernant les huiles essentielles, notamment leurs propriétés; ses résultats seront à l'origine de nombreuses autres recherches [52].

## II.4 Compositions chimiques des huiles essentielles

### II.4.1 Groupe des Terpénoïdes

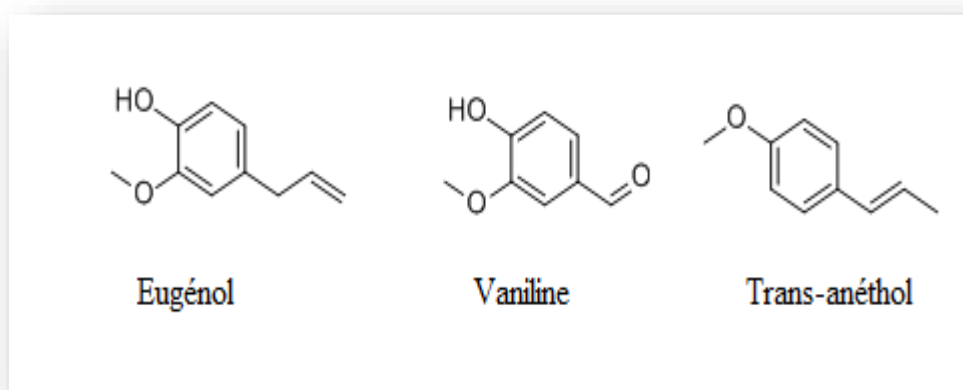
Le terme terpène rappelle la toute première extraction de ce type de composé dans l'essence de térébenthine. D'une manière générale, les huiles essentielles ne contiennent que les terpènes les plus volatils, c'est-à-dire ceux dont la masse moléculaire n'est pas trop élevée de formule brute  $(C_5H_8)_n$ : les hémiterpènes ( $n=1$ ), les monoterpènes ( $n=2$ ) et les sesquiterpènes ( $n=3$ ). Ils peuvent être saturés ou insaturés, acycliques, monocycliques, bicycliques ou polycycliques. Ils peuvent également être accompagnés de leurs dérivés oxygénés: alcools, acides, phénols, esters, éthers, aldéhydes, cétones, etc...[53].



**Schéma II.1** : Structures: (a) unité mono terpénique, (b) Géraniol, (c) Nérol.

### II.4.2 Composés aromatiques

Contrairement aux dérivés terpéniques, les composés aromatiques sont moins fréquents dans les huiles essentielles. Très souvent, il s'agit d'allyle et de propénylphénol. Ces composés aromatiques constituent un ensemble important car ils sont généralement responsables des caractères organoleptiques des huiles essentielles. Nous pouvons citer en exemple l'eugénole qui est responsable de l'odeur du clou de girofle [54].



**Schéma II.2:** Exemples de composés aromatiques présents dans les H.E.

### II.4.3 Composés d'origines diverses

Compte tenu de leurs mode d'extraction les H.E. peuvent renfermer de faibles quantités de composés acycliques non terpéniques et de poids moléculaires peu élevés entraînés lors de l'hydrodistillation et peuvent être soufré ou azoté [55].

### II.4.4 Les chémotypes

Les chémotypes ou chimiotypes qui signifie "type chimique" désigne une entité chimique différente au sein d'une même espèce selon des influences dite éco-dispositifs (humidité, ensoleillement, altitude, la composition du sol, etc...). Ces influences vont induire la synthèse de molécules particulières et freiner la synthèse d'autres molécules par exemple la menthe poivrée récoltée en début de floraison est riche en néomenthol et en menthol alors qu'en fin de floraison son huile est riche seulement en menthol. Ainsi leur connaissance est fondamentale dans la compréhension de leur activité pharmacologique, pharmacocinétique et leur biodisponibilité [56].

### II.5 Voies de synthèse des Huiles essentielles

La formation des H.E. se fait par une chaîne réactionnelle qui dépend de l'énergie solaire qui est captée par la chlorophylle des chloroplastes des cellules végétales qui sera ensuite transformée en énergie chimique nécessaire à l'obtention d'une H.E. La biosynthèse se fait principalement selon deux voies:

### II.5.1 La voie des Terpénoïdes

Cette voie se fait dans le cytosol à partir d'un fructose et la molécule de départ est l'isopentylpyrophosphate (IPP) qui s'assemble par juxtaposition tête à queue pour former des structures alvéolaires hexagonales, les monoterpènes (C10), les sesquiterpènes (C15) et les diterpènes (C20)[57].



### II.5.2 La voie des Phenylpropanoïdes

C'est la synthèse des composés aromatiques à partir du fructose qui par un ensemble de réaction en chaîne finit par se transformer en acide shikimique qui par hydrogénation et déshydrogénation on obtient les terpènes saturés ou insaturés. Ensuite par des réactions d'oxydations des terpènes on obtient des alcools, des cétones, des aldéhydes et des acides [57].

## II.6 Propriétés physico-chimiques des huiles essentielles

Les huiles essentielles peuvent se présenter sous différents états: liquide c'est le cas le plus fréquent comme la lavande, solide comme le cèdre ou sous forme d'un mélange liquide-solide comme la badiane ou encore pâteux comme le bois de gaïac. A la différence des huiles fixes les huiles essentielles sont volatiles. Elles sont de goût acre, très inflammables et odorantes. Du point de vue aspect physique elles sont incolores et rarement colorées, comme c'est le cas de la camomille (bleu clair). Du fait de leur nature huileuse, elles sont soluble dans les solvants organique apolaires, les huiles grasses et dans les alcools et dans l'éther ce qui leur confère une capacité de diffusion dans l'organisme indépendamment de la voie d'administration. Mais elles sont peu soluble dans l'eau. Elles ont généralement une densité plus faible que celle de l'eau, leurs indices de réfraction et leurs pouvoirs rotatoires sont élevés et sont polarisable à la lumière et optiquement actives puisqu'elles contiennent le plus souvent des molécules asymétriques.

Les huiles essentielles s'oxydent facilement à l'air et se polymérisent en produits résineux avec augmentation de leurs températures d'ébullition et une diminution de leurs solubilités. Donc il est impératif de garder l'huile dans des récipients en verre coloré à l'abri de l'air et de la chaleur [56].

## II.7 Propriétés biologiques des Huiles Essentielles

### II.7.1 Activité anti-oxydante

Les antioxydants sont des composés capables de minimiser la dégradation ou de retarder la peroxydation des constituants de nature lipidique des aliments sans altérer les propriétés sensorielles et nutritionnelles du produit alimentaire. Dans le passé on faisait recours à des conservateurs de

synthèse tels que: le BHA (3-tertiobutyl-4-hydroxyanisole), le BHT (3,5-ditertiobutyl-1-4-hydrox toluène), le TBHQ (tertiobutyl-hydroquinone) et le PG (gallate de propylée), etc...

L'avantage de ces derniers est lié à leur coût bas d'une part et leurs propriétés de remédier aux évolutions oxydatives. Malheureusement ces produits de synthèse se sont avérés d'entraîner à long terme des effets tératogènes, mutagènes et cancérigènes. Ainsi Le TBHQ a été interdit au Japon, au Canada et en Europe. De même, le BHA a été également éliminé de la liste des additifs pour aliments. Actuellement il y a grand intérêt mondial pour la recherche de nouvelles sources d'antioxydants, naturelles et sûres [58].

Les chercheurs ont travaillé sur l'effet antioxydant des HE extraites des plantes. Ils ont rapporté que certaines huiles essentielles possèdent une capacité à piéger les radicaux libres permettant ainsi la conservation des aliments ainsi que la prévention de certaines maladies (cancer, Alzheimer, Cardiopathies). L'activité antioxydante est liée à la présence de phénols et de polyphénols dans l'HE. On distingue deux sortes d'activité antioxydante selon le niveau de leur action : une activité primaire (directe) et une activité préventive (indirecte). Les composés qui ont une activité primaire vont interrompre la chaîne autocatalytique de l'oxydation, alors que ceux qui possèdent une activité préventive sont capables de retarder l'oxydation par des mécanismes indirects tels que la complexation des ions métalliques ou la réduction d'oxygène, etc..[55].

### **II.7.3 Activité anti-tumorales**

Le cancer est une maladie complexe qui présente un réel problème de santé publique et cause statiquement sept millions de décès chaque année. Bon nombre de publications ont confirmé l'action cytotoxique des H.E. contre des lignées cellulaires tumorales représentant différents types de cancer. On cite en exemple les phénols (le carvacrol, le tyhmol et l'eugénol), les alcools (le linalool) et les aldéhydes (le cinnamaldéhyde)[61].

Plusieurs travaux ont étudié l'effet synergique des HE avec les médicaments conventionnels, néanmoins il y a difficulté à la rationalisation des effets obtenus liée principalement à la composition complexe et variables des HE (les chimiotypes). Malgré cela cet axe de recherche reste d'actualité et ouvre des voies prometteuses.

### **II.7.2 Activité antimicrobienne et antifongique**

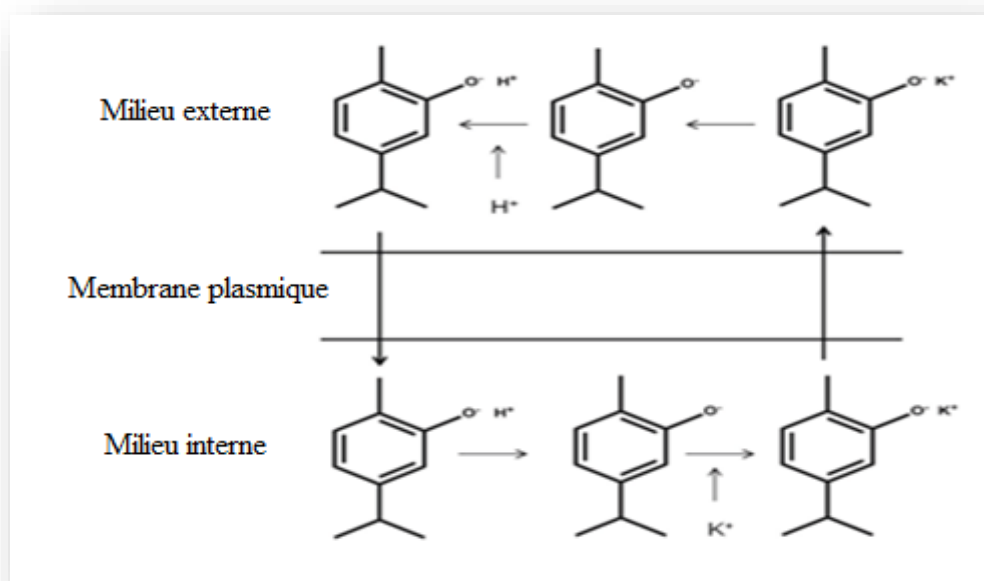
La qualité microbiologique des aliments constitue l'une des bases essentielles de leur aptitude à satisfaire aussi bien la sécurité des consommateurs que la conservation des aliments. Un aliment, exposé à la détérioration par les bactéries et les moisissures peut voir diminuer ses caractéristiques sensorielle, nutritive et sanitaire.

Aussi, la résistance croissante des bactéries aux antibiotiques a incité la recherche à de nouveaux antimicrobiens naturels. Ainsi plus de 1340 plantes et de 30000 composants sont connus pour avoir des activités antibactériennes. Parmi ces produits les HE se sont montrées efficaces contre un large panel de bactéries pathogènes [59].

Pour ces raisons, le développement des produits naturels possédant une activité antibactérienne et antifongique s'avère nécessaire et utile. De nombreuses études ont rapporté les activités des différentes huiles essentielles contre un large spectre de bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Le mode d'action des huiles essentielles se fait de deux manières selon le type des microorganismes et des biomolécules:- soit par une activité inhibitrice en bloquant la multiplication des cellules, soit par une activité microbicide en tuant celles-ci. Cependant, le caractère hydrophobe des H.E. permet aux molécules d'affecter la membrane cytoplasmique de la bactérie et déstabiliser sa structure. Ceci engendre une augmentation de la perméabilité membranaire et une fuite d'ions et des constituants intracellulaires indispensables à la vie de la bactérie conduisant finalement à la mort de la cellule [62].

L'activité antimicrobienne est le résultat de groupes fonctionnels présents dans les métabolites et de leurs synergies. Les plus actifs de ces groupes fonctionnels sont par ordre décroissant: Phénols > aldéhydes > cétones > alcools > éthers > hydrocarbures [58]. Ceci est dû à la présence d'un groupement hydroxyle sur un système d'électrons délocalisé pour une importante activité antifongique comme pour l'activité antibactérienne [62].

Par exemple le thymol (thym) et le Carvacrol sont de bon antibactérien. Les H.E. de romarin, thym, laurier et clou de girofle ont montré une activité antifongique contre toutes les moisissures [58].



**Schéma II.3** : Mécanisme d'action antibactérienne proposé pour le Carvacrol [ 63].



### **II.7.4 Activité bio-insecticides et bio-pesticides**

Les insecticides synthétiques sont largement utilisés pour le contrôle phytosanitaire. Par contre, ces produits chimiques peuvent entraîner des résidus toxiques dans les plantes. De même, ils peuvent provoquer la pollution de l'environnement à cause de leur lente dégradation et avoir des effets néfastes sur la santé humaine.

Le marché des biopesticides et bioinsecticides est en croissance pour pallier aux inconvénients issus de l'utilisation des produits synthétiques. Plus d'une centaine d'espèces végétales dotées de telles propriétés sont recensées. À titre d'exemple, l'HE de la menthe est efficace sur une large gamme d'insectes. Les HE de laurier, bergamote, fenouil, et lavande ont un effet répulsif sur les insectes adultes. L'HE de thym, origan, basilic sont de bons acaricides, la cannelle autochtone avec ses six chimiotypes ont un excellent effet toxique contre les larves de trois espèces de moustiques [58].

La toxicité des HE peut être par contact, inhalation, ingestion ou par combinaison de ces modes, elles interviennent comme poison et neurotrope sur le système nerveux des insectes, comme elles peuvent affecter la respiration cellulaire, comme elles peuvent avoir un pouvoir anti-appétant en retardant la croissance des insectes.

## **II.8 Domaines d'application des huiles essentielles**

En raison de leurs diverses propriétés, les huiles essentielles sont devenues une matière d'importance économique considérable. Elles sont commercialisées et présentent un grand intérêt dans divers secteurs industriels allant du domaine des arômes et parfums, en pharmacie par leurs pouvoirs antispasmodique, antidiabétique, analgésique, apéritif, antiseptique, en alimentation par leur activité antioxydante et leur effet aromatisant, comme bio-insecticides ou encore des ingrédients pour la chimie verte, de nombreuses publications prouvent leur efficacité anti-tumorale.

### **II.8.1 Industrie de la parfumerie et de la cosmétique**

Les huiles essentielles sont fréquemment utilisées dans la cosmétique et dans le secteur des produits d'hygiène naturels et synthétiques. Elles sont intégrées dans des analgésiques pour la peau, les produits solaires. On les retrouve aussi dans la préparation pour bains intégrées aux huiles de massage, leur teneur ne doit pas dépasser 3 à 4%. Ainsi le menthol est utilisé dans les dentifrices, mousses nettoyantes, aliments, cigarettes et des préparations pharmaceutiques solaires. L'huile de menthe poivrée est la troisième saveur mondiale, derrière les saveurs de vanille et citron[65].

### **II.8.2 En pharmacologie**

Depuis l'antiquité l'Homme utilise les huiles essentielles ou plutôt les plantes aromatiques pour se soigner. Il est important de différencier l'usage traditionnel des huiles essentielles, où elles sont utilisées telles quelles des applications qu'on fait l'industrie pharmaceutique ou encore l'aromathérapie qui gagne du terrain à mesure que l'intérêt de l'utilisation des huiles essentielles est reconnu [66].

### II.8.3 les huiles essentielles en chimie verte

En 1998 Paul Anastas et John Warner de l'agence américaine de l'environnement ont édicté les douze principes de la chimie verte, le septième principe a pour objet l'emploi de matières premières renouvelables, les HE seraient de bonnes alternatives bio-sourcée au sens de durabilité et biodisponibilité [64].

Ainsi les HE sont une source inépuisable aussi bien pour la chimie en gros volume que pour la chimie fine. Pour la première catégorie on cite l'exemple de l'essence de térébenthine qui constitue 30% de la résine des pins sachant que c'est un sous-produit de l'industrie papetière, avec une production mondiale annuelle en 1995 de 330 000 tonnes. Aussi le limonène est un terpène qu'on trouve abondamment dans l'huile de peau d'orange ou de citron et qui est un sous-produit de l'industrie des jus d'agrumes. Pour leurs applications dans la deuxième catégorie c'est-à-dire en chimie fine on cite l'exemple du citral ( $C_{10}H_{16}O$ ) qu'on trouve abondamment dans l'HE de citronnelle qui grâce à sa fonction aldéhyde et ses insaturations offre la possibilité de nombreuses réactions conduisant à la vitamine A [58].

Les HE sont aussi utilisés comme solvants industriels, vu que les solvants classiques; dérivés de pétrole présentent une nocivité certaine pour leur utilisateur ainsi que les risques d'inflammation. Ainsi le d-limonène est une source renouvelable vu sa biodégradabilité, son abondance et son faible coût pour son utilisation nettoyante et dégraissante[65].

## II.9 Procédés d'obtention des huiles essentielles

L'extraction des huiles essentielles de la matière végétale est des plus anciennes tel que l'enfleurage, la macération ou l'incision. Actuellement des procédés nouveaux ainsi que d'autres améliorés existent. On présente dans ce qui suit les plus essentielles:

### II.9.1 Entraînement à la vapeur

C'est une distillation dans laquelle il n'y a pas de contact direct entre la matière végétale et l'eau. La vapeur d'eau est produite dans une chaudière séparée, puis injectée à la base de l'alambic dans lequel se trouve la plante. La vapeur remonte dans l'alambic et traverse la plante. On récupère un

mélange azéotrope en haut de la cuve. Avec cette méthode le risque de dégradation par la chaleur est mieux maîtrisé, et permet généralement des extractions à plus grande échelle.

Les principales variantes de l'extraction par entraînement à la vapeur d'eau sont : l'hydrodiffusion, l'hydrodistillation et la distillation à vapeur saturée [66].

#### ✓ **Hydrodiffusion**

C'est une technique relativement récente opérant à une température inférieure à 100°C afin de préserver la qualité des H.E. Elle consiste à faire passer, du haut vers le bas et à pression réduite, la vapeur d'eau au travers de la matrice végétale. L'avantage est d'être plus rapide et moins dégradante pour les composés volatils de plus elle permet une économie d'énergie due à la réduction de la durée de la distillation[66].

#### ✓ **Hydrodistillation**

L'hydrodistillation est la plus simple et des plus anciennes. Elle consiste en l'immersion de la matière végétale dans un bain d'eau, l'ensemble est porté à ébullition sous pression atmosphérique. Les molécules aromatiques forment avec la vapeur d'eau un mélange azéotrope. L'inconvénient majeur est le contact du matériel végétal avec l'eau qui engendre des phénomènes d'hydrolyse. Aussi l'effet de la chaleur peut causer des modifications chimiques et des dégradations des H.E, ainsi on obtient un produit qui diffère de l'essence originelle, d'autant plus que la durée de distillation est longue [66].

#### ✓ **Distillation à vapeur saturée**

C'est la méthode la plus utilisée à l'heure actuelle dans l'industrie pour l'obtention des huiles essentielles à partir de plantes aromatiques ou médicinales. Le végétal disposée sur des plaques perforées et la vapeur d'eau est injectée à son travers à la pression atmosphérique et à la température 100°C. La méthode présente l'avantage de minimiser les altérations de l'huile essentielle recueillie [66].

### **I1.9.2 Expression à froid**

C'est une extraction sans chauffage réservée aux agrumes qui consiste à extraire de la peau l'essence qui est collectée à l'aide d'un jet d'eau, l'émulsion eau-essence est ensuite séparée par décantation.

### **I1.9.3 Extraction par micro-ondes**

L'extraction par micro-ondes date des années quatre-vingt-dix, Il existe plusieurs procédés : comme le procédé VMHD élaboré et breveté, en 1994, par la société Archimex, le procédé

d'entraînement à l'air assisté par micro-ondes (EAMO), Le procédé d'Hydro distillation assistée par micro-ondes (MAHD) développé par Stashenko et coll., le procédé de l'extraction sans solvant assistée par micro-ondes (ESSAM) développée et brevetée par Chemat et al en 2004 et le procédé d'hydro diffusion assisté par micro-ondes à gravité (MHG) proposé et breveté par Chemat et al en 2008. Dans ces procédés les microondes accélèrent le transfert des molécules à extraire vers le milieu extérieur à des températures basses et en des temps réduits par rapport aux méthodes classiques [58].

## II.10 Dégradation et toxicité des huiles essentielles

Les huiles essentielles sont très sensible à leurs environnements, leur dégradation suite à des réactions diverses conduit à l'altération de leurs propriétés organoleptique et la formation de produits toxiques. Leur dégradation peut être mesuré soit par les indices chimiques ou par la détermination de grandeurs physiques ou par analyse chromatographique.

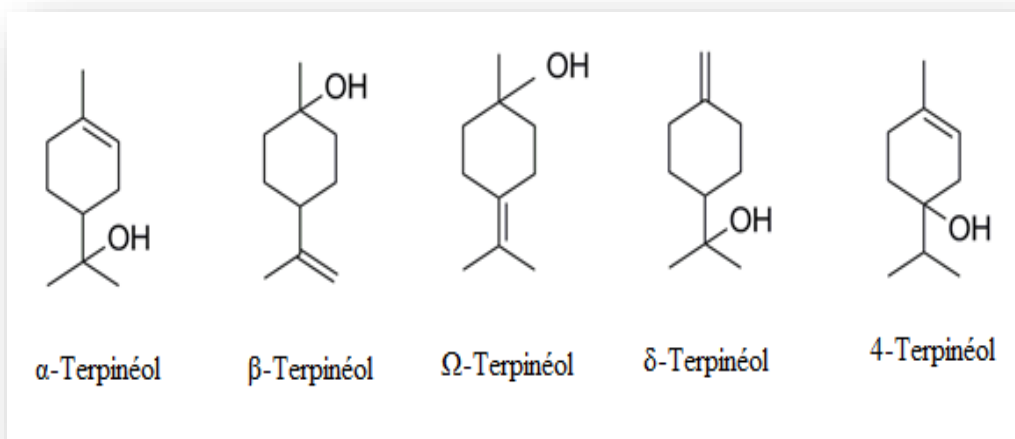
Ainsi il a été trouvé que la lumière provoque l'isomérisation du trans-anéthol utilisé dans les boissons anisées en cis-anéthol qui a une odeur désagréable de foin et une toxicité remarquable [67]. Aussi la température est un autre facteur de risque en sachant que les huiles essentielles s'oxydent à basse température, par exemple on a détecté des peroxydes dans l'HE de romarin à température ambiante et dans l'HE de thym à 5°C [58]. Un autre facteur à risque est le mode de conditionnement des HE, il a été prouvé que les HE peuvent s'auto-oxyder par un emballage contenant du fer ou du cuivre en présence d'hydroperoxydes [68].

Aussi Les HE peuvent être toxique; ainsi les HE contenant des phénols et des aldéhydes peuvent irriter la peau, les yeux et les muqueuses comme les huiles de Cannelle de Ceylan, Basilic exotique, Menthe, Clou de girofle, Niaouli, Thym. Certaines HE peuvent provoquer des réactions cutanées allergiques. Comme c'est le cas des huiles essentielles de la menthe, la mélisse, le pin. En parfumerie les HE sont irritant pour les muqueuses respiratoires et favorisent le déclenchement de crises d'asthmes (les sprays désodorisants). Les HE contenant des cétones et des lactones peuvent être neurotoxiques (romarin, sarriette, cèdre, camphre) [58].

## II.11 La molécule invitée: le $\alpha$ -Terpinéol

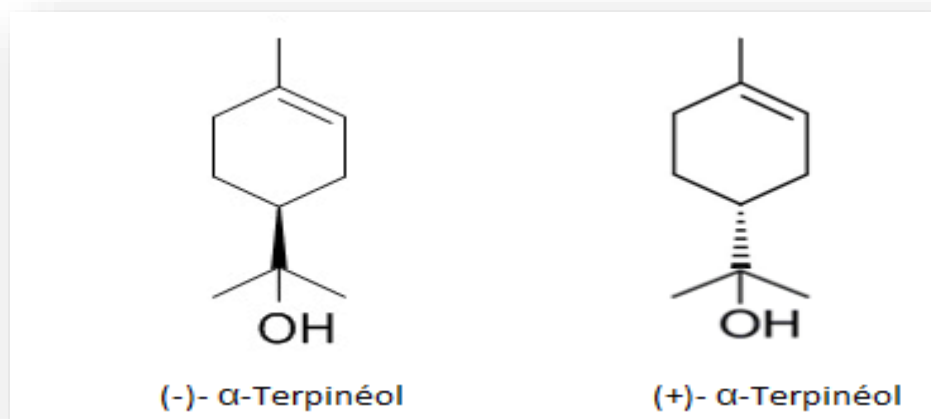
Les Terpinéols sont des alcools naturels monoterpéniques monocycliques non saturés et volatil de formule brute  $C_{10}H_{18}O$ . On les trouve dans les huiles essentielles de pins et l'huile de cajeputs, comme aussi dans la lavande, le genévrier et la marjolaine. Le terpinéol de son nom systématique : 2-(4-méthyl-3-cyclohexenyl)-2-propanol se trouve généralement sous forme d'un mélange de cinq

isomères: Alpha- ( $\alpha$ -T), beta-( $\beta$ -T), gamma-( $\gamma$ -T), delta-( $\delta$ -T) et le terpinen-4-ol (T-4-ol), le  $\alpha$ -Terpinéol et son isomère le terpinen-4-ol sont les plus abondants dans la nature, (figure II.4) [69].



**Schéma II.4:** Structures des isomères du Terpinéol [69].

Le  $\alpha$ -Terpinéol possède un atome de carbone asymétrique dans son squelette cyclohexénique et se trouve sous forme de deux énantiomères (+)-, (-)- dont le plus prépondérant dans la nature est le (-)-  $\alpha$ -Terpinéol de configuration (S) [69].(figure II.5).



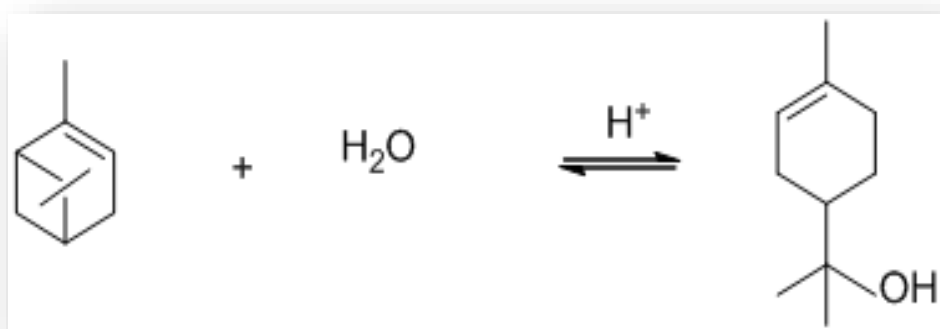
**Schéma II.5:** Enantiomères du  $\alpha$ -Terpinéol

## II.12 Synthèse du $\alpha$ -Terpinéol

Le terpinéol est d'origine naturelle, il est généralement synthétisé à partir du  $\alpha$ -pinène ou du limonène, plusieurs voies de synthèse existent :

### ✓ Synthèse à partir du pinène

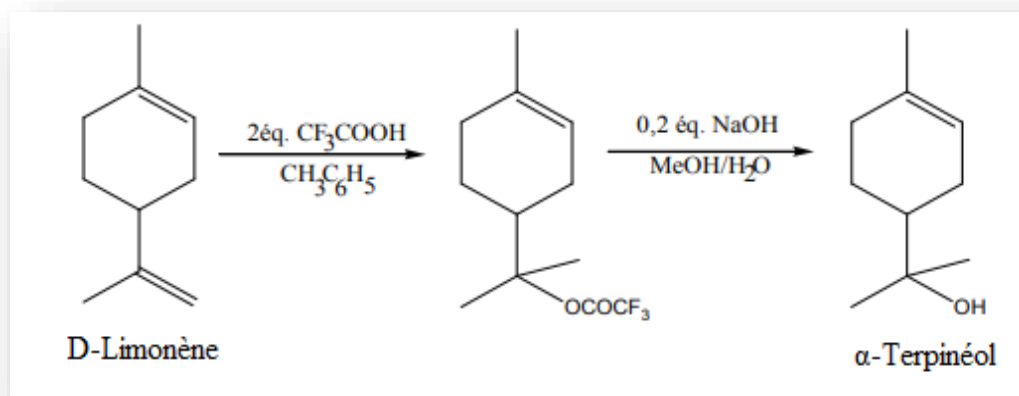
Plusieurs études ont été réalisées en vue de l'obtention du  $\alpha$ -terpinéol à partir du pinène principalement en présence d'un catalyseur solide: Vital et al ont étudié l'hydratation de l' $\alpha$ -pinène en présence de polydiméthylsiloxane sur du USY zéolite. Avila et al utilisait un catalyseur solide acide (TCA/SiO<sub>2</sub>, TCA/TiO<sub>2</sub>) [23]. Comme il est aussi synthétisé par hydratation du  $\alpha$ -pinène par utilisation d'un catalyseur acide solide (Zéolite H-beta(Si/Al=10)) à la température 56°C avec une sélectivité supérieure à 48% selon la réaction donnée dans la figure (II.6) [70].



**Schéma II.6 :** Réaction de synthèse du  $\alpha$ -Terpinéol à partir du  $\alpha$ -pinène [70].

### ✓ Synthèse à partir du limonène

Le D-limonène réagit avec l'acide trifluoroacétique en excès pour donner un trifluoroacétate intermédiaire qui est facilement hydrolysé par l'hydroxyde de sodium pour enfin donner le  $\alpha$ -Terpinéol selon la réaction donnée dans la figure (II.7) avec (sélectivité de 76%, rendement de 62% ) [71].



**Schéma II.7 :** Réaction de synthèse du  $\alpha$ -Terpinéol à partir de D-limonène [71].

## II.14 Caractéristiques physico-chimiques du $\alpha$ -Terpinéol

Les caractéristiques physico-chimiques du  $\alpha$ -Terpinéol sont résumées dans le tableau II.1.

**Tableau II.1:**Caractéristiques physico-chimiques du  $\alpha$ -Terpinéol [70-71].

| Propriétés physico-chimiques                   |   |
|--|---|
| <b>Formule brute</b>                           | C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O               |
| <b>Masse molaire</b>                           | 154,2493 ± 0,0096 g/mol                         |
| <b>Nom IUPAC</b>                               | S- (-) [2-(4-methyl-3-cyclohexenyl)-2-propanol] |
| <b>Densité</b>                                 | 933,80Kg/m <sup>3</sup>                         |
| <b>Masse volumique</b>                         | 0,935 g/cm <sup>3</sup> à 20°C                  |
| <b>Point d'Inflammabilité</b>                  | 90-95°C   |
| <b>Température de fusion</b>                   | 18°C  |
| <b>Température d'ébullition</b>                | 218-219°C                                       |
| <b>Solubilité</b>                              | Insoluble dans l'eau                            |
| <b>Pression de vapeur saturante</b>            | 0,2 hPa. à 40°C                                 |
| <b>Pouvoir rotatoire <math>\alpha_D</math></b> | 106,4 (solution à 4% dans l'éther)              |
| <b>Aspect physique</b>                         | solide cristallin incolore [5]                  |
| <b>Activité optique</b>                        | Oui [5]   |

### II.13 Domaines d'utilisation du $\alpha$ -Terpinéol

Vu son odeur agréable similaire au lilas, le  $\alpha$ -Terpinéol est largement utilisé dans la fabrication des parfums, les savons, les cosmétiques, et les arômes, ainsi que comme agents antiseptiques. Comme on trouve son utilisation dans divers domaines, en plus  $\alpha$ -Terpinéol possède des actions biologiques d'intérêt médical, on citera les plus essentielles:

- Il est utilisé comme un anti-inflammatoire significatif [72].
- Le  $\alpha$ -Terpinéol a montré une activité anti-oxydante utilisée dans la prévention ou même le traitement du cancer, ainsi il a été démontré qu'il a un effet potentiel sur la capacité anti-oxydante de différentes lignées cellulaires du cancer du sein, poumon, prostate, ovaire et leucémie. Il inhibe la croissance et l'induction de la mort cellulaire dans les cellules tumorales [69-73].
- Il est également utilisé comme un hypotenseur, il a été trouvé que l'administration orale de l' $\alpha$ -Terpinéol pouvait réduire la pression artérielle moyenne et de restaurer un antioxydant enzymatique dans l'hypertension générée par L-NAME [69].
- Comme il possède des propriétés calmantes qui facilitent le sommeil au moyen d'un effet dépresseur sur le test du sommeil induit par le pentobarbital [69].
- le  $\alpha$ -Terpinéol est aussi utilisé comme agent antiasthmatique [69-74].
- Le  $\alpha$ -Terpinéol est aussi utilisé en tant qu'amplificateur chimique à des composés solubles dans les lipides dans la pénétration cutanée [69].
- Comme il a été reporté que le  $\alpha$ -Terpinéol pouvait être utilisé comme booster d'octane [75].
- L'activité insecticide de l' $\alpha$ -Terpinéol a suscité l'intérêt de nombreux scientifiques. Il serait un agent potentiel pour le développement d'insecticides naturels ou de fumigeant [69].



## *Chapitre III*

### *Les Cyclodextrines et leurs complexes*

#### *d'inclusion*

### III.1 Introduction à la chimie supramoléculaire

La chimie supramoléculaire est une discipline relativement récente apparue dans les années 70 à l'issu des travaux entrepris par Jean-Marie Lehn. Celle-ci est interdisciplinaire entre la chimie, la physique et la biologie, actuellement elle offre des applications industrielles variées.

La chimie supramoléculaire s'intéresse essentiellement aux liaisons entre molécules et non plus entre atomes comme c'est le cas de la chimie, de ce fait elle est basée sur l'assemblage ou inclusion voire de deux molécules ou plus par des liaisons intermoléculaires de type physique (liaisons hydrogène, force de Van der Waals, etc...).

En 1987 D. J. Cram, J. M. Lehn et C. Pedersen sont Co lauréats du prix Nobel de chimie pour leurs travaux sur « *la reconnaissance moléculaire* », depuis la chimie supramoléculaire « *est reconnue comme un nouveau domaine de la chimie* ».

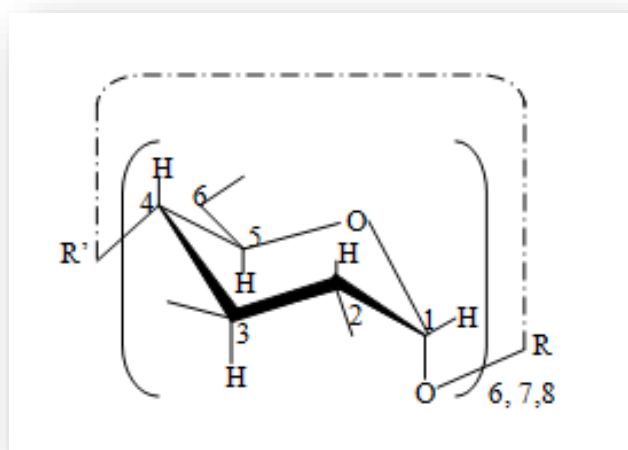
Ces édifices moléculaires ainsi formés peuvent se faire et se défaire selon leur environnement. Par convention sont appelés: système hôte-invité, formé d'une (ou plus) molécule(s) réceptrice(s) (hôte) pourvue d'une cavité qui inclut plus ou moins profondément un (ou plus) substrat(s) moléculaire ou ionique (invité) selon des stœchiométries diverses.

Il existe une multitude de molécules qui jouent le rôle de l'hôte comme les éthers couronnes, les clathrates, les zéolithes, les cryptates, les cyclophanes, les calixarènes, les cucurbites et les cyclodextrines qui font l'objet de notre étude en particulier la Béta-Cyclodextrine.

### III.2 La molécule hôte: la Béta-Cyclodextrine

#### III.2.1 Structure

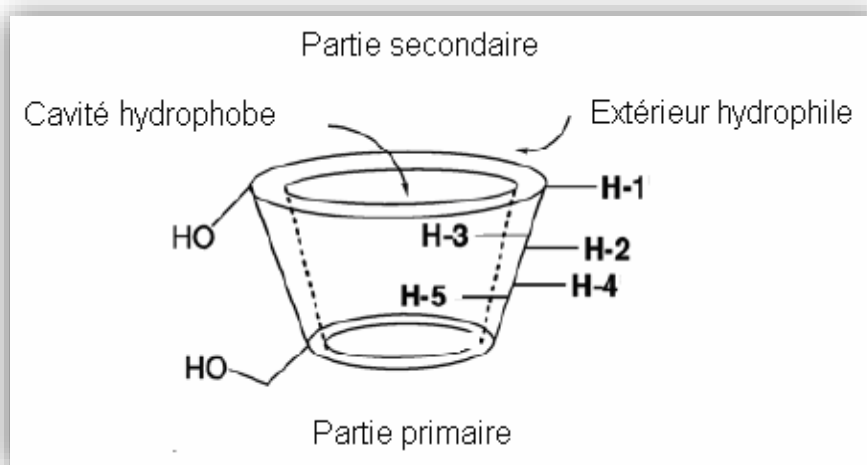
La  $\beta$ -CD est l'une des trois Cyclodextrines natives qui sont des oligosaccharides cycliques non réducteurs constitués d'unités  $\alpha$ -D-glucopyranose en conformation chaise, reliés par des liaisons glycosidiques  $\alpha$ -(1-4). Cet arrangement est à l'origine de la forme d'un cylindre conique des CDs [76] figure (III.1).



**Figure III.1:** Structure et conformation d'une unité glucopyranosique  
En conformation  $\alpha$ -1,4 [76].

Les Cyclodextrines sont synthétisées par dégradation enzymatique suivie d'une transglycosylation intramoléculaire de l'amidon sous l'action d'une enzyme (CGTase) d'origine bactérienne[76], Les trois types de cyclodextrines naturelles sont l' $\alpha$ -, la  $\beta$ - et la  $\gamma$ -Cyclodextrine.

Les cyclodextrines ont une structure tridimensionnelle en forme d'un cône tronqué ayant une cavité centrale tapissée de groupements de type éther, de carbone et d'hydrogène qui lui confèrent le caractère hydrophobe tandis que les bordures ornées de groupements hydroxyles jouissent de la propriété hydrophile figure (III.2).



**Figure III.2 :** Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine

On distingue deux faces dans les cyclodextrines: une face dite primaire formée de groupements hydroxyles primaires portés par les carbones en C6 en rotation libre rendant ce portail plus étroit et une face dite secondaire où les carbones en C2 et C3 portent des hydroxyles secondaires établissant des liaisons hydrogènes intramoléculaires des unités glucose adjacentes rendant la structure des CDs plus rigide et comme conséquence la cavité est plus large. D'après la figure on note que les hydrogènes H-3 et H-5 pointent vers l'intérieur de la cavité ce qui est très utile dans l'étude par RMN (figure III.2). Le caractère amphiphile des cyclodextrines en rajoutant la structure creuse sont à l'origine de leurs propriétés spectaculaires quant à leur aptitude en l'inclusion ou l'association de milliers de molécules à caractère principalement hydrophobe.

### III.2.2 Propriétés physico-chimique des Cyclodextrines

Les trois Cyclodextrines natives sont des produits cristallins, homogènes et non hygroscopiques. Leurs caractéristiques physico-chimiques les plus importantes sont décrites dans le Tableau III.1.

Du Tableau III.1 on remarque que la hauteur des trois cyclodextrines est la même alors que leurs diamètres et leurs volumes augmentent avec le nombre d'unités glucopyranose. La solubilité dans l'eau de la  $\beta$ -CD est nettement faible en comparaison avec les deux autres à cause de la formation d'une ceinture de liaisons hydrogène intramoléculaires qui s'établissent entre les hydroxyles secondaires des sept unités glucopyranose, ce qui la rend moins soluble. Plusieurs méthodes ont été développées pour améliorer sa solubilité telle que des modifications chimiques ou enzymatiques et la synthèse de polymères [77-79]. Dans l' $\alpha$ -CD cette ceinture est incomplète car l'une des unités glucopyranose est dans une position distordue il n'y a donc que 4 liaisons formées (au lieu des 6 prévues). La  $\gamma$ -CD, non planaire et plus flexible, possède la plus grande solubilité dans l'eau.

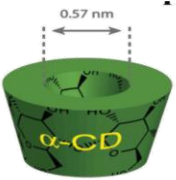
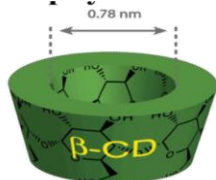
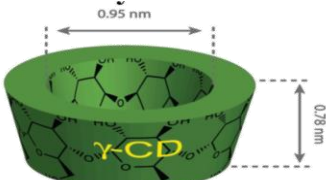
Un autre caractère important des cyclodextrines est la chiralité due à leurs unités D(+)-Glucopyranose, chaque unité de glucose contient 5 centres chiraux. La combinaison entre le pouvoir complexant des CDs et ces centres chiraux fournit l'énantiosélectivité.

l' $\alpha$ - et la  $\beta$ -CD sont insolubles dans le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'acétone, le chloroforme et le tétrahydrofurane, par contre le diméthylformamide est un bon solvant pour l' $\alpha$ -CD et la  $\beta$ -CD.

La  $\beta$ -cyclodextrine est la cyclodextrine naturelle la plus utilisée pour la synthèse des complexes d'inclusion, premièrement parce qu'elle est bon marché et aussi de par sa cavité bien adaptée à la formation de complexes, étant donné que la cavité de l' $\alpha$ -cyclodextrine est

souvent trop petite pour inclure des principes actifs et le  $\gamma$ -cyclodextrine est trop grande et par conséquent les interactions sont plus faibles [80].

**Tableau III.1:**Caractéristiques physico-chimiques des trois principales Cyclodextrines [81].

| Structure tridimensionnelle                        | $\alpha$ -CD  | $\beta$ -CD  | $\gamma$ -CD  |
|--|---|--|---|
|  |  |  |  |
| Nombre d'unités glucopyranose                      | 6   | 7  | 8   |
| Formule brute                                      | C <sub>36</sub> H <sub>60</sub> O <sub>30</sub>                                   | C <sub>42</sub> H <sub>70</sub> O <sub>35</sub>                                    | C <sub>48</sub> H <sub>80</sub> O <sub>40</sub>                                     |
| Carbones asymétriques                              | 30  | 35   | 40  |
| Masse molaire (g/mol)                              | 972   | 1135   | 1297  |
| Diamètre de la cavité (nm)                         | 0,47 – 0,57   | 0,60 – 0,78  | 0,75 – 0,95   |
| Diamètre externe (nm)                              | 1,46 ± 0,04   | 1,54 ± 0,04  | 1,75 ± 0,04   |
| Hauteur (nm)                                       | 0,79 ± 0,01   | 0,79 ± 0,01  | 0,79 ± 0,01   |
| Solubilité dans l'eau (g/L à 25°C)                 | 145   | 18,5   | 232   |
| Nombre de molécules d'eau retenues dans la cavité  | 6 – 8   | 11-12  | 13-17   |
| Volume approximatif de la cavité (Å <sup>3</sup> ) | 174   | 262  | 427   |
| pKa à 25°C   | 12.3  | 12.2   | 12.1  |
| Température de fusion (°C)                         | 275   | 280  | 275   |
| Pouvoir rotatoire [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> à 25°C | +150 ± 0,5  | +162,5 ± 0,5   | +177,4 ± 0,5  |
| LogP à 25°C  | -13   | -14  | -17   |
| Constante de diffusion à 40 °C                     | 3.4   | 3  | 3.2   |
| H donneur  | 18  | 21   | 24  |
| H accepteur  | 30  | 35   | 40  |
| Hydrolyse par les amylases digestives              | négligeable   | lent   | rapide  |

### III.3 Production des Cyclodextrines

La production des Cyclodextrines à échelle industrielle a commencé dans les années 70 en petites quantités et avec des prix élevés; 2000 \$/Kg pour la  $\beta$ -CD. Aujourd'hui leur prix a diminué avec quelques \$/Kg pour la  $\beta$ -CD avec l'émergence de dizaine de fabricants pour une production d'environ 10.000 tonnes/an [82].

La matière première qui est l'amidon est mise en solution aqueuse à haute température et partiellement hydrolysé pour réduire la viscosité. La CGTase; l'enzyme impliquée dans le procédé est ensuite ajoutée au mélange. Au cours de la réaction, la structure hélicoïdale de l'amylose est détruite au profit d'une structure cyclique. Les spires que forme naturellement cette macromolécule en solution aqueuse sont reliées par transfert de liaisons pour donner des oligosaccharides cycliques [83].

Après séparation des complexes par filtration, les solvants utilisés pour la formation de ces complexes sont éliminés par distillation ou extraction. Suivent alors plusieurs étapes de purification (traitement sur charbon actif, filtration, cristallisation) au terme desquelles les CDs sont obtenues avec une pureté généralement supérieure à 99% [83].

Actuellement il est possible de favoriser la formation d'une CD donnée en ajoutant au milieu réactionnel un solvant formant avec elle un complexe insoluble. Ainsi, l'ajout de toluène entraîne la formation d'un complexe  $\beta$ -CD - toluène qui est immédiatement éliminé par filtration, ce qui permet d'orienter la réaction en faveur de la  $\beta$ -CD [84].

### III.4 Biodégradabilité des cyclodextrines

Les cyclodextrines natives sont biodégradables de manière rapide et complète, après quinze jours d'incubation elles se dégradent avec un taux de 90 %.

### III.5 Domaines d'applications des cyclodextrines

A cause de leurs propriétés, leurs coûts actuellement modérés, leur bio-ressource (l'amidon) ainsi que leur biodégradabilité, les Cyclodextrines sont largement utilisés dans les différents secteurs économiques de l'industrie pharmaceutique, textiles, agroalimentaire, environnementale, cosmétologie, métallurgie, etc....

#### III.5.1 Domaine pharmaceutique

Dans le secteur pharmaceutique, les Cyclodextrines sont utilisées comme excipient de formulation dans les médicaments, elles transportent les principes actifs en raison de leur

capacité de changer leurs propriétés par formation des complexes d'inclusion. Les recherches se sont donc orientées vers les CDs et plus particulièrement vers leurs dérivés qui présentent des meilleures solubilités que les CD natives [85]. Dans le tableau III.2 on présente quelques exemples d'utilisations.

**Tableau III.2 Amélioration des principes actifs par utilisation des CDs [85].**

| <b>Propriétés liées à la Cyclodextrine</b>  | <b>Exemples de Principes actifs</b> |
|---|-------------------------------------|
| <b>Amélioration de la biodisponibilité</b>  | Piroxicam                           |
| <b>Diminution des effets secondaires</b>    | Phénylbutazone                      |
| <b>Augmentation de la solubilité</b>        | AINS, Vitamines                     |
| <b>Stabilité de molécules volatiles</b>     | Menthol, camphre                    |
| <b>Stabilité de molécules oxydables</b>     | Vitamines A, E                      |
| <b>Stabilité de molécules hydrolysables</b> | Acide acétylsalicylique             |

### **III.5.2 Domaine agro-alimentaire**

Les arômes naturels et artificiels sont des huiles ou des liquides volatils, leurs complexations avec des cyclodextrines permettent leur protection. Aussi les CDs sont utilisés avec les terpénoïdes et les flavonoïdes afin d'augmenter leurs solubilités et masquer leurs goûts amers. Les CDs sont aussi utilisés pour enlever le cholestérol de produits d'origine animale en l'occurrence les produits laitiers [86].

### **III.5.3 Domaine de l'environnement**

Les CDs sont utilisés dans le traitement des eaux afin d'éliminer des résidus de pesticides, d'insecticides, des métaux ou des composés organiques toxiques comme les phénols. Elles décontaminent également l'air de composés volatils toxiques voir même cancérigènes comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Comme elles sont employées dans la dépollution des sols [87].



### III.5.4 Domaine de l'analyse chimique

En chromatographie les cyclodextrines sont utilisées dans les séparations comme des ligands chimiquement collés ou absorbés dans la phase stationnaire ou dans la phase mobile à cause de leur capacité de distinguer entre les isomères de position, les groupes fonctionnels, les homologues et les énantiomères. Ainsi elles sont utilisées dans l'électrophorèse capillaire et l'électrophorèse sur gel, la chromatographie en phase gazeuse, la chromatographie d'échange d'ions, la chromatographie d'affinité et la séparation sur des membranes [88].

### III.5.5 Domaines divers

Les cyclodextrines sont également utilisés dans d'autres domaines variés que nous citons sont pour autant trop étaler. Ainsi elles sont utilisées en métallurgie dans l'extraction de l'or du minerai brut ou encore récemment en 2013 L'élimination du cyanure de l'industrie aurifère. En cosmétique afin de stabiliser des émulsions et les molécules odorantes ou actives. En Industrie textile pour fixer des composés actifs comme les parfums ou des antibactériens. En chimie organique comme catalyseur de réaction car elles contrôlent la régiosélectivité de certaines réactions.

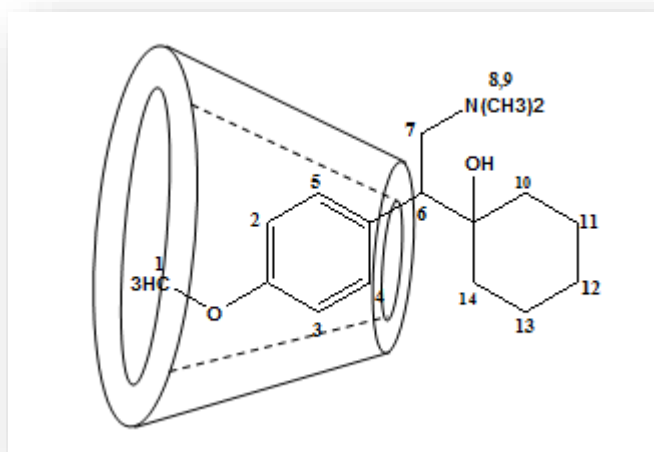
## III.6 Toxicité et métabolite des cyclodextrines

Les cyclodextrines natives, tout comme l'amidon, sont hydrolysées lentement en unités glucose dans le colon. Cependant, la structure cyclique et l'absence d'extrémité réductrice confèrent à ces dérivés une résistance aux enzymes amylolytiques (amylases salivaire et pancréatique) supérieure à celle des amidons naturels. Elles sont inoffensives lorsqu'elles sont administrées par voie orale car elles ne diffusent quasiment pas au travers des membranes biologiques et ne sont pas absorbées lors du transit intestinal. Par contre, elles se révèlent toxiques ( $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD) par injections intraveineuses ou intramusculaires. En effet, l'administration parentérale de ces CDs présente des effets secondaires hémolytiques liés à la chélation du cholestérol et des acides biliaires et une néphrotoxicité[89].

La  $\gamma$ -CD peut être hydrolysée par les amylases salivaires et pancréatiques. Dans le tractus intestinal et suite à une administration orale, la  $\gamma$ -CD est rapidement et totalement métabolisée en glucose alors qu'elle est résistante après une administration intraveineuse. La  $\gamma$ -CD est la moins toxique des CDs. Toutefois, sa capacité de complexation est généralement la plus faible en comparaison avec les autres CDs natives [55].

### III.7 Les complexes d'inclusion des cyclodextrines

Un complexe d'inclusion est un composé chimique formé par l'association au minimum de deux ou plusieurs molécules dont l'une est impérativement munis d'une cavité(hôte) dotée d'un caractère amphiphile pour y recevoir la deuxième(invitée) de taille plus petite et hydrophobe. Cet assemblage se fait grâce à des liaisons physiques et non chimiques. La figure III.7 montre un exemple d'un complexe d'inclusion entre une cyclodextrine et la Venlafaxine [90].



**Figure III.3.:** Complexe d'inclusion de la Venlafaxine et une cyclodextrine [90].

#### III.7.1 Thermodynamique de la complexation

La formation des complexes d'inclusion en solution est un équilibre dynamique; l'association ou la dissociation du complexe formé est alors gouverné par un équilibre thermodynamique.

Dans le cas d'une complexation de stœchiométrie 1:1 l'équilibre s'écrit:

$$K_{1:1} = \frac{[H:I]}{[H][I]} \quad (\text{III.1})$$

Le processus de la complexation est suivi par des variations des fonctions thermodynamiques ( $\Delta G$ ,  $\Delta H$ ,  $\Delta S$ ) ainsi que par les diagrammes de solubilité telle que le diagramme de Higuchi et Connors.

Initialement la cavité hydrophobe contient des molécules d'eau, ce qui est défavorable du point de vue énergétique (interaction polaire-apolaire) qui seront remplacé favorablement par une molécule lipophile suite à leur exclusion menant à un état d'équilibre thermodynamique favorable; c'est la formation du complexe d'inclusion. Cette dernière est généralement associé

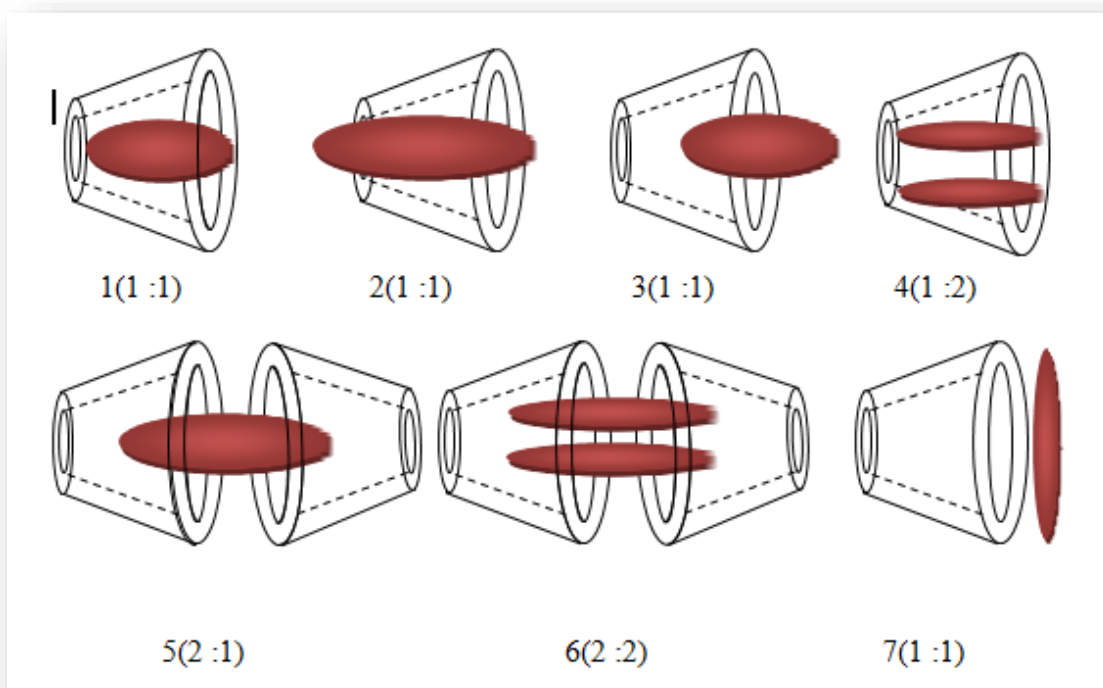
à un  $\Delta H$  négatif à cause de l'augmentation d'une part des interactions solvant-solvant et la réduction d'autre part des interactions solvant-cavité/solvant-invité, ce qui représente un gain thermodynamique à la stabilité du complexe.

L'entropie  $\Delta S$  augmente puisque avec l'exclusion des molécules d'eau de la cavité, celles-ci en solution acquiert plus de degré de liberté, ce qui renforce la stabilité du complexe.

### III.7.2 Stœchiométrie de la complexation

La stœchiométrie du complexe dépend des tailles des molécules hôtes et invitées. Dans la littérature de la chimie supramoléculaire on dénombre diverses stœchiométries, de la plus simple à savoir 1(1:1) à des assemblages plus élaborés 6(2:2).

En plus dans le vocabulaire de la chimie supramoléculaire, on utilise soit le terme *inclusion*; c'est le cas où l'invité pénètre dans la cavité, et le terme *association*, dans ce cas l'invité interagit avec l'hôte à l'extérieur ou à la périphérie de celle-ci [91]. Dans la figure III.8 sont représentés toutes ces combinaisons.



**Figure III.4** : Représentation schématique des stœchiométries et les différents assemblages [91].

### III.7.3 Energies et forces stabilisantes des complexes supramoléculaires

En plus de l'adaptation stérique entre l'hôte et l'invité qui se manifeste par des changements des paramètres structuraux des molécules (longueurs de liaison, angle de

flexion, angle dièdre), plusieurs contributions énergétiques ont été mises en évidence pour interpréter les interactions établies entre les différents partenaires (hôte, invité, solvant) qui ensemble confèrent une stabilisation suffisante au complexe.

Ces contributions sont essentiellement des liaisons non covalentes, appelé aussi liaisons physiques ou secondaires [92].

La nature et l'importance relative des différentes interactions responsables de la formation des complexes supramoléculaires font toujours l'objet d'une controverse. Les forces motrices les plus discutées sont les suivantes [93]:

1. Interactions électrostatiques (ion-ion, ion-dipôle, dipôle-dipôle).
2. Interaction de Van der Waals (Dipôle-dipôle induit, dipôle induit- dipôle induit).
3. Interactions hydrophobes.
4. Liaisons hydrogène.
5. Interactions de transfert de charge.

La stabilisation du complexe est le concours de toutes ces forces secondaires dont l'intensité varie selon la nature des entités chimiques engagées ainsi que de leur environnement. Les forces les plus discutées en chimie supramoléculaire sont les suivantes:

### III.7.3.1 Interactions de Vander Waals

Les interactions de Van der Waals sont des forces électromagnétiques résiduelles faibles, s'exerçant entre molécules et des atomes neutres. Elles sont la combinaison de trois forces distinctes qui résultent des effets diversés:

- Forces de Keesom: (effets d'orientation ou d'attraction) établies entre deux dipôles permanents par des forces électrostatiques (deux molécules polaires).
- Forces de Debye (effets d'induction) : dues à l'attraction mutuelle d'un dipôle permanent avec un dipôle qu'il induit sur un groupement moléculaire polarisable voisin.
- Forces de London (effets de dispersion): les forces de dispersion de London existent entre les molécules non polaires et polaires, elles sont très faibles mais leur grand nombre les rend les plus importantes. Dans le cas des molécules apolaires elles sont créées par des dipôles induits créés par déformation soudaine du nuage électronique suite à un mouvement aléatoire des électrons de la première molécule suivie de l'induction du dipôle de la seconde molécule située à sa proximité. Il en résulte une interaction stabilisante.

Dans la chimie des cyclodextrines les forces de Vander Waals désignent soit la combinaison des forces d'induction de Debye et les forces de dispersion de London, soit les forces de dispersion de London uniquement [93].

### III.7.3.2 Liaisons hydrogène

Les liaisons hydrogène sont des interactions électrostatique de type Dipôle permanent/dipôle induit [90]. L'énergie totale d'une liaison hydrogène est en fait décomposée en plusieurs contributions de nature différente: électrostatique, polarisation, transfert de charge, dispersion, mais dominé par la contribution électrostatique à longue distance [94]. Une liaison hydrogène s'établit entre un atome d'hydrogène portant une fraction d'une charge positive qui polarisera fortement une autre molécule possédant un doublet non liant. Cette interaction va entraîner le rapprochement des atomes considéré d'où l'alignement des deux molécules. L'énergie associée à la liaison hydrogène est supérieur à l'énergie associé aux interactions de Van der Waals.

Selon leurs énergies, on distingue trois classes de liaisons hydrogène:

- Liaisons hydrogène classées faibles avec des énergies inférieur à 15 kJ/mol semblables aux interactions de Van der Waals, caractérisées par des longueurs de liaisons supérieur à 2,2 Å et des angles entre 90° et 150°. Comme exemple typique sont les dimères en phase gazeuse, les acides faibles et des liaisons C—H...O/N et O/N—H [24].
- Liaisons hydrogène moyennes avec des énergies de 15 à 60 kJ/mol. Caractérisées par des longueurs de liaisons de 1,5 Å à 2,2 Å et des angles de liaisons de 130° à 180°. Sont classés à liaisons hydrogène moyennes: les acides carboxyliques, les alcools, les phénols et les protéines [90].
  - Liaisons hydrogène fortes avec des énergies de 60 à 160 kJ/mol comparables aux liaisons covalentes, caractérisées par des longueurs de liaisons de 1,2 à 1,5 Å et angles de liaisons entre 170° -180°. Comme exemple typique : les dimères acides forts/bases fortes en phase gaz et des complexes avec HF [90].

### III.7.3.3 Effet hydrophobe

L'effet hydrophobe est considéré comme le résultat du regroupement de molécules de solvant polaire (cas de l'eau) qui se trouvent à proximité d'une association de molécules d'un soluté non polaire.

Cet effet est primordial dans la complexation des molécules organiques dans l'eau et sont en fait une conjugaison thermodynamique concomitante à savoir de l'enthalpie et l'entropie du système; d'une part les molécules du solvant ne solvotent pas le complexe et d'autres part la réduction de la surface de contact entre ces molécules hydrophobes et le

solvant provoquerait souvent une augmentation de l'entropie du système moléculaire durant l'hydratation [90]: ainsi la complexation de la molécule invitée est généralement en faveur de la partie apolaire.

#### III.7.3.4 Interactions de transfert de charge

Elle se manifeste par un transfert de charges partiel de deux molécules adjacentes; ainsi une faible quantité d'électrons ( $\delta^-$ ) circulent de l'une vers l'autre molécule. Un exemple typique de l'interaction de transfert de charge est la formation du dimère de molécules d'eau, un transfert d'environ  $0,05 e^-$  est enregistré.

### III.8 Méthodes de caractérisation d'un complexe d'inclusion

La méthodologie suivie dans la caractérisation d'un complexe d'inclusion se fait selon deux voies qui sont dans la plupart des cas interdépendantes ou complémentaires, comme en témoignent les revues scientifiques spécialisées dans ce domaine [95]. La première voie est expérimentale qui englobe une série de techniques: la détermination de la stoechiométrie du complexe, analyse par calorimétrie différentielle (DSC), analyse par thermogravimétrie (TG) pour aboutir aux différentes analyses spectrales (UV, RMN, IR, diffraction par rayon X, fluorimétrie). La deuxième voie est théorique puisant ses outils des méthodes de la modélisation moléculaire basées sur la mécanique classique (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire), la mécanique quantique (Hartree-Fock, DFT) ainsi que les méthodes hybrides. L'objectif étant de déterminer les forces motrices impliquées dans la stabilité du complexe du point de vue énergétique et thermodynamique, l'interception des différentes liaisons physiques formées entre l'hôte et l'invitée, le suivi des changements conformationnels de ces molécules ainsi que des analyses spectrales. Les résultats expérimentaux coïncident dans la plupart avec les résultats computationnels [95-96].

### III.9 Les conséquences de la complexation

Suite à la formation d'un complexe supramoléculaire, les molécules engagées dans ce processus voient leurs propriétés physico-chimiques plus au moins altérées: ainsi les techniques d'analyse spectrales révèlent des modifications des déplacements chimiques en  $H^1$ RMN; Les signaux des déplacements chimiques des protons H-3 et H-5 de la CD sont généralement décalés vers les champs forts. Ce déplacement est induit par l'effet anisotropique suite à l'inclusion des entités riches en électrons  $\pi$  de l'invité dans la cavité hydrophobe de la CD. Le déplacement vers les champs faibles des signaux des protons de

l'invité impliqués dans la complexation est souvent dû au changement de polarité de son environnement [97].

En UV le maximum des pics d'absorption est déplacé de plusieurs nanomètres. La spectrophotométrie FTIR donne rapidement un aperçu sur l'inclusion d'un invité dans la cavité de CD, en comparant le spectre du complexe à ceux de l'invité et de l'hôte.

Aussi la réactivité chimique de l'invité est le plus souvent diminuée car elle devient plus stable en plus aux changements de sa diffusion et sa volatilité. Dans le cas où l'invité est achiral, le complexe formé devient optiquement actif et si cette dernière est fluorescente, la fluorescence du complexe est aussi influencée.

### **III.10 Méthodes quantiques utilisées pour l'étude du complexe $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD**

#### **III.10.1 Méthodes semi-empiriques**

Les méthodes semi empirique offrent des avantages réellement significatifs concernant la rapidité du calcul et une plus grande flexibilité dans la dimension du système à étudier (les biomolécules) [98]. En effet dans un calcul *ab initio* le nombre d'intégrales à évaluer est d'environ  $N^4$ , où N est le nombre de fonctions de base des orbitales atomiques, les intégrales à deux, à trois et quatre centres consomment beaucoup de temps.

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

Plusieurs méthodes semi-empiriques ont été développées dont les plus connues sont AM1 [99], PM3 [100] et PM6 [101].

Dans nos calculs nous avons utilisé la méthode semi empirique PM3 proposée par Stewart en 1989 pour la localisation du minimum énergétique du complexe. La méthode PM3 utilise le même Hamiltonien du modèle AM1 mais la procédure de paramétrisation est différente, elle utilise un plus grand nombre de données atomiques de sorte à reproduire plus de propriétés moléculaires. La précision des prédictions thermochimiques est meilleur avec PM3, [102] ont obtenu de structures optimisées de CDs à l'aide de la méthode PM3 comparable à la structure cristallographique. plus tard Lui et Guo [103], ont démontré que la méthode PM3 reproduit mieux les structures cristallines et prédit plus efficacement les interactions de liaison hydrogène que la méthode AM1.

### III.10.2 Méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité

La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité DFT « Density Functional Theory », est une méthode de la chimie quantique, elle est apparue au cours des dernières décennies comme une méthodologie puissante pour la simulation de systèmes chimiques. Elle offre une nouvelle alternative à la description basée sur la fonction d'onde  $\Psi(r)$  en la remplaçant par la densité électronique  $\rho(r)$  [104] qui est fonction seulement de 3 variables (x, y, z); ce qui réduit considérablement les temps de calculs et permet d'étudier des systèmes de grandes tailles. Basée essentiellement sur deux théorèmes, le premier exprime l'énergie totale du système  $E[\rho(r)]$  comme une fonctionnelle de la densité électronique qui s'exprime par :

$$E_e[\rho(r)] = T[\rho(r)] + V_{en}[\rho(r)] + J[\rho(r)] + Q[\rho(r)] \quad (\text{III.2})$$

Avec  $V_{en}[\rho(r)]$  est l'énergie d'attraction électron-noyau, donnée par l'équation:

$$V_{en}[\rho(r)] = - \sum_{A=1}^M \int \frac{Z_A}{|r-R_A|} \rho(r) dr \quad (\text{III.3})$$

$J[\rho(r)]$  est le terme classique de l'énergie de répulsion électron-électron, donnée par l'équation:

$$J[\rho(r)] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (\text{III.4})$$

$Q[\rho(r)]$  : est le terme quantique (non classique) de l'énergie d'interaction électron-électron et  $T[\rho(r)]$  : est l'énergie cinétique des électrons qui est le terme inconnu le plus important.

Le deuxième théorème stipule que l'état fondamental représente le minimum de la fonctionnelle énergie par l'utilisation de multiplicateurs de Lagrange.

$$\partial E[\rho(r)] / \partial \rho(r) = 0 \quad (\text{III.5})$$

Kohn et Sham noté (KS) ont démontré que l'énergie cinétique pouvait être approximée avec précision par un seul déterminant de Slater (des orbitales  $\phi\{i\}$ ) décrivant un système fictif d'électrons non en interaction ayant la même densité que la fonction d'onde électronique exact et définit l'énergie cinétique non en interaction [105]:

$$T_s[\{\phi_i\}] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \phi_i^*(r) \nabla^2 \phi_i(r) dr \quad (\text{III.6})$$

$T_s[\{\phi_i\}]$  n'est pas égal à  $T[\rho(r)]$  la différence entre ces deux termes est combinée à  $Q[\rho(r)]$  pour définir l'énergie de corrélation et d'échange, par l'équation:



$$E_{xc}[\rho(r)] = T[\rho(r)] - T_s[\{\phi_i\}] + Q[\rho(r)] \quad (\text{III.7})$$

Le terme  $E_{xc}(\rho)$  comprend à la fois, l'énergie d'échange due au spin électronique et l'énergie de corrélation dynamique induite par le mouvement des électrons individuels, l'équation (IV.6) est réécrite comme suit:

$$E_{xc}[\rho(r)] = E_x[\rho(r)] + E_c[\rho(r)] \quad (\text{III.8})$$

Depuis, plusieurs approximations pour la résolution de l'équation (III.8) ont été développé comme LDA, GGA, Méta-GGA et les fonctionnels hybrides que nous détaillerons dans ce qui suit.

### III.10.2.1 Les fonctionnels hybrides

Afin d'améliorer les performances des fonctionnelles précitées une nouvelle génération a été développée pour laquelle un certain pourcentage d'échange Hartree-Fock est introduit dans la fonctionnelle d'échange [106]. la dénomination de *fonctionnelles hybride* fait référence à l'utilisation combinée de l'énergie d'échange exacte du modèle Hartree-Fock et de l'énergie d'échange-corrélation au niveau DFT, celles-ci peuvent être construites à partir de fonctionnelles GGA et méta-GGA. On parle alors de fonctionnelle hybride GGA comme B3LYP, de fonctionnelle hybride méta-GGA comme M06-2X. Les fonctionnelles utilisées dans nos calculs sont des fonctionnelles hybrides dans ce qui suit, on présente de brefs aperçus de leurs fondements, leurs points forts et éventuellement leurs points faibles.

#### ➤ La fonctionnelle B3LYP

La fonctionnelle B3LYP est une fonctionnelle hybride GGA, c'est une combinaison entre la fonctionnelle d'échange B88 proposée par Becke en 1988 [107] et la fonctionnelle de corrélation LYP développée par Lee, Yang et Parr[108] d'où l'acronyme BLYP. Plus tard en s'appuyant sur le principe de la fonctionnelle hybride, Stephens et coll. [109] proposent la fonctionnelle B3LYP qui inclut 20% de l'énergie Hartree-Fock dans la fonctionnelle d'échange.

B3LYP signifie Becke- 3 paramètres – Lee Yang Parr, et est décrite comme suit:

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LDA} + a_0(E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + (E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + a_c(E_c^{GGA} - E_c^{LDA}) \quad (\text{III.9})$$

Avec:  $a_0 = 0,20$ ,  $a_x = 0,72$  et  $a_c = 0,81$ , sont des coefficients optimisées pour adhérer à des données expérimentales de systèmes standards servant de tests.

L'expression de la fonctionnelle hybride B3LYP intégrée dans le logiciel Gaussian 09 est de la forme suivante :

$$E_{B3LYP}^{xc} = E_{B3LYP}^x + E_{B3LYP}^c = 0.2E_{HF}^x + (1 - 0.2)E_{LSDA}^x + 0.72\Delta E_{B88}^x + 0.81E_{LYP}^c + (1 - 0.81)E_{VWN}^c \quad (III.10)$$

La fonctionnelle B3LYP est largement utilisée, son point fort est la prédiction des propriétés électroniques des systèmes moléculaires, néanmoins elle présente des limitations: elle sous-estime les hauteurs de barrière énergétique et les interactions à longue portée, comme les interactions de van der Waals.

➤ **La fonctionnelle CAM- B3LYP (Coulomb-AttenuatingMethod B3LYP)**

Afin de remédier à la sous-estimation des interactions à longue portée ( $\geq 5\text{\AA}$ ). Une nouvelle fonctionnelle de la densité émerge, sous la dénomination « DFT corrigé à longue portée (Long-Range Corrected DFT) ». Ainsi Le pourcentage entre l'échange HF et DFT est fonction de la distance inter-électronique, le terme d'échange est donc découpé en deux: un à courte portée et l'autre à longue portée. Chacun de ses deux termes présente un pourcentage d'échange Hartree-Fock différent.

La fonctionnelle CAM-B3LYP développé par Takeshi Yanai et col [110] en est un exemple des fonctionnelles « LC » où la proportion d'échange exacte HF est de 65% pour les interactions à grande distance alors qu'elle est seulement de 19% pour celles à courte distance.

La méthode CAM-B3LYP améliore les interactions à longue distance et donne une meilleure description des molécules avec des liaisons longues et des barrières réactionnelles.

➤ **La fonctionnelle  $\omega$ B97-XD**

La fonctionnelle  $\omega$ B97-XD est une fonctionnelle DFT corrigée à longue portée avec des corrections de dispersion. Elle résulte de la ré-optimisation d'une fonctionnelle de densité hybride corrigée à longue portée (LC), avec des corrections de dispersion empiriques [111]. Chai [112, 113] a introduit une correction de dispersion empirique dans la fonctionnelle  $\omega$ B97X afin de fournir les éléments manquants des interactions de Van der Waals à longue portée. L'équation suivante représente l'énergie totale,

$$E_{DIFF-D} = E_{KS-DFT} + E_{dis} \quad (III.11)$$

L'approximation  $\omega$ B97-X est utilisée pour évaluer le terme  $E_{KS-DFT}$  et le terme  $E_{dis}$  est donné par Grimme [114] qui a développé des méthodes de correction de la dispersion (appelées «DFT-D», D pour dispersion) applicables aux différentes fonctionnelles tel que:

$$E_{disp} = - \sum_{i=1}^{Nat-1} \sum_{j=i+1}^{Nat} \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{damp}(R_{ij}) \quad (\text{III.12})$$

avec  $C_6^{ij}$  est le coefficient de dispersion pour les atomes  $i, j$ .  $R_{ij}$  est la distance interatomique et  $Nat$  est le nombre des atomes dans le système,

$f_{damp}$  est une fonction d'amortissement qui est de la forme suivante:

$$f_{damp}(R_{ij}) = \frac{1}{1 + e^{-\alpha_6 \left( \frac{R_{ij}}{R_{vdw}} - 1 \right)}} \quad (\text{III.13})$$

$R_{vdw}$  : est la somme des rayons de van der Waals des atomes  $i$  et  $j$  et  $\alpha_6 = 20$ .

La fonctionnelle  $\omega$ B97-XD s'avère nettement supérieure pour les interactions non liées et de performances très similaires pour les interactions liées.

#### ➤ La fonctionnelle m06-2X

Le groupe de Truhlar a développé une série de fonctionnelles type méta-GGA de l'université du Minnesota en 2005 et 2006, d'où leurs acronymes (M06, M06-2X, M06-L, M06-HF, M05, M05-2X). Ces fonctionnelles ont été paramétrisées sur un grand nombre d'espèce chimiques et chacune d'entre elles possèdent une valeur différente d'échange Hartree-Fock, ainsi pour la fonctionnelle M06-2X (2X signifie le double d'échange HF), la valeur d'échange Hartree-Fock est de 54% [115].

Les fonctionnelles du Minnesota peuvent décrire une partie des interactions à courte et moyenne distance [116-117]. Celles-ci, quand regroupées avec les interactions à longue distance, sont appelées forces de *dispersion* qui est un facteur primordial dans les systèmes chimiques et biologiques, et dans tout système chimique présentant des interactions non-covalentes.

#### ➤ La fonctionnelle PBEPBE

La fonctionnelle hybride PBEPBE a été récemment développée sur des bases purement théoriques, par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) [118]. Elle est très efficace pour les calculs de géométries, de fréquences et d'énergies d'excitation électronique et semblent très prometteuses pour l'étude des propriétés magnétiques de différents matériaux.

➤ **La fonctionnelle MPW1PW91**

Cette fonctionnelle utilise un seul paramètre d'échange « Perdew-Wang » modifié par Adamo et Barone, combiné avec la corrélation non-locale fournie par Perdew / Wang 91 [119].

### III.10.3 Les bases d'orbitales atomiques

Selon la méthode de la combinaison linéaire des orbitales atomiques (LCAO) les orbitales moléculaires  $\varphi_i$  sont exprimées comme des développements linéaire sur une base des orbitales atomiques  $x_j$ :

$$\varphi_i = \sum_{j=1}^N C_{ji} x_j \quad (\text{III.14})$$

Où  $C_{ji}$  : sont des coefficients de développement.

Les orbitales atomiques  $x_j$  sont définies à partir de fonctions de base qui se divisent en deux grandes familles: les orbitales de type Slater STO (Slater-Type Orbitals) et les orbitales Gaussiennes GTO (Gaussian-Type Orbitals) .

• Les orbitales de type Slater [120] s'écrivent:

$$\chi_{nlm}^{STO}(r, \theta, \phi) = N Y_{lm}(\theta, \phi) r^{n-1} e^{-\zeta r} \quad (\text{III.15})$$

Les orbitales types Slater sont peu utilisés à cause de la difficulté de calcul des intégrales malgré qu'elles ont un bon comportement physique à courte et longue portée du noyau.

• Les orbitales de type Gaussiennes [121] s'écrivent:

$$\chi_{nlm}^{GTO}(r, \theta, \phi) = N Y_{lm}(\theta, \phi) r^{2n-l-2} e^{-\alpha r^2} \quad (\text{III.16})$$

L'avantage des orbitales GTO réside dans le calcul des intégrales multicentriques qui se ramène à une intégrale monocentrique facilement calculable, leur inconvénient est qu'elles sont incapables de décrire la partie radiale des atomes. Une combinaison linéaire est indispensable pour se rapprocher de la qualité des STO, ainsi l'équation ci-dessous est retenue.

$$\chi^{GC} = \sum_k d_k \chi_k^{GTO} \quad (\text{III.17})$$

Où,  $\chi^{GC}$  sont les Gaussiennes contractées et  $\chi_k^{GTO}$  sont les Gaussiennes primitives.

- **Les bases minimales (minimal basis set):** sont les bases les plus simples et sont nommées STO-nG[122], où n est le nombre de Gaussiennes contractées. Elles sont

moins coûteuse en temps de calcul mais elles sont moins précises pour l'étude de la thermodynamique et la spectroscopie.

- **Les bases étendues** : en séparant les électrons de cœur des électrons de valence qui participent effectivement à la liaison chimique
- **Les bases à valences séparées**: introduites par Pople[123], les orbitales atomiques de cœur sont décrites par une seule contraction Gaussienne primitive alors que les orbitales atomiques de valence sont décrites par un nombre de contraction supérieur ou égale à 2.
- **Les fonctions de polarisation** : introduite pour la description de la polarisation lors de la création d'une liaison chimique [124]. On ajoute à la couche de valence les fonctions  $l$  (nombre quantique azimutal) supérieures ( $p$ : pour l'hydrogène,  $d$ , pour la deuxième et troisième période et  $f$  pour les métaux de transition). En termes de nomenclature, on ajoute **\*\*** au symbole de la base utilisée ou la nature des orbitales ajoutées ( $p$ ,  $d$ ,  $f$ , ...). Exemple :  $6-31G^{**} = 6-31G(d, p)$ .
- **Les fonctions diffuses**: introduites pour mieux décrire les modifications de la distribution électronique à longue portée ( $p$  ou  $d$ ) où l'exposant  $\alpha$  tend vers 0 lorsque le rayon tend vers l'infini dans l'équation (IV.15). Elles sont en particulier utilisées dans le cas des anions et des composés chimiques présentant plusieurs doublets électroniques libres. En termes de nomenclature, elles sont indiquées par un (ou deux) signe(s)  $+$  s'ajoutant au symbole de la base utilisée.
- **Base 6-311 G(d, p) et 6-311 G<sup>++</sup>(d, p)**:

Les électrons de cœur sont décrits par **6** Gaussiennes primitives pour représenter l'orbitale **1s** (ce qui correspond à une contraction), les électrons de valence sont décrits par une combinaison de trois contractions: une contenant **3** Gaussiennes primitives pour représenter l'orbitale **2s** et les deux autres contenant chacune **1** Gaussienne primitive pour représenter respectivement les orbitales **2p** et **3s**. En plus des fonctions de polarisation **p** qui signifie qu'un jeu de fonction a été ajouté pour l'hydrogène et **d** comme pour notre cas pour les atomes de carbones et d'oxygènes (lourds). Les signes <sup>++</sup> pour rajouter les fonctions diffuses.

### III.11 Méthodes d'analyses de la densité électronique

#### III.11.1 Les orbitales frontières: HOMO-LUMO

En 1952, K. Fukui [125] a montré l'existence d'une corrélation entre la densité électronique des orbitales moléculaires frontières et la réactivité chimique des hydrocarbures aromatiques. En 1970, il s'intéressait au déroulement des réactions chimiques, il visualise le rôle des orbitales frontières en décrivant les diagrammes de leur transformation.

D'après Fukui, [126] les premières orbitales concernées dans une interaction chimique sont la dernière orbitale occupée HOMO (Highest Occupied Molecular Orbitals) et la première orbitale inoccupée LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbitals). Ainsi une orbitale HOMO traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. alors qu'une orbitale LUMO traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. Un réactif nucléophile réagit par sa HOMO alors qu'un réactif électrophile réagit par sa LUMO. Plus la différence d'énergie entre la HOMO d'un des réactifs et la LUMO de l'autre est petite, plus les interactions frontières seront stabilisantes et une réactivité chimique est plus élevée.

### III.11.2 Les descripteurs de réactivité globaux

En se basant sur la théorie de la fonctionnelle de la densité, la minimisation de l'énergie est introduite par la méthode de multiplicateur de Lagrange le potentiel chimique électronique, notée  $\mu$  la dérivée partielle de l'énergie  $E$  par rapport au nombre d'électrons  $n$  à un potentiel externe constant  $v(r)$  qui n'est autre que le contraire de l'électronégativité :

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial n} \right)_{v(r)} = \frac{1}{2} (E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (\text{III.18})$$

$\mu$  est relié à l'électronégativité  $\chi$  proposée initialement en 1961 par Iczkowski et Margrave [127], puis par Parr [128].

$$\mu = -\chi \quad (\text{III.19})$$

Le potentiel chimique électronique  $\mu$  et l'électronégativité  $\chi$  incarnent la tendance d'une entité chimique à attirer les électrons.

Une extension quantitative de la théorie HSAB a été formulée par Parr et Pearson [129] en 1983 : la dureté absolue (*Hardness*)  $\eta$  d'un atome ou d'une molécule neutre ou chargée correspond à la dérivée seconde de l'énergie par rapport au nombre d'électrons  $n$  :

$$\eta = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial n^2} \right)_{v(r)} = \left( \frac{\partial \mu}{\partial n} \right)_{v(r)} = \frac{1}{2} (E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (\text{III.20})$$

La mollesse  $S$  (*softness*) se définit comme l'inverse de la dureté  $\eta$ .

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (\text{III.21})$$

La dureté  $\eta$  et la mollesse  $S$  exprime la capacité d'une entité chimique à recevoir ou à donner des électrons.

L'indice d'électrophilicité ( $\omega$ ) est définie par la capacité d'une molécule à se lier fortement à une entité nucléophile par un transfert d'électron tout en les gagnant pour se stabiliser. Selon Parr et al [129] est donné par la formule suivante et le définissent comme une mesure de la capacité d'espèce d'accepter un nombre arbitraire d'électrons:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{III.22})$$

### III.11.3 L'analyse NBO (Natural Bond Orbital)

L'idée originale de la méthode NBO est de proposer un découpage de la densité électronique d'un système moléculaire pour décrire la structure électronique de la molécule dans un schéma de type Lewis [130]. Ainsi la densité est décrite sur et entre les atomes avec des doublets de cœur (CR), des doublets non-liants (LP), des doublets de liaison (BD) résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons dans des orbitales hybrides. Le tableau (IV.1) récapitule les caractéristiques des orbitales naturelles liantes NBO.

**Tableau III.3 Caractéristiques principales des orbitales NBO[131]**

| Type NBO                      | Centre | Couche  | L/NL | Symbole |
|-------------------------------|--------|---------|------|---------|
| Cœur $c_A$                    | 1-c    | Cœur    | L    | CR      |
| Non-lié (doublet libre) $n_A$ | 1-c    | Valence | L    | LP      |
| Liant $\Omega_{AB}$           | 2-c    | Valence | L    | BD      |
| Anti-liant $\Omega_{AB}^*$    | 2-c    | Valence | NL   | BD*     |
| Rydberg $r_A$                 | 1-c    | Rydberg | NL   | RY*     |

NL: Non liante, L: liante, 1-c: monocentrique, 2-c: bicentrique.

L'estimation de leurs énergies est faite par la théorie de perturbation de deuxième ordre. Pour chaque NBO(i) donneur et NBO(j) accepteur, l'énergie de stabilisation est liée à la délocalisation de i vers j, donnée par l'équation:

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_i \epsilon_j} \quad (\text{III.23})$$

Où  $q_i$  est l'occupation de l'orbitale donneur,  $F(i, j)$  est l'opérateur de Fock et  $\epsilon_i, \epsilon_j$  sont les énergies des orbitales NBO.

### III.11.4 L'analyse de populations de Mulliken

En 1955 Mulliken propose une méthode de partition de la population électronique entre les atomes d'un système chimique qui se base sur les orbitales moléculaires. Malgré sa simplicité numérique la méthode reste des plus utilisées, la charge de Mulliken,  $q_i$  porté par l'atome  $i$  est donnée par la formule:

$$q_i = Z_i \left[ \sum_{\mu \in i} (DS)_{\mu\mu} + \frac{1}{2} \sum_{v \neq \mu} (DS)_{\mu v} \right] \quad (\text{III.24})$$

Avec:  $S$ : est la matrice de recouvrement,  $D$ : la matrice de densité,  $\mu$ : désigne une fonction de base quelconque (la somme des fonctions  $\mu \in i$  correspond à la base décrivant l'atome  $i$ ).

L'analyse de population de Mulliken conduit à des résultats similaires quel que soit la méthode utilisée (Hartree-Fock, B3LYP, MP2, QCISD).

Dans le volet des inconvénients de la méthode on cite: la forte dépendance de la méthode sur les bases utilisées pour la description des orbitales atomiques, la répartition arbitraire des électrons dans les orbitales moléculaires ainsi plus la base est étendue moins la méthode est fiable ainsi que pour les composés à liaisons ioniques.

### III.11.5 L'analyse QTAIM

La théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM) est une méthode d'analyse topologique de la densité de l'électron et de ses dérivées ( $\nabla\rho, \nabla^2\rho$ ) développée par Bader [132].

La densité électronique peut être assimilée à un gaz à densité non uniforme, donc plus condensé dans une région de l'espace et dispersé dans une autre région de l'espace. La détermination de la forme où la topologie de la densité de charge volumique est assurée par un calcul d'un ensemble de points critiques dans lesquelles le gradient ( $\nabla\rho = 0$ ) s'annule, autrement ( $\rho = \text{Constante}$ ).

#### III.11.5.1 Notions de bassin atomique et point critique nucléaire (NCP)

la détermination des trajectoires du gradient de la densité électronique ( $\nabla\rho$ ), est effectué par un calcul d'un ensemble de point de l'espace dans lesquels le gradient s'annule (la densité est maximale (noyau)). Ce calcul effectué pour différents points de l'espace permet



de tracer les trajectoires du gradient vers tous les points critiques. Les noyaux sont alors appelés les *attracteurs* du gradient et l'ensemble des trajectoires qui convergent vers un noyau forme le *bassin atomique* associé.

Autours des positions nucléaires on peut distinguer plusieurs valeurs extrémales (max, min) , à partir desquelles le gradient est nulle [132].

$$\nabla\rho(r) = \frac{\partial\rho}{\partial x}\vec{i} + \frac{\partial\rho}{\partial y}\vec{j} + \frac{\partial\rho}{\partial z}\vec{k} \rightarrow \begin{cases} = 0 \\ \neq 0 \end{cases} \quad (\text{III.25})$$

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

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

### III.11.5.2 Analyse de la densité dans le bassin atomique

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

$$A(r_c) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2\rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2\rho}{\partial xy} & \frac{\partial^2\rho}{\partial xz} \\ \frac{\partial^2\rho}{\partial yx} & \frac{\partial^2\rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2\rho}{\partial yz} \\ \frac{\partial^2\rho}{\partial zx} & \frac{\partial^2\rho}{\partial zy} & \frac{\partial^2\rho}{\partial z^2} \end{pmatrix}_{r=r_c} \quad (\text{III.26})$$

La forme diagonale de cette matrice est généralement caractérisée par ses valeurs propres  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ , ces valeurs sont des indices de courbures de la densité, tel que:

$$A(r_c) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2\rho}{\partial x'^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2\rho}{\partial y'^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2\rho}{\partial z'^2} \end{pmatrix}_{r=r_c} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad (\text{III.27})$$

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

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

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

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

$$NCP - BCP + RCP - CCP = 1 \quad (\text{III.28})$$

C'est la relation de Pointcaré-Hopf appliqué pour les systèmes isolé et finis (molécule). Plus encore Le Laplacien permet d'identifier la nature de l'interaction interatomique, puisqu'il permet d'avoir une concentration ou une déplétion de densité de charge même à l'extérieur du volume locale, et surtout autour des liaisons.

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

### III.11.5.3 Autres formes de la théorie QTAIM

La théorie AIM a contribué au développement d'autres relations importantes entre le Laplacien de la densité électronique aux points critiques et les paramètres topologiques énergétiques. L'une des relations principales est la forme locale du théorème du viriel[133].

$$\frac{1}{4}\nabla^2\rho(r_c) = 2G(r_c) + V(r_c) \quad (\text{III.29})$$

Avec:

$G(r_c)$ : est la densité d'énergie cinétique qui est une grandeur positive.

$V(r_c)$ : est la densité d'énergie potentielle qui est une grandeur négative.

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

- les interactions avec un Laplacien négatif  $\nabla^2\rho(r_c)<0$  sont dominées par une réduction locale de l'énergie potentielle.

• les interactions avec un Laplacien ( $\nabla^2\rho(r_c) > 0$ ), sont dominés par un excès local de l'énergie cinétique[134].

• lorsque  $\frac{v(r_c)}{g(r_c)} < 1$  l'interaction est purement non covalente.

Une autre relation importante est celle développé par Roza et al [135] qui évalue la rigidité d'une interaction au point critique de liaison BCP (3, -1) en combinant le Laplacien de la densité électronique  $\nabla^2\rho(r)$  avec l'énergie électronique totale  $H(r)$ .

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

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

Un autre paramètre intéressant qui fournit une mesure quantitative de l'anisotropie de la densité électronique au point critique de liaison est l'ellipticité de liaison,  $\varepsilon$  utilisé comme un outil de mesure de la délocalisation.

Tel que:

$$\varepsilon = \left(\frac{\lambda_1}{\lambda_2}\right) - 1 \quad (\text{III.30})$$

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

### III.11.6 Analyse des interactions non covalentes (NCI)

La méthode d'analyse NCI (Non Covalent Analysis) est parmi les conséquences de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant d'une part la densité électronique du système,  $\rho$  qui est la quantité clé à partir de laquelle toutes les propriétés chimiques peuvent en principe être obtenue et d'autre part le gradient de la densité réduit (DRG);  $s(\rho)$  utilisé pour analyser la nature de ces interactions [136], tel que:

$$s(\rho) = \frac{|\nabla\rho|}{2(3\pi^2)^{\frac{1}{3}}\rho^{\frac{4}{3}}} \quad (\text{III.31})$$

Deux situations se présentent:

- $s(\rho) \rightarrow \infty$  pour lequel  $\rho$  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  $\rho$ , c'est à dire que même pour des valeurs élevées de  $\rho$ , 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) [137].

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

$$\nabla^2\rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (\text{III.32})$$

$\lambda_2$  caractérise la variation de la densité dans un plan perpendiculaire à l'axe internucléaire et elle peut être positive ou négative, c'est cette grandeur qui est utilisée dans la méthode NCI. Les types d'interaction peuvent être mieux compris par les valeurs de  $\rho$  ainsi que le signe de  $\lambda_2$ , on distingue trois types d'interactions NCI [138]

#### III.11.6.1 Interactions fortes stabilisantes:

La nature de ce type de force peut être identifiée par le signe négatif de ( $\lambda_2 < 0$ ) et des valeurs de densité légèrement supérieures (c'est-à-dire  $0,005 < \rho < 0,05$  au). Cette interaction à effet attractif est généralement engendrée entre les groupements donneurs et accepteurs à l'intérieur du système, elle est bi-centrique, et hautement localisée. Ce type de contribution est appelée aussi liaison hydrogène [139].

#### III.11.6.2 Interactions forte déstabilisantes:

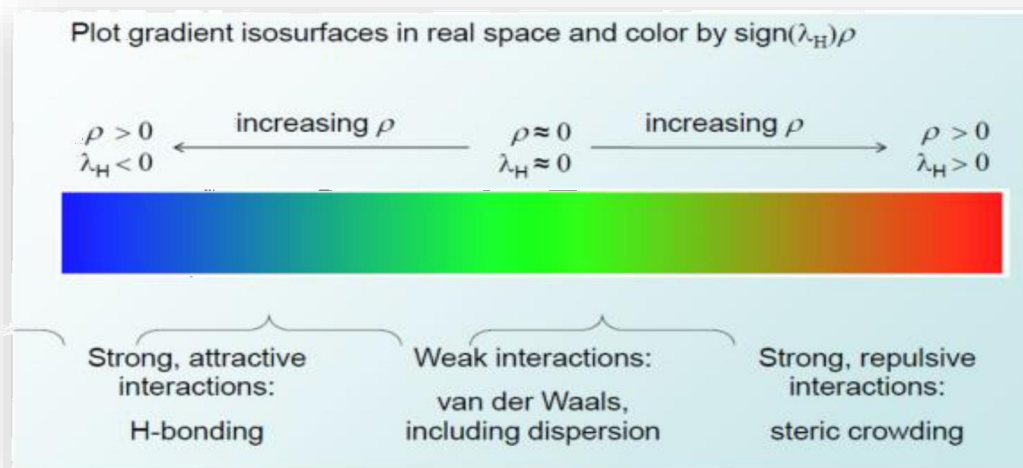
L'identification de cette force est définie par ( $\lambda_2 > 0$ ) et comme les interactions sur-cité correspondent à des valeurs de densité légèrement supérieures (c'est-à-dire  $0,005 < \rho < 0,05$  au), ce sont des interactions de répulsion stérique due à une somme de contributions d'atomes proches et multicentriques [138-139].

#### III.11.6.3 Interactions faibles ou de Van der Waals:

Les interactions de Van Der Waals sont considérées comme un facteur important qui contribue d'une façon significative à l'énergie totale du système. Elles correspondent à des valeurs négligeables de ( $\lambda_2 \sim 0$ ) et ne sont identifiées que par la faible valeur de  $\rho$  (c'est-à-dire,  $\rho < 0,005$  au) [138-139].

#### III.11.6.4 Visualisation des interactions non covalentes

L'analyse NCI est essentiellement graphique, elle permet la visualisation des interactions au moyen d'une échelle de couleur uniforme quel que soit le code utilisé. Ainsi, les interactions spécifiques aux liaisons hydrogène sont en bleu, les liaisons de répulsion stérique sont en rouge et les liaisons de Van der Waals sont en vert comme il est montré sur la figure (III.5).



**Figure III.5:** Echelle de couleur pour la représentation des interactions NCI. [137]

### III.11.7 L'analyse de décomposition de l'énergie (EDA)

L'analyse de décomposition en énergie (EDA) est une méthode quantitative puissante permettant de décrire les différents types d'interactions intervenant dans le système [140]. Elle a été formulée par Kitaura et Morokuma puis par Ziegler et Rauk [141-144]. La méthode consiste à décortiquer les interactions qui constituent une liaison chimique entre des fragments d'une molécule. En EDA, l'énergie de liaison totale ( $\Delta E_{\text{bonding}}$ ) est décomposée en quatre termes, énergie électrostatique ( $\Delta E_{\text{electrostatic}}$ ), énergie cinétique ( $\Delta E_{\text{kinetic}}$ ), énergie de Coulomb ( $\Delta E_{\text{coulomb}}$ ) et énergie de dispersion ( $\Delta E_{\text{dispersion}}$ )

$$\Delta E_{\text{bonding}} = \Delta E_{\text{elct}} + \Delta E_{\text{kinetic}} + \Delta E_{\text{coulomb}} + \Delta E_{\text{dispersion}} \quad (\text{III.33})$$

$\Delta E_{\text{elct}}$  : correspond à l'énergie d'interaction entre les différentes distributions de charge non perturbées des fragments.

$\Delta E_{\text{kinetic}}$  : C'est le terme d'énergie cinétique.

$\Delta E_{\text{coulomb}}$  : Contient les contributions énergétique stérique et orbitalaire.

$\Delta E_{\text{dispersion}}$  : Est le terme de dispersion provenant de la correction de Grimme.

### III.11.8 Modélisation de l'effet du solvant

Comme la majorité des réactions chimiques et biologiques ont lieu en solution, il est indispensable d'intégrer les effets dus au solvant.

Tomasi et Persico [145] proposent de diviser les différentes approches de traitement des effets de solvant en quatre catégories : Equation d'état virielle( fonctions de corrélation), Simulation de type Monte Carlo ou de dynamique moléculaire, traitements moléculaires et Traitements de type continuum qu'on se propose dans ce qui suit de discuter puisqu'elle est utilisée dans nos calculs.

La modélisation des interactions électrostatiques dues au solvant remonte aux travaux de Kirkwood [146] et Onsager sur les effets de solvation sur les molécules polaires [147]. Les modèles de type « continuum » proposent toutes sortes de formes de cavité contenant le soluté, le solvant se trouvant en-dehors est traité comme un milieu continu, caractérisé par quelques-unes de ses propriétés comme sa constante diélectrique. Le champ électrique produit par les particules chargées du soluté interagit avec le milieu continu (solvant), produisant une polarisation, ce qui se reflète sur les fonctions d'onde du soluté. A partir de l'équation de Laplace (ou de Poisson), et sous certaines conditions aux limites, plusieurs modèles ont été par la suite proposés [148]. On cite l'approche SCRF(Self-Consistent Reaction Field), le modèle PCM (Polarizable Continuum Model) et le modèle COSMO-PCM (CPCM) utilisé dans nos calculs.

#### III.11.8.1 Solvation implicite - Le modèle COSMO-PCM (CPCM)

Le modèle COSMO-PCM (CPCM) représente une approche basée sur l'implémentation du « Conductorlike Screening Model (COSMO) of solvation » [149]. Dans ce modèle le milieu environnant est décrit par un conducteur et non plus par un milieu diélectrique( $\epsilon = \infty$ )comme est le cas pour les modèle SCRF et PCM, permettant ainsi de fixer les conditions aux limites initiales. Les termes d'énergies calculés en premier lieu pour le conducteur, sont ensuite divisés par un facteur d'échelonnement donné par l'expression:

$$f(\epsilon) = \frac{\epsilon-1}{\epsilon+X} \quad (\text{III.34})$$

Où: X est un facteur de correction empirique (fixé par comparaison avec les valeurs obtenues pour des cas analytiques simples impliquant un milieu diélectrique) et  $\epsilon$  est la constante diélectrique de l'eau ce qui permet de revenir au milieu diélectrique proposé par les méthodes SCRF et PCM.

Cette technique simplifie les calculs d'interactions électrostatiques et les corrections sont effectuées à posteriori pour le comportement diélectrique. Les implémentations actuelles de ce modèle incluent le calcul de multipôle allant jusqu'aux hexadecapôles pour représenter la densité de charge de la molécule de soluté. Cette distribution induit à son tour une distribution de charge à la surface de la cavité et cela est pris en compte dans les cycles de calculs SCF, ce qui permet un traitement auto-cohérent pour les fonctions d'ondes moléculaires et les charges de la surface.

Les erreurs de cavité sont plus faibles dans la méthode CPCM en comparaison avec la méthode PCM, ceci étant dû à l'utilisation des conditions limites exprimées en termes de potentiel électrostatique plutôt qu'en termes de champ électrique.

Cependant le modèle CPCM présente de nombreuses limitations ; l'une des plus importantes étant qu'ils ne permettent pas de tenir compte de l'aspect dynamique des effets entre le soluté et le solvant (liaisons hydrogène, par exemple).

### III.11.8.2 Solvation explicite

Traiter le solvant de manière explicite, c'est-à-dire ajouter les molécules de solvant au système étudié, est très certainement la manière la plus rigoureuse d'appréhender le comportement d'une molécule. Cependant le coût de calcul est extrêmement important, puisqu'il faut tenir compte du calcul de la fonction d'énergie potentielle du soluté et des molécules de solvant. De plus, il est nécessaire d'avoir les paramètres physico-chimiques de la molécule de solvant calculés spécifiquement pour le champ de forces que l'on utilise [150]. Afin d'étudier une molécule en solvant explicite, il est nécessaire de la plonger dans une boîte de solvant. Cette boîte quel que soit sa forme (cube, parallélépipède, octaédrique tronqué) doit avoir une densité très proche de la valeur expérimentale du solvant. Le nombre de molécule de solvant  $N$  est calculé selon la forme de la boîte de solvant, tel que:

$$N = \frac{N_0 \times d \times V}{M} \quad (\text{III.35})$$

Avec:  $N_0$ : Nombre d'Avogadro,  $d$ : densité du solvant,  $V$ : volume de la boîte de solvant et  $M$ : Masse molaire du solvant.

Ainsi pour une boîte de solvant de 50Å d'arrête et une densité égale à 1 de l'eau il faut utiliser 4181 molécules d'eau. En plus pour pouvoir la simuler il faut rajouter les conditions périodiques aux limites [151].

### III.11.9 Théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps(TD-DFT)

La DFT est consacrée essentiellement à l'étude des propriétés indépendante du temps (stationnaire), par contre la théorie TD-DFT [152] traite les propriétés des états d'excitation à partir d'un état de référence stationnaire comme les spectres d'absorption électronique (UV-Visible), les énergies de transition électroniques, propriétés optiques, etc..

La théorie TD-DFT est basée sur le théorème de Runge-Gross [153] et ensuite de son application aux systèmes moléculaires par Van Leeuwen [154].

Le principe repose sur le principe que la réponse de l'état du système perturbé ( $\Psi_{pert}$ ) suite à l'application d'un champ électrique oscillant  $V_{pert}(t)$  est une combinaison linéaire des fonctions d'onde de l'état fondamental ( $\Psi_1$ ) et de l'état électronique excité ( $\Psi_2$ ) ou formulé autrement comme une combinaison linéaire de monoexcitations entre les orbitales (KS) occupées vers les orbitales (KS) virtuelles de l'état fondamental [155].

Le formalisme qui permet d'obtenir les énergies d'excitation verticales est assez complexe, on se limite à présenter son équation sous sa forme finale:

$$a_1(t)V_{pert}(t)\psi_1 + a_2(t)V_{pert}(t)\psi_2 = i\frac{\hbar}{2\pi}\frac{da_1}{dt}\psi_1 + i\frac{\hbar}{2\pi}\frac{da_2}{dt}\psi_2 \quad (11.36)$$

En modélisation moléculaire, la théorie TD-DFT permet de procéder aux calculs des énergies de transfert de charge et l'identification des orbitales HOMO-LUMO responsable de ce transfert ainsi que la visualisation des spectres correspondants. En particulier comme dans notre cas la spectroscopie UV/Vis.

### III.11.10 La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

La spectrophotométrie FTIR est utilisée depuis de nombreuses années pour identifier la formation de complexes d'inclusion CD/invité, en comparant le spectre du complexe à ceux de l'invité et de la CD avant complexation[55].

Généralement, les bandes de CD ne subissent qu'un simple changement suite à la complexation, alors que les bandes correspondant à la partie de l'invité transloquée dans la cavité de la CD seront facilement masquées ou altérées par celles du spectre de la CD [156]. Ces modifications sont indicatives de l'inclusion et sont dues à la perte de la vibration et de la transition de l'invité à cause du changement de son environnement et de ses interactions avec la CD. Aussi, la disparition ainsi que la modification de l'intensité ou le déplacement des bandes caractéristiques indiquent que ces derniers sont bien inclus à l'intérieur de la cavité de la CD [157].



## *Chapitre IV*

### *Résultats et discussions*

## IV. 1 Introduction

Le complexe sujet à notre recherche de thèse a été tiré d'une étude expérimentale réalisée par Maria Florenzia Mazzobre et al [6] ainsi que par Makson G.B. Oliveira et al [158] qui concerne des analyses de solubilité de phase du complexe  $\alpha$ -terpinéol/ $\beta$ -Cyclodextrine ainsi que des analyses par FTIR. L'étude de solubilité de phase a mis en évidence la formation d'un complexe avec une stœchiométrie 1:1. Ce processus s'est révélé exothermique et favorablement énergétique. Les données sur l'adsorption d'eau et les valeurs de transition vitreuse obtenues ont révélé que la stabilité du complexe implique le déplacement de molécules d'eau de la cavité de la  $\beta$ -CD par la molécule incluse [6].

Néanmoins les paramètres thermodynamiques obtenus dans les systèmes aqueux ne suffisent pas pour décrire la stabilité du complexe [6] et ne peuvent pas expliquer l'origine des différentes interactions mutuelles mises en jeu lors de la formation du complexe  $\alpha$ -Terpinéol/ $\beta$ -CD et aussi aucune information sur la structure du complexe d'inclusion est fournie.

Afin d'apporter notre contribution conjointement avec l'expérience, nous nous sommes proposés d'effectuer une étude théorique complète du complexe  $\alpha$ -Terpinéol / $\beta$ -CD en phase gazeuse et en phase solvatée en l'occurrence dans l'eau en adoptant une méthodologie de travail qui consiste à utiliser plusieurs méthodes de calcul de la chimie quantique; semi-empirique; PM3 ainsi que la théorie de la fonctionnelle de densité ; DFT en utilisant une gamme de fonctionnelles: B3LYP, CAM-B3LYP, PPEPBE, MPW1PW, WB97-XD et m06-2X.

L'objectif de cette étude est de fournir par la modélisation moléculaire utilisant comme base la chimie quantique des informations structurales que l'expérience ne peut pas élucider. Pour cela nous avons étudié le complexe  $\alpha$ -Terpinéol@ $\beta$ -CD énergétiquement, ainsi nous avons déterminé les différents paramètres structuraux et électroniques surtout sa géométrie et les différentes interactions contribuant à la stabilisation de ce complexe.

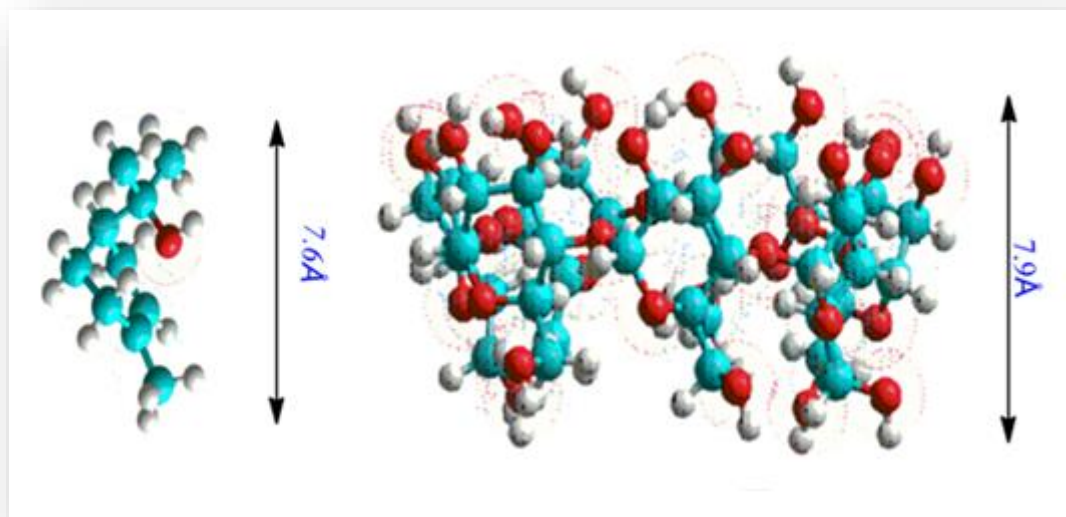
## IV.2 Construction et optimisation des molécules de départ

La structure initiale de la molécule invitée du  $\alpha$ -Terpinéol a été construite en utilisant l'interface graphique du logiciel Hyperchem [159]. Le programme assigne des données standards à la structure dessinée (angle, longueur,...) et la transforme en une molécule à trois

dimensions, ensuite elle a été optimisée en utilisant la méthode semi-empirique PM3 (figure IV.1).

Quant à la structure de la  $\beta$ -Cyclodextrine, elle a été extraite du logiciel ChemBio3D Ultra (version 6, Cambridge Software), en se basant sur les différentes données cristallographiques fournies par ses auteurs. Cette structure a subi une optimisation géométrique en utilisant la méthode semi-empirique PM3. Les calculs ont été effectués avec le logiciel Gaussian 09W [160] et GaussView[161].

Le facteur essentiel dans la formation d'un complexe est la taille de l'invité. Cette dernière ne doit pas être trop petite, car les forces intermoléculaires ne se formeront pas si les distances entre l'invité et l'intérieur de la molécule de la  $\beta$ -cyclodextrine sont trop grandes. D'autre part, si l'invité est d'une taille trop grande, la formation du complexe ne peut pas avoir lieu en raison de l'encombrement stérique. Il faut également considérer qu'il est possible que seules des parties de la molécule invitée soient incluses dans la cavité de l'hôte. Aussi, La taille de la cavité de l'hôte par rapport à la taille de l'invité est également un facteur critique dans la formation du complexe.



**Figure IV.1** Structures géométriques de la  $\beta$ -CD et du  $\alpha$ -Terpinéol optimisées par la méthode PM3.

La distance linéaire du  $\alpha$ -Terpinéol optimisé par la méthode PM3, est d'environ 7,68 Å. (Figure IV.1) en comparaison avec la hauteur de la  $\beta$ -CD (environ 7,9 Å), la complexation du  $\alpha$ -Terpinéol devrait avoir lieu à l'intérieur de la cavité de la  $\beta$ -CD.

### IV.3 Méthodologie de l'inclusion

Le processus de l'inclusion adopté dans notre travail a été décrit dans les travaux de Liu et al [162] dans lesquels les oxygènes glycosidiques de la molécule hôte ( $\beta$ -CD) sont placés dans le plan XY, et leur centre est défini comme le centre d'origine des coordonnées du système total.

La procédure de l'inclusion est exécuté en maintenant fixe les coordonnées de la  $\beta$ -CD et en déplaçant la molécule invitée placée sur l'axe (OZ) par translation. Les différentes positions relatives entre le  $\alpha$ -Terpinéol et la  $\beta$ -CD sont mesurées par rapport à la distance entre l'atome de référence (**C153**) qui est le centre de masse du  $\alpha$ -Terpinéol et l'origine des coordonnées du plan XY de la  $\beta$ -CD. Nous avons suivi l'inclusion de l'  $\alpha$ -terpinéol selon l'ouverture large de la  $\beta$ -CD. Le schéma de principe de l'inclusion est représenté sur la figure (IV.2).

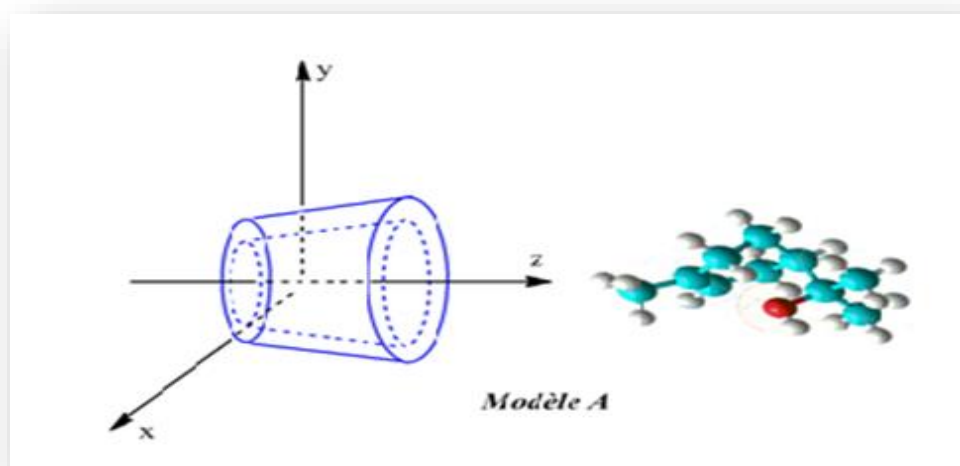
Deux orientations de la molécule invité sont retenues pour l'introduire dans la cavité de la  $\beta$ -CD selon sa face secondaire:

- Le groupe méthyle est orienté vers le centre de masse de la  $\beta$ -CD, appelé modèle A.
- Le groupe OH est orienté vers le centre de masse de la  $\beta$ -CD, appelé modèle B.

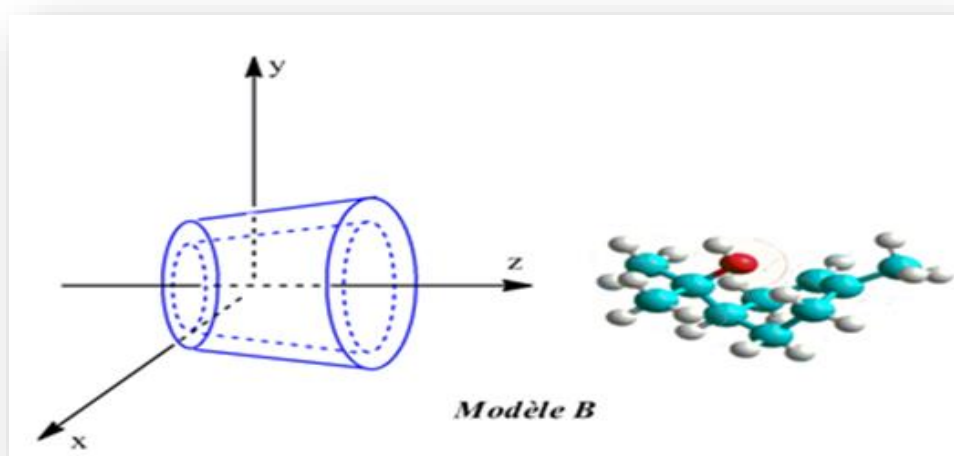
Ensuite, l'invité a été déplacé vers la cavité de la  $\beta$ -CD le long de l'axe Z de -8 à +8 Å avec un pas de 1 Å. Les structures générées à chaque étape ont été optimisées sans contrainte en utilisant la méthode PM3. Une fois que les minimums d'énergie préliminaires pour les deux modèles ont été déterminés, le système a été ré-optimisé avec les fonctionnelles DFT: (PBEPBE/6-311G(d, p), MPW1PW91/6-311 G (d, p), B3LYP / 6-311G (d, p), CAM / B3LYP / 6-311G (d, p), M06-2X / 6-311G (d, p) et  $\omega$ B97X-D / 6-311G (d, p).

Pour confirmer que les structures optimisées par les différentes méthodes sont des minimums globaux, un calcul du spectre infrarouge de chaque modèle a été effectué avec l'absence des fréquences imaginaires (voir Annexe).

Dans ce chapitre nous considérons uniquement les résultats des calculs M06-2X / 6-311G (d, p) et  $\omega$ B97X-D / 6-311G (d, p).



Orientation du modèle A



Orientation du modèle B

**Figure IV.2** : Orientations adoptées dans le processus de l'inclusion du  $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD selon les deux modèles A et B.

## IV. 4 Méthodologie de calcul des composants énergétiques

La variation de l'énergie sur l'ensemble des positions étudiées de notre système permet de mesurer la force motrice vers la complexation. La première partie de ce travail est focalisé sur la localisation du minimum global le long de l'axe OZ pour le modèle A et le modèle B en utilisant la méthode semi-empirique PM3.

Afin de quantifier les interactions entre l'hôte et l'invitée dans les complexes optimisés nous avons procédé aux calculs des énergies de complexation, d'interaction et de déformation de l'hôte et de l'invitée, en utilisant les équations suivantes:

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}}^{\text{opt}} - (E_{\text{hôte,libre}}^{\text{opt}} + E_{\text{invitée,libre}}^{\text{opt}}) \quad (\text{IV.1})$$

Où ;  $E_{\text{complexe}}^{\text{opt}}$ ,  $E_{\text{hôte,libre}}^{\text{opt}}$ ,  $E_{\text{invitée,libre}}^{\text{opt}}$  représentent respectivement l'énergie du complexe optimisé, les énergies de l'hôte ( $\beta$ -CD) et de l'invitée ( $\alpha$ -Terpinéol) optimisées avant complexation.

L'énergie de déformation pour chaque composant (la molécule hôte ou la molécule invitée) tout au long de la formation du complexe, est définie comme la différence entre l'énergie de l'hôte ou de l'invitée dans le complexe et son énergie d'optimisation libre [163].

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

$$E_{\text{déformation(hôte)}} = E[\text{hôte}]_{\text{sp}}^{\text{opt}} - E[\text{hôte}]^{\text{opt}} \quad (\text{IV.3})$$

Avec:  $E[\text{invitée}]_{\text{sp}}^{\text{opt}}$ ,  $E[\text{hôte}]_{\text{sp}}^{\text{opt}}$  sont les énergies de l'invitée et de l'hôte dans le complexe. Tandis que  $E[\text{invitée}]^{\text{opt}}$ ,  $E[\text{hôte}]^{\text{opt}}$  sont les énergies de l'invitée et de l'hôte optimisées.

L'énergie d'interaction est définie comme la différence d'énergie du complexe et l'énergie des géométries optimisées des composants individuels pris du complexe.

$$E_{\text{interaction}} = E_{\text{complexe}}^{\text{opt}} - (E_{\text{h,cplx}}^{\text{sp}} + E_{\text{i,cplx}}^{\text{sp}}) \quad (\text{IV.4})$$

## IV.5 Localisation du minimum global

Le processus de l'inclusion est l'étape cruciale pour la localisation du minimum global. A cet effet nous avons utilisé la méthode semi-empirique PM3 [103] qui est un outil puissant dans la recherche conformationnelle des complexes d'inclusion des Cyclodextrines. Cette méthode a montré une grande efficacité dans la modélisation des grands systèmes moléculaires.

La figure IV.3 correspond à la courbe représentant l'évolution des énergies de complexation lors du processus d'inclusion du  $\alpha$ -Terpinéol dans la  $\beta$ -Cyclodextrine à différentes valeurs de Z pour les deux modèles A et B.

Nous remarquons que toutes les valeurs énergétiques  $\Delta E$  sont négatives ce qui prouve que l'inclusion du  $\alpha$ -Terpinéol dans la  $\beta$ -Cyclodextrine est thermodynamiquement favorable avec l'augmentation des interactions entre les deux molécules.

Pour le modèle A et au début de l'inclusion, la courbe présente un palier énergétique presque horizontal à ( $Z=-8\text{\AA}$ ,  $-7\text{\AA}$ ,  $-6\text{\AA}$ ), avec des énergies respectives égales à  $-8,37$  Kcal/mol,  $-8,04$  Kcal/mol,  $-8,01$  Kcal/mol), puis à  $Z=-5\text{\AA}$  on enregistre l'énergie la plus basse qui correspond à  $Z = -5\text{\AA}$  avec une énergie égale à  $-15,77$  Kcal/mol; c'est le minimum global. Ensuite tout en s'approchant du centre de la  $\beta$ -CD l'énergie augmente à une valeur  $-7,39$  Kcal/mol après être passé par un minimum local à ( $Z=-2\text{\AA}$ ,  $\Delta E=-14,49$  Kcal/mol), pour l'intervalle de  $Z= 1\text{\AA}$  à  $Z = 8\text{\AA}$ , la courbe présente trois minimas locaux jusqu'à la fin du processus de l'inclusion.

En ce qui concerne, le modèle B, à  $Z= -8\text{\AA}$ , l'énergie de complexation est égale à  $-6,69$  Kcal/mol, puis un minimum global égale à  $-13,48$  Kcal/mol est localisé à  $Z=-7\text{\AA}$ . A  $Z= 2\text{\AA}$  le complexe présente un autre minimum important égale à  $-13,24$  Kcal/mol. Mais vu l'espacement significative de la molécule invitée à  $Z=-7\text{\AA}$  du centre de la  $\beta$ -CD et vu le petit écart énergétique ( $\Delta E=-0,24$  Kcal/mol) par rapport aux deux positions précitées, nous avons retenu le complexe à ( $Z=2\text{\AA}$ ,  $\Delta E= -13,24$  Kcal/mol) comme le modèle B, car à cet abscisse les interactions entre les deux partenaires seraient plus importantes. Aussi à  $Z= 4\text{\AA}$  un comportement singulier apparaît: l'énergie de complexation est égale à  $-0,33\text{\AA}$ ; le complexe frôle l'instabilité. Au-delà de ce point la courbe présente deux minimas locaux à  $Z= 5\text{\AA}$ ,  $\Delta E= -6,22$  Kcal/mol et à  $Z= 7\text{\AA}$ ,  $\Delta E = -8,17$  Kcal/mol. A la fin de l'inclusion à  $Z=8\text{\AA}$  l'énergie augmente à une valeur égale à  $-2,42$  Kcal/mol.

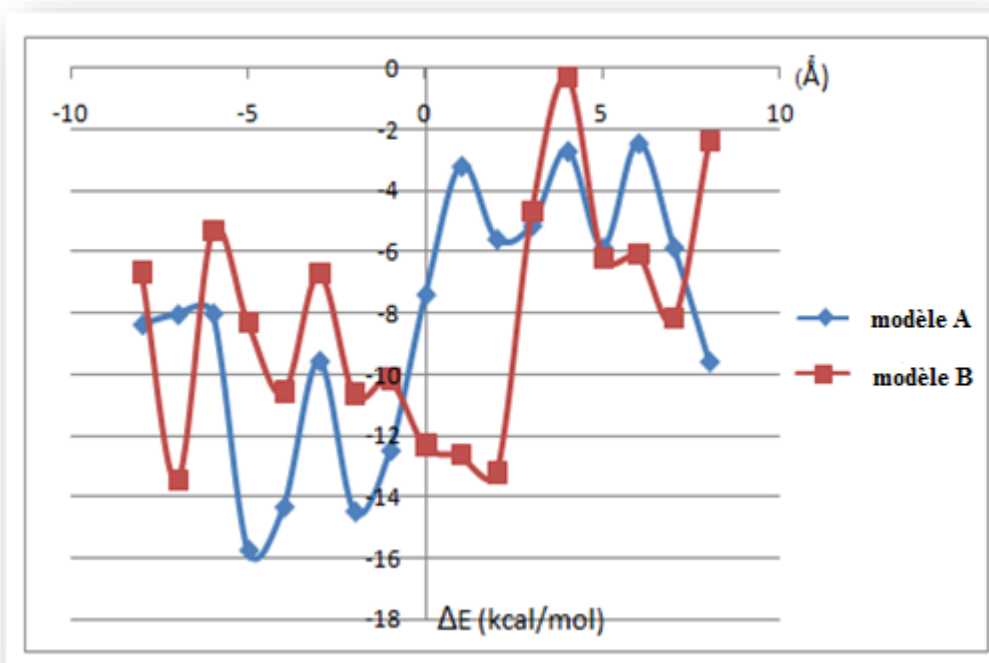
La différence énergétique entre les deux modèles aux minimums globaux à  $Z=-2\text{\AA}$  et  $Z= 5\text{\AA}$  est égale à  $\Delta E= -2,53$  Kcal/mol en faveur du modèle A.

Aussi, à partir de la figure IV.4 représentant les structures géométriques du complexe  $\alpha$ -Terpinéol@ $\beta$ -CD obtenues par PM3 pour le modèle A ( $Z= -5\text{\AA}$ ) et le modèle B ( $Z= 2\text{\AA}$ ) on tire les observations suivantes: le modèle B est le plus incrusté dans la cavité de la  $\beta$ -CD que le modèle A.

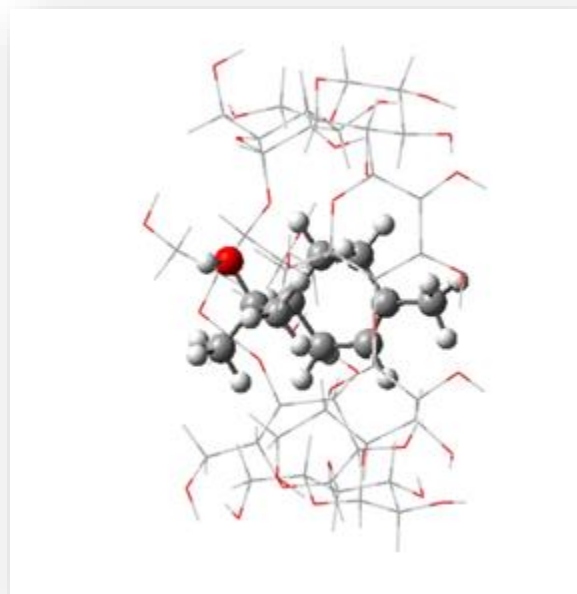
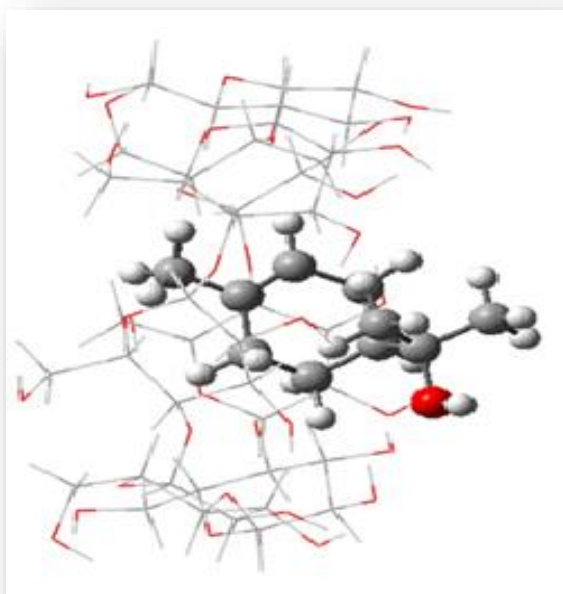
Pour le modèle A, le groupe CH<sub>3</sub> est bien inclus dans la cavité de la β-CD, il est dirigé vers les groupes hydroxyles secondaires de côté de l'entrée étroite de la β-CD, en plus le groupe OH du α-Terpinéol semble être retenu par les hydrogènes du portail primaire de l'hôte.

Pour le modèle B, le cycle à caractère hydrophobe de l'invité est proche de l'intérieur de la cavité de la β-CD, ce qui permettrait aux hydrogènes H-3 et H-5 de l'hôte d'établir des interactions hydrophobes avec celui-ci. Le groupe OH du α-Terpinéol pointe vers les hydroxyles de la face secondaire ce qui favoriserait la formation de liaisons physiques.





**Figure IV.3 :** Evolution des énergies de complexation du  $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD en fonction des positions Z.



**Figure IV.4:** Structures géométriques du complexe  $\alpha$ -Terpinéol@ $\beta$ -CD obtenues par PM3: (a) modèle A ( $Z = -5 \text{ \AA}$ ), (b) modèle B ( $Z = 2 \text{ \AA}$ ).

## IV.6 Paramètres énergétiques avec la théorie de la DFT

### V.6.1 Analyse des différents composants énergétiques

Les énergies de complexation, déformation et interaction sont des mesures de stabilité du complexe d'inclusion. Ces derniers sont calculées pour le complexe  $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD pour les modèles A et B dans le vide et dans l'eau, les résultats obtenus sont récapitulés dans les tableaux IV.1 et IV.2.

Les énergies de complexation dans le vide ont été trouvées égales à -25,21 kcal / mol pour le modèle A et à -23,46 kcal/mol pour le modèle B avec le calcul m06-2X / 6-311G (d, p) et pour  $\omega$ B97X-D / 6-311G (d, p), ils sont de -35,48 et -35,40 kcal / mol pour les modèles A et B; correspondant à une différence entre les deux modèles égale à 1,75 et 0,08 kcal/mol pour les calculs M06-2X / 6-311G (d, p) et  $\omega$ B97X-D / 6-311G (d, p) respectivement. Généralement, le complexe avec une énergie de complexation plus négative est considéré comme le plus favorable, c'est-à-dire il s'agit du modèle A.

Il est bien connu qu'en général la formation des complexes d'inclusion impliquant la  $\beta$ -CD a lieu en solution aqueuse; le comportement de la  $\beta$ -CD et  $\alpha$ -Terpinéol en solution semble donc être plus important que celui dans le vide. Pour cela, nous avons effectué des calculs dans l'eau afin d'examiner l'influence de l'effet de solvation sur les énergies de complexation, de déformation et d'interaction.

Les résultats des calculs énumérés dans le tableau IV.2 confirment ceux obtenus dans le vide et la différence des énergies de complexation en eau pour les calculs M06-2X / 6-311G (d, p) et  $\omega$ B97X-D / 6-311G (d, p) entre les deux modèles est de 3,37 et 1,08 kcal / mol respectivement en faveur du modèle A.

De plus, l'énergie d'interaction est un paramètre important mesurant la stabilité du complexe d'inclusion puisqu'elle compense la perte en énergie lors de la déformation des deux molécules. A partir des tableaux sur-indiqués il s'avère que l'énergie d'interaction est plus négatif pour le modèle A dans le vide pour les deux méthodes de calculs. Par contre dans l'eau, l'énergie d'interaction est plus négatif pour le modèle B Selon le calcul  $\omega$ B97X-D / 6-311G (d, p), ainsi le modèle B montre une interaction plus forte dans l'eau.

Les énergies de déformation calculées, reportées dans les tableaux IV.1 et IV.2 indiquent que la déformation de l'hôte est supérieure à celle de l'invité dans les deux modèles et ceci le vide et dans l'eau, ce qui permettrait à la molécule invitée de s'adapter facilement dans la cavité de la molécule hôte. Ainsi les hydroxyles primaires de la  $\beta$ -Cyclodextrine qui

sont flexibles sont responsables de ces modifications par contre le  $\alpha$ -Terpinéol est plus rigide à cause de la double liaison dans son cycle terpénique.

A partir de ces résultats il semblerait que l'énergie de déformation de la  $\beta$ -CD et du  $\alpha$ -Terpinéol sont des facteurs déterminants conduisant à la formation du complexe d'inclusion  $\alpha$ -Terpinéol @  $\beta$ -CD.

#### IV.6.2 Analyse des énergies des orbitales frontières HOMO-LUMO

Les énergies des orbitales de la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) et la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (LUMO) sont des paramètres très importants dans la chimie quantique. La différence entre les énergies des orbitales frontières  $\Delta E(\text{HOMO-LUMO})$  sont des facteurs importants caractérisant la réactivité chimique et la stabilité cinétique de la molécule. Une molécule avec une petite différence  $\Delta E(\text{HOMO-LUMO})$  est plus polarisable et est généralement associée à une réactivité chimique élevée avec une faible stabilité cinétique, elle est appelée molécule molle. Par contre un écart énergétique plus important  $\Delta E(\text{HOMO-LUMO})$  est considéré comme une indication de la grande stabilité de la molécule. Comme on peut le voir clairement d'après les tableaux IV.1 et IV.2 les écarts énergétiques  $\Delta E(\text{HOMO-LUMO})$  des molécules libres sont plus importants par rapport aux écarts énergétiques après encapsulation, ce qui indique que le complexe formé est plus stable. En plus, les valeurs de écarts énergétiques  $\Delta E(\text{HOMO-LUMO})$  sont en bon accord avec les énergies de complexation et d'interaction, ce qui donne que le modèle A est le modèle le plus stable.

#### IV.6.3 Analyse des descripteurs de réactivité globaux

Les indices de réactivité globaux tels que le potentiel électronique ( $\mu$ ), la dureté ( $\eta$ ) et l'indice d'électrophilicité global ( $\omega$ ) ont été calculés à l'aide des équations suivantes:

$$\mu = \frac{1}{2}(E_{HOMO} - E_{LUMO}) \quad (\text{IV.5})$$

$$\eta = -\frac{1}{2}(E_{HOMO} - E_{LUMO}) \quad (\text{IV.6})$$

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

Les tableaux IV.1 et IV.2 indiquent que toutes les valeurs du potentiel chimique ( $\mu$ ) du complexe d'inclusion  $\alpha$ -Terp @  $\beta$ -CD sont négatives pour les modèles A et B dans le vide et

dans l'eau. Cela indique que le processus d'inclusion du  $\alpha$ -Terpinéol dans la cavité de la  $\beta$ -CD est un processus spontané.

Aussi la stabilité d'une molécule est liée à sa dureté chimique ( $\eta$ ). Pour notre complexe et pour les deux modèles A et B elle est d'environ 4 et 5 eV pour les calculs m06-2X / 6-311G (d, p) et  $\omega$ B97-XD/6-311G(d, p) respectivement dans le vide et dans l'eau. Ainsi la dureté chimique du complexe est relativement inférieure aux molécules avant inclusion. L'indice global d'électrophilicité ( $\omega$ ) est un indice important; des valeurs élevées caractérisent la plupart des systèmes électrophiles. Le modèle A ( $\eta = 1,41$  eV dans l'eau) est donc plus électrophile que le modèle B ( $\eta = 1,35$  eV dans l'eau).

#### IV.6.4 Analyse du moment dipolaire

Une autre propriété importante mesurant l'asymétrie dans la distribution de la charge électronique dans la molécule est le moment dipolaire qui est également utilisé pour étudier les interactions intermoléculaires dans les complexes d'inclusion impliquant des interactions dipôle-dipôle de type non covalent [164].

D'après les tableaux IV.1 et IV.2 on note que les valeurs des moments dipolaires des molécules libres,  $\alpha$ -Terpinéol et  $\beta$ -Cyclodextrine augmentent après complexation ce qui est une indication de l'augmentation de la polarité. Ainsi pour les modèles A et B sont respectivement de 6,44 Debye et 5,81 Debye pour le calcul m06-2X / 6-311G (d, p) et de 6,31 Debye et 5,93 Debye pour le calcul WB97-XD/6-311G(d, p) dans le vide.

Dans l'eau, les valeurs des moments dipolaires sont augmentées. Ainsi, au niveau théorique m06-2X/6-311G (d, p) pour les modèles A et B sont respectivement: 8,94 Debye et 7,23 Debye. Pour le niveau théorique WB97-XD/6-311G(d, p) les moments dipolaires sont égales à 8,68 Debye pour le modèle A et 6,50 Debye pour le modèle B, ce qui est une indication de l'augmentation de la solubilité apparente dans le complexe.

**Tableau IV.1** : Différents composants énergétiques des modèles A, B,  $\alpha$ -Terpinéol,  $\beta$ -CD dans le vide.

|   | $\alpha$ -Terpinéol |                              | $\beta$ -CD         |                              | Modèle A            |                              | Modèle B            |                              |
|---|---------------------|------------------------------|---------------------|------------------------------|---------------------|------------------------------|---------------------|------------------------------|
| Méthodes de calculs                         | M06-2X/6-311G(d, p) | $\omega$ B97-XD/6-311G(d, p) | M06-2X/6-311G(d, p) | $\omega$ B97-XD/6-311G(d, p) | M06-2X/6-311G(d, p) | $\omega$ B97-XD/6-311G(d, p) | M06-2X/6-311G(d, p) | $\omega$ B97-XD/6-311G(d, p) |
| E [Kcal/mol]                                | -293061,77          | -293110,96                   | -2682590,26         | -2682766,67                  | -2975677,24         | -2975913,11                  | -2975675,49         | -2975913,035                 |
| $\Delta E_{\text{complexation}}$ [Kcal/mol] |                     |                              |                     |                              | -25,21              | <b><u>-35,48</u></b>         | -23,46              | <b><u>-35,40</u></b>         |
| $\Delta E_{\text{interaction}}$ [kcal/mol]  |                     |                              |                     |                              | -33,47              | <b><u>-41,72</u></b>         | -30,26              | <b><u>-41,40</u></b>         |
| DEF( $\alpha$ -Terp) [Kcal/mol]             |                     |                              |                     |                              | <b><u>2,37</u></b>  | 1,86                         | <b><u>1,76</u></b>  | 1,46                         |
| DEF( $\beta$ -CD) [Kcal/mol]                |                     |                              |                     |                              | <b><u>5,89</u></b>  | 4,06                         | <b><u>5,04</u></b>  | 4,85                         |
| E(HOMO) [eV]                                | -7,73               | -8,35                        | -9,04               | -9,46                        | -7,88               | -8,48                        | -7,85               | -8,47                        |
| E(LUMO) [eV]                                | 1,57                | 2,64                         | 1,18                | 2,44                         | 0,70                | 2,02                         | 0,80                | 2,06                         |
| $\Delta E(\text{HOMO-LUMO})$ [eV]           | -9,30               | <b><u>-10,99</u></b>         | -10,22              | <b><u>-11,90</u></b>         | -8,58               | <b><u>-10,50</u></b>         | -8,65               | <b><u>-10,53</u></b>         |
| $\mu$ (eV)                                  | -3,07               | -2,86                        | -3,93               | -3,51                        | <b><u>-3,59</u></b> | -3,23                        | <b><u>-3,53</u></b> | -3,21                        |
| $\eta$ (eV)                                 | 4,65                | 5,49                         | 5,11                | 5,95                         | 4,29                | <b><u>5,25</u></b>           | 4,33                | <b><u>5,27</u></b>           |
| $\omega$ (eV)                               | 1,017               | 0,744                        | 1,51                | 1,03                         | <b><u>1,50</u></b>  | 0,99                         | <b><u>1,44</u></b>  | 0,98                         |
| D (Debye)                                   | 1,25                | 1,24                         | 1,69                | 2,39                         | <b><u>6,44</u></b>  | 6,31                         | 5,81                | <b><u>5,93</u></b>           |

**Tableau IV.2 :** Différents composants énergétiques des modèles A, B,  $\alpha$ -Terpinéol,  $\beta$ -CD dans l'eau.

|   | $\alpha$ -Terpinéol |                              | $\beta$ -CD         |                              | Modèle A            |                              | Modèle B            |                              |
|---|---------------------|------------------------------|---------------------|------------------------------|---------------------|------------------------------|---------------------|------------------------------|
| Méthodes de Calcules                        | M06-2X/6-311G(d, p) | $\omega$ B97-XD/6-311G(d, p) | M06-2X/6-311G(d, p) | $\omega$ B97-XD/6-311G(d, p) | M06-2X/6-311G(d, p) | $\omega$ B97-XD/6-311G(d, p) | M06-2X/6-311G(d, p) | $\omega$ B97-XD/6-311G(d, p) |
| E [Kcal/mol]                                | -293064,90          | -293114,06                   | -2682624,62         | -2682800,74                  | -2975710,35         | -2975945,60                  | -2975706,98         | -2975944,52                  |
| $\Delta E_{\text{complexation}}$ [Kcal/mol] |                     |                              |                     |                              | -20,82              | <b><u>-30,79</u></b>         | -17,45              | -29,71                       |
| $\Delta E_{\text{interaction}}$ [Kcal/mol]  |                     |                              |                     |                              | -29,48              | <b><u>-37,48</u></b>         | -26,65              | <b><u>-38,57</u></b>         |
| DEF( $\alpha$ -Terp) [Kcal/mol]             |                     |                              |                     |                              | <b><u>1,81</u></b>  | 1,33                         | <b><u>1,85</u></b>  | 1,63                         |
| DEF( $\beta$ -CD) [Kcal/mol]                |                     |                              |                     |                              | <b><u>6,85</u></b>  | 5,35                         | <b><u>7,39</u></b>  | 7,23                         |
| E(HOMO) [eV]                                | -7,81               | -8,44                        | -9,04               | -9,46                        | -7,81               | -8,40                        | -7,82               | -8,45                        |
| E(LUMO) [eV]                                | 1,58                | 2,59                         | 1,44                | 2,72                         | 0,84                | 2,19                         | 0,95                | 2,20                         |
| $\Delta E(\text{HOMO-LUMO})$ [eV]           | -9,39               | -11,03                       | -10,48              | -12,18                       | -8,65               | <b><u>-10,59</u></b>         | -8,77               | <b><u>-10,65</u></b>         |
| $\mu$ [eV]                                  | -3,11               | -2,92                        | -3,79               | -3,36                        | <b><u>-3,49</u></b> | -3,11                        | <b><u>-3,44</u></b> | -3,13                        |
| $\eta$ [eV]                                 | 4,69                | 5,51                         | 5,24                | 6,09                         | 4,33                | <b><u>5,29</u></b>           | 4,39                | <b><u>5,33</u></b>           |
| $\omega$ [eV]                               | 1,03                | 0,77                         | 1,37                | 0,93                         | <b><u>1,41</u></b>  | 0,91                         | <b><u>1,35</u></b>  | 0,92                         |
| D (Debye)                                   | 1,73                | 1,71                         | 2,48                | 3,62                         | <b><u>8,94</u></b>  | 8,68                         | <b><u>7,23</u></b>  | 6,50                         |

### IV.6.5 Analyse de décomposition de l'énergie

L'analyse de décomposition d'énergie (EDA) est une méthode puissante pour décortiquer les interactions qui constituent une liaison chimique entre des fragments d'une molécule [165]. En EDA, l'énergie de liaison totale ( $\Delta E_{\text{bonding}}$ ) est décomposée en quatre termes, énergie électrostatique ( $\Delta E_{\text{electrostatic}}$ ), énergie cinétique ( $\Delta E_{\text{kinetic}}$ ), énergie de Coulomb ( $\Delta E_{\text{coulomb}}$ ) et énergie de dispersion ( $\Delta E_{\text{dispersion}}$ ).

Pour effectuer une analyse EDA, la molécule  $\alpha$ -Terpinéol est considérée comme un fragment et la  $\beta$ -CD comme l'autre fragment. Les analyses EDA ont été obtenues sur des géométries optimisées dans le vide et dans l'eau par calcul M06-2X / 6-311G (d, p).

Les analyses de l'EDA présentées dans le tableau IV.3 indiquent que l'énergie totale de recouvrement est négative pour tous les deux modèles avec une préférence pour le modèle A et une amélioration de la stabilité du modèle B dans l'eau. Les contributions majeures à cette énergie de recouvrement totale sont les énergies de dispersion et les énergies électrostatiques.

**Tableau IV.3 :** Contributions énergétiques par analyse de décomposition de l'énergie (EDA).

| E [Kcal/mol]   | Modèle A     | Modèle B  | Modèle A   | Modèle B  |
|--|--------------|-----------|------------|-----------|
|  | Dans le vide |           | Dans l'eau |           |
| <b>Energie Electrostatique</b>                           | -18511,49    | -18541,73 | -18510,29  | -18519,30 |
| <b>Energie cinétique</b>                                 | 16846,00     | 16843,33  | 16841,48   | 16833,22  |
| <b>Energie de Coulomb (stérique+orbital interaction)</b> | 1189,73      | 1272,39   | 1191,81    | 1235,02   |
| <b>Energie de Dispersion</b>                             | -23812,99    | -23807,68 | -23811,90  | -23794,41 |
| <b>Energie Totale (bonding energy)</b>                   | -24288,75    | -24233,69 | -24288,90  | -24245,48 |

## IV.7 Structures des complexes optimisées

Les structures favorables optimisées avec les méthodes M06-2X/6-311G (d, p) et  $\omega$ B97X-D/6-311G (d, p) pour les deux modèles A et B dans le vide et dans l'eau sont illustrées dans les Figures IV.5 et IV.6.

L'inspection visuelle du modèle A dans le vide et dans l'eau a montré qu'il s'agit d'une inclusion partielle, alors que le modèle B est complètement inclus dans la cavité de l'hôte.

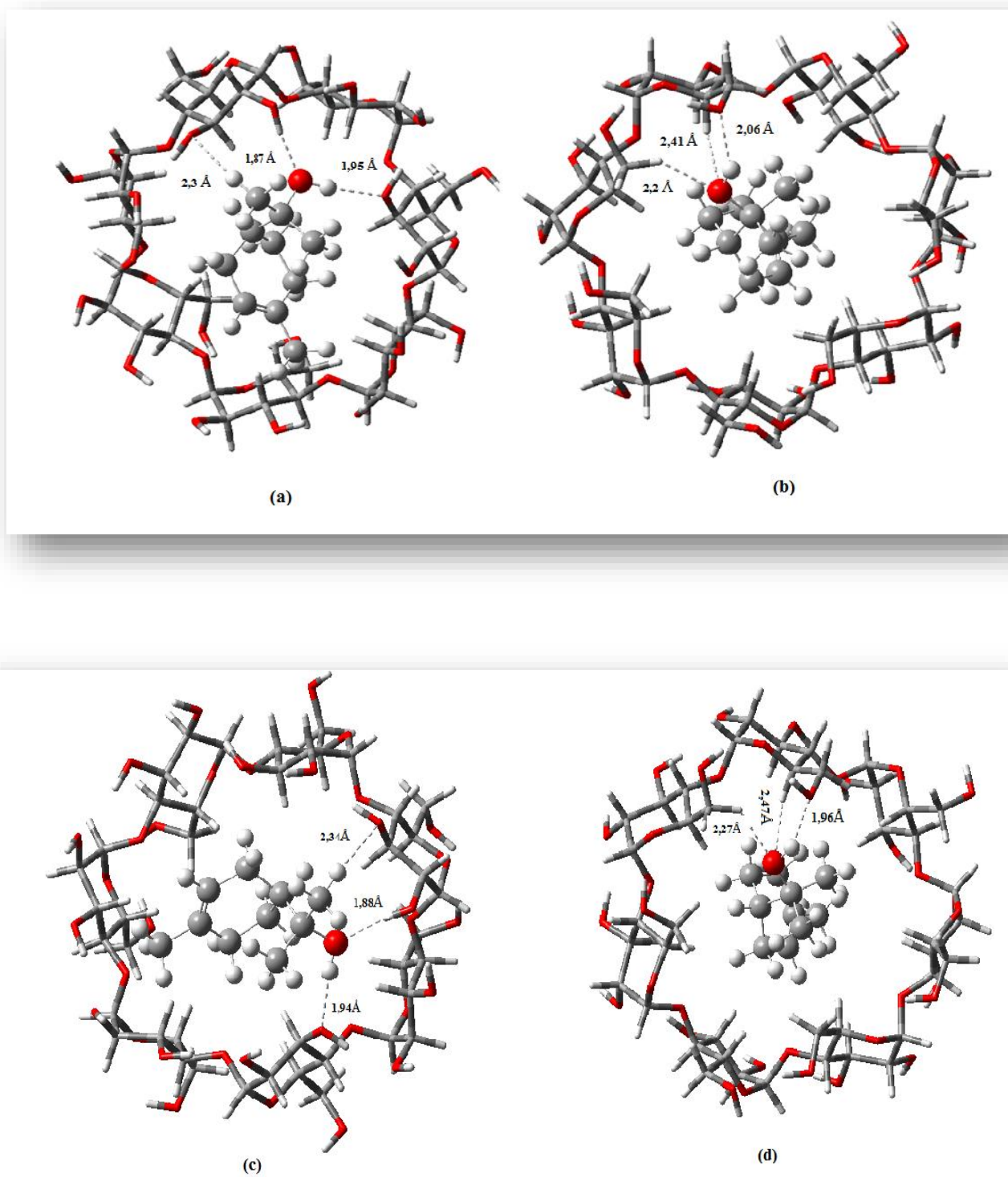
Pour le modèle A dans le vide comme dans l'eau le groupe hydroxyle de l'invité (O157-H173) est dirigé vers les hydroxyles secondaires du côté large de la  $\beta$ -CD. De ce fait, on a intercepté trois liaisons hydrogène par calcul M062X/6-311G (d, p) et  $\omega$ B97XD/6-311G (d, p) : l'atome de l'oxygène du groupe hydroxyle de l'invité (O157) présente une liaison hydrogène avec le proton (H135) du groupe hydroxyle de la  $\beta$ -CD, tandis que l'oxygène du groupe hydroxyle de l'hôte (O70) présente une liaison hydrogène avec le proton (H173) de l'invité, le proton (H175) du groupe méthyle de l'invité établit une liaison avec l'oxygène (O60) du groupe hydroxyle de la  $\beta$ -CD.

Les distances interatomiques (O157 ... H135, O70 ... H173, O60... H175) dans le modèle A sont respectivement : 1,87Å (1,85Å), 1,95Å (1,95Å) et 2,3Å (2,29Å) obtenues par les méthodes de calculs M062X/6-311G (d, p) et  $\omega$ B97XD/6-311G (d, p) dans le vide. Ces liaisons sont conservées dans l'eau avec des rétrécissements ou des élongations mineurs.

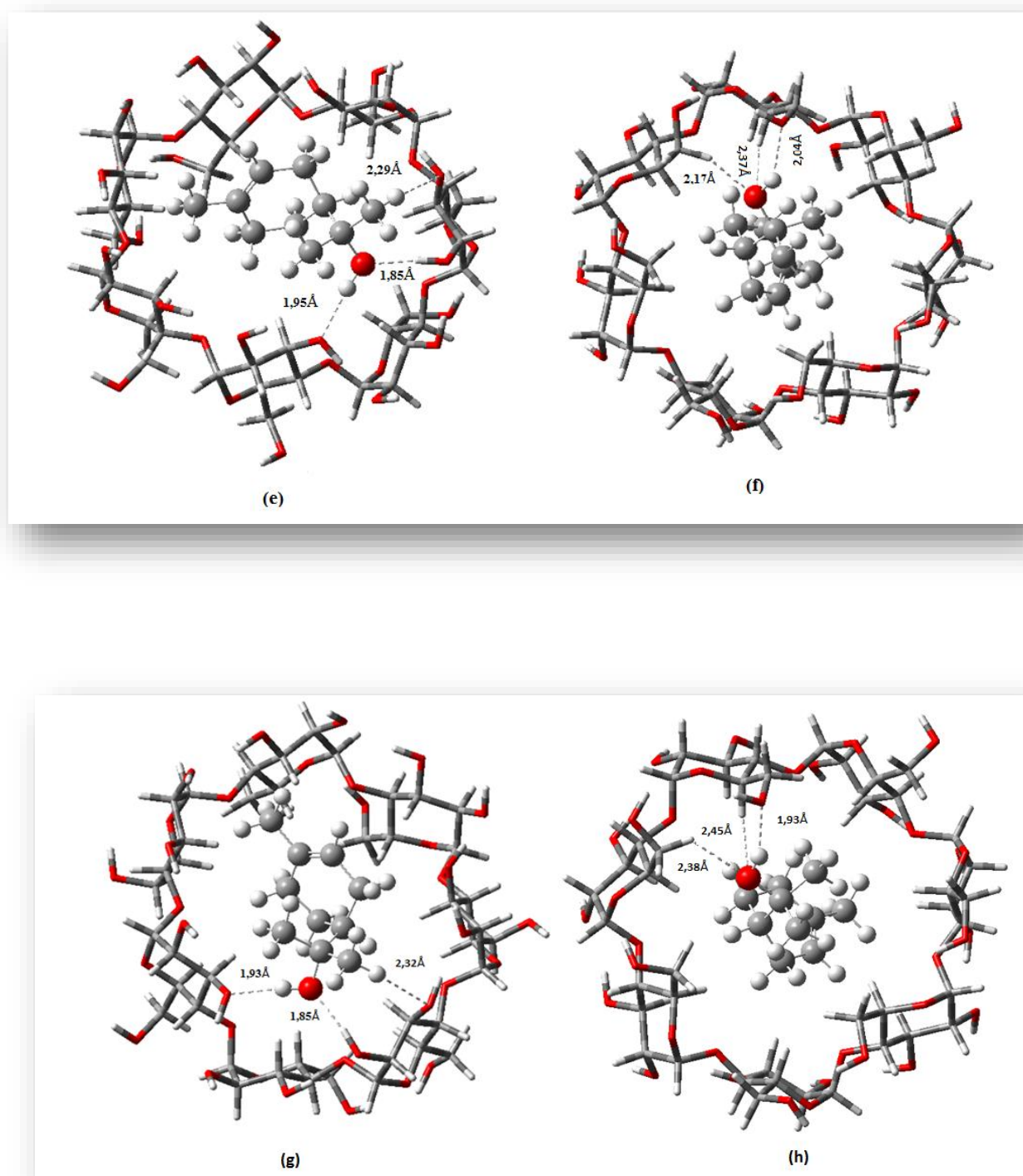
Pour le modèle B dans le vide et dans l'eau, le groupe hydroxyle du  $\alpha$ -terpinéol (O157-H173) est dirigé vers les hydroxyles primaires de la face étroite de la  $\beta$ -CD, les hydrogènes du cycle terpénique sont disposés près des hydrogènes H-3 et H-5 de la  $\beta$ -CD ce qui augmenterait les interactions hydrophobes entre les deux partenaires.

Comme dans le modèle A, le modèle B forme trois liaisons hydrogènes : Ainsi l'oxygène (O157) de l'invité forme une première liaison avec le proton (H83) de l'unité glucosidique situé à l'intérieur du cône de la  $\beta$ -CD. Une deuxième liaison est interceptée entre le proton (H52) du groupe méthyle de l'hôte avec l'oxygène (O157) du  $\alpha$ -Terpinéol. Le proton (H173) du groupe hydroxyle de l'invité établit une liaison hydrogène avec l'oxygène (O47) du groupe hydroxyle primaire de la  $\beta$ -CD. Ces distances interatomiques (O157 ... H83, O157 ... H52, O47... H173) sont respectivement : 2,41Å (2,37Å), 2,2Å (2,17Å) et 2,06Å (2,04 Å) pour le modèle B dans le vide avec les méthodes de calculs M062X/6-311G (d, p) et  $\omega$ B97XD/6-311G (d, p). Ces distances interatomiques sont conservées dans l'eau avec des rétrécissements ou des élongations mineurs.





**Figure IV.5:** Structures géométriques des complexes  $\alpha$ -Terpinéol@ $\beta$ -CD optimisées par M06-2XD/6-311G (d, p): (a) modèle A, (b) modèle B dans le vide, (c) modèle A, (d) modèle B dans l'eau.



**Figure IV.6** : Structures géométriques des complexes  $\alpha$ -Terpinol@ $\beta$ -CD optimisées par  $\omega$ B97-XD/6-311G (d, p): (e) modèle A, (f) modèle B dans le vide, (g) modèle A, (h) modèle B dans l'eau.

## IV.8 Paramètres géométriques

Dans le but de contrôler les sites affectés par l'association de la molécule invitée et la molécule hôte des deux modèles d'inclusion  $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD, on a effectué un recensement de certaines paramètres géométriques à savoir: les longueurs de liaisons, les angles de valence et les angles dièdres avant et après complexation par la méthode DFT aux niveaux théoriques M06-2X avec les bases: 6-311G(d, p) dans le vide et dans l'eau.

### IV.8.1 Paramètres géométriques du $\alpha$ -Terpinéol

Les paramètres géométriques du  $\alpha$ -terpinéol dans les modèles A et B dans le vide aux niveaux théoriques M06-2X/6-311G(d, p) dans le vide sont rapportés dans le tableau (IV-4) et ceux du  $\alpha$ -terpinéol avant et après complexation dans l'eau au même niveau théorique sont rapportées dans le tableau (IV-5).

Une analyse complète des différents paramètres géométriques nous permet d'affirmer que les longueurs de liaisons ont subi soit des élongations ou des rétrécissements minimes de l'ordre du centième voire du millième que ce soit dans le vide ou dans l'eau. Aussi les angles de flexion sont déformés après complexation. Ce sont surtout les angles dièdres qui sont affectés par de grandes distorsions après encapsulation de l'invité.

### IV.8.2 Paramètres géométriques de la $\beta$ -Cyclodextrine

Les paramètres géométriques de la  $\beta$ -Cyclodextrine avant et après complexation obtenus par la méthode M06-2X/6-311 G(d, p) dans le vide et dans l'eau sont résumés dans les tableaux IV.6 et IV.7 et dans les figures IV.6 et IV.7.

A cet effet, nous avons sélectionné deux distances interglucosidiques et deux distances entre oxygènes de la face secondaire et une distance entre oxygènes de la face primaire. Comme on peut le constater à partir des valeurs des tableaux sur-indiqués que la distorsion notable est entre O70-O55 qui passe d'une valeur 12,4Å (12,5Å dans l'eau) dans sa forme moléculaire libre à la valeur 8,8Å dans le modèle A dans le vide et 8,7Å dans l'eau. Par contre pour le modèle B la modification majeure est dans la distance O75-O60 qui passe d'une valeur 12,3Å (12,4Å) avant complexation dans le vide et dans l'eau à une valeur de 9,3Å dans le vide et à 9,7Å dans l'eau. Après vérification des distances entre oxygènes de la face primaire nous constatons que la distance la plus altérée est O73- O58 qui passe d'une valeur de 11,1 Å dans le vide (10,8 Å dans l'eau) pour la  $\beta$ -CD libre à 13,8 Å dans le vide (14 Å dans l'eau) pour le modèle A et 10,4 Å dans le vide (11 Å dans l'eau) pour le modèle B, pour plus de clarté ces distances ne sont pas représentées sur les figures. Aussi, on remarque d'après les

figures sur-indiquées que l'allure de la  $\beta$ -Cyclodextrine avant et après complexation a changé de disposition.

**Tableau IV.4:** Paramètres géométriques du  $\alpha$ -Terpinéol avant et après complexation au niveau théorique m06-2X/6-311G(d, p) dans le vide.

|                                  | $\alpha$ -Terpinéol libre | $\alpha$ -Terpinéol/ modèle A | $\alpha$ -Terpinéol/modèle B |
|----------------------------------|---------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| <b>Longueurs de liaisons (Å)</b> |                           |                               |                              |
| C6-C8                            | 1,552                     | 1,552                         | 1,545                        |
| C8-C9                            | 1,532                     | 1,527                         | 1,528                        |
| C8-C11                           | 1,532                     | 1,527                         | 1,53                         |
| C1-C2                            | 1,502                     | 1,502                         | 1,502                        |
| C2-C4                            | 1,332                     | 1,331                         | 1,333                        |
| C5-C6                            | 1,536                     | 1,536                         | 1,536                        |
| C6-C7                            | 1,534                     | 1,539                         | 1,537                        |
| C2-C3                            | 1,508                     | 1,508                         | 1,509                        |
| C9-H23                           | 1,094                     | 1,093                         | 1,096                        |
| C8-O10                           | 1,429                     | 1,444                         | 1,431                        |
| O10-H26                          | 0,961                     | 0,969                         | 0,967                        |
| <b>Angles de Flexion (°)</b>     |                           |                               |                              |
| C6-C8-O10                        | <b>105,394</b>            | <b>106,663</b>                | <b>102,527</b>               |
| C8-O10-H26                       | <b>107,619</b>            | <b>109,875</b>                | <b>111,236</b>               |
| C6-C7-H21                        | 109,814                   | 109,576                       | 110,073                      |
| C2-C4-H17                        | 118,742                   | 118,685                       | 119,563                      |
| C1-C2-C4                         | 122,350                   | 122,244                       | 122,354                      |
| C1-C2-C3                         | 116,012                   | 115,73                        | 115,787                      |
| C6-C8-C11                        | <b>109,075</b>            | <b>111,378</b>                | <b>111,249</b>               |
| <b>Angles Dièdres (°)</b>        |                           |                               |                              |
| C9-C8-O10-H26                    | 175,997                   | -103,615                      | -170,669                     |
| C6-C8-O10-H26                    | <b>-59,520</b>            | <b>20,638</b>                 | <b>-74,567</b>               |
| C6-C8-C9-H23                     | <b>-179,874</b>           | <b>179,406</b>                | <b>-173,912</b>              |
| C6-C8-C11-H29                    | 60,082                    | 70,829                        | 78,182                       |
| C1-C2-C4-C5                      | 178,258                   | 177,981                       | -179,936                     |
| C1-C2-C3-C7                      | 167,077                   | 176,431                       | 172,953                      |
| C9-C8-C11-H27                    | 53,06                     | 62,244                        | 68,287                       |
| C2-C4-C5-C6                      | -14,179                   | -20,576                       | -19,712                      |
| C2-C3-C7-C6                      | <b>43,742</b>             | <b>32,088</b>                 | <b>34,05</b>                 |

**Tableau IV.5 :** Paramètres géométriques du  $\alpha$ -Terpinéol avant et après complexation au niveau théorique m06-2X/6-311G(d, p) dans l'eau.

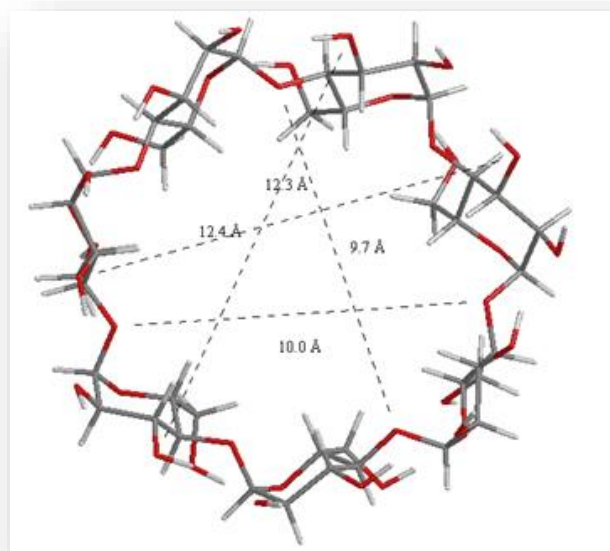
|                                  | Terpinéol libre | $\alpha$ -Terpinéol/modèle A | $\alpha$ -Terpinéol/modèle B |
|----------------------------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>Longueurs de liaisons (Å)</b> |                 |                              |                              |
| C6-C8                            | 1,551           | 1,551                        | 1,546                        |
| C8-C9                            | 1,531           | 1,528                        | 1,529                        |
| C8-C11                           | 1,531           | 1,527                        | 1,529                        |
| C1-C2                            | 1,503           | 1,503                        | 1,503                        |
| C2-C4                            | 1,333           | 1,332                        | 1,334                        |
| C5-C6                            | 1,537           | 1,537                        | 1,533                        |
| C6-C7                            | 1,535           | 1,539                        | 1,536                        |
| C2-C3                            | 1,508           | 1,508                        | 1,509                        |
| C9-H23                           | 1,094           | 1,093                        | 1,096                        |
| C8-O10                           | 1,433           | 1,445                        | 1,433                        |
| O10-H26                          | 0,962           | 0,971                        | 0,969                        |
| <b>Angles de Flexion (°)</b>     |                 |                              |                              |
| C6-C8-O10                        | 105,578         | 107,035                      | 102,602                      |
| C8-O10-H26                       | 107,41          | 109,659                      | 110,666                      |
| C6-C7-H21                        | 109,967         | 109,695                      | 109,994                      |
| C2-C4-H17                        | 118,742         | 118,719                      | 119,501                      |
| C1-C2-C4                         | 122,465         | 122,221                      | 122,366                      |
| C1-C2-C3                         | 115,946         | 115,787                      | 115,723                      |
| C6-C8-C11                        | 109,194         | 111,145                      | 111,372                      |
| <b>Angles Dièdres (°)</b>        |                 |                              |                              |
| C9-C8-O10-H26                    | 174,686         | -99,198                      | -164,415                     |
| C6-C8-O10-H26                    | -60,849         | 25,264                       | -41,133                      |
| C6-C8-C9-H23                     | 179,71          | -179,752                     | -175,778                     |
| C6-C8-C11-H29                    | 61,089          | 71,241                       | 77,719                       |
| C1-C2-C4-C5                      | 178,091         | 177,893                      | -179,875                     |
| C1-C2-C3-C7                      | 167,387         | 175,568                      | 174,641                      |
| C9-C8-C11-H27                    | 54,109          | 62,805                       | 67,462                       |
| C2-C4-C5-C6                      | -14,046         | -19,366                      | -21,581                      |
| C2-C3-C7-C6                      | 43,432          | 32,781                       | 32,415                       |

**Tableau IV.6:** Distances interatomiques entre les atomes de la  $\beta$ -CD avant et après complexation au niveau théorique M06-2X/6131G (d, p) dans le vide

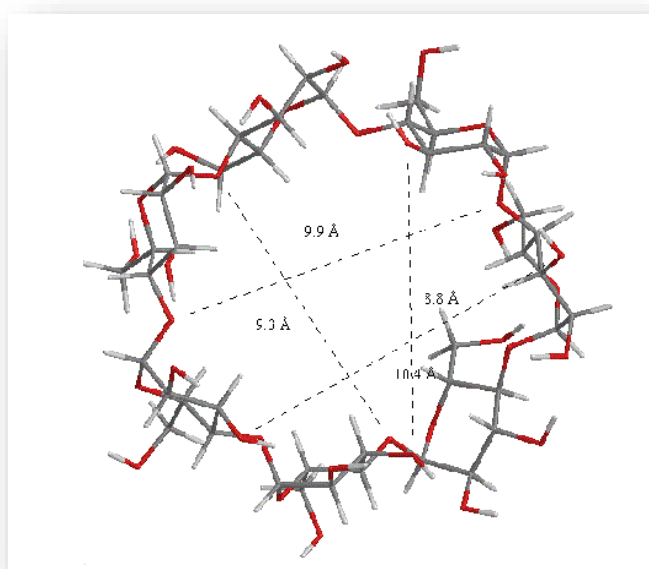
| Distances (Å)    | $\beta$ -CD isolée | Modèle A | Modèle B |
|------------------|--------------------|----------|----------|
| <b>O50 — O71</b> | 9,7                | 9,3      | 9,9      |
| <b>O45 — O61</b> | 10                 | 9,9      | 9,4      |
| <b>O70 — O55</b> | 12,4               | 8,8      | 12,7     |
| <b>O75 — O60</b> | 12,3               | 10,4     | 9,3      |
| <b>O73 — O58</b> | 11,1               | 13,8     | 10,4     |

**Tableau IV.7 :** Distances interatomiques entre les atomes de la  $\beta$ -CD avant et après complexation au niveau théorique m06-2X/6131G (d, p) dans l'eau

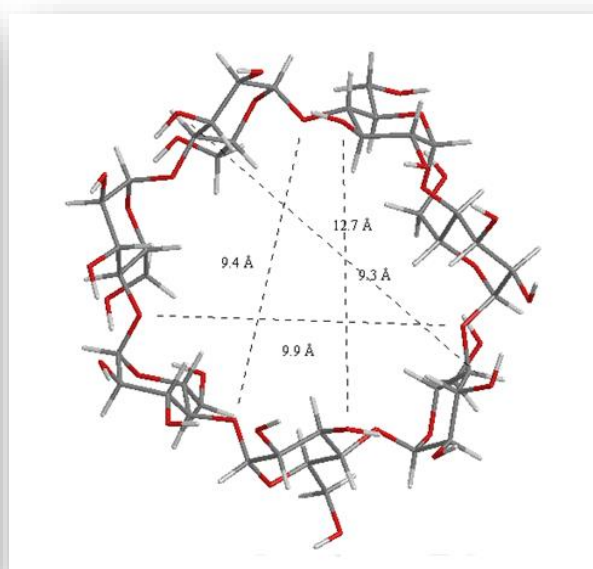
| Distances (Å)    | $\beta$ -CD isolée | Modèle A | Modèle B |
|------------------|--------------------|----------|----------|
| <b>O50 — O71</b> | 9,7                | 9,4      | 9,8      |
| <b>O45 — O61</b> | 10                 | 9,8      | 9,5      |
| <b>O70 — O55</b> | 12,5               | 8,7      | 12,5     |
| <b>O75 — O60</b> | 12,4               | 10,6     | 9,7      |
| <b>O73 — O58</b> | 10,8               | 14,0     | 11,0     |



(a)



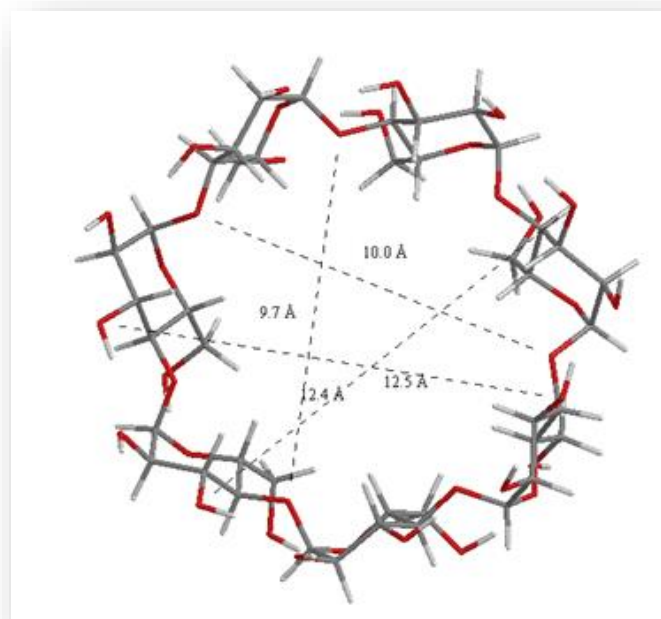
(b)



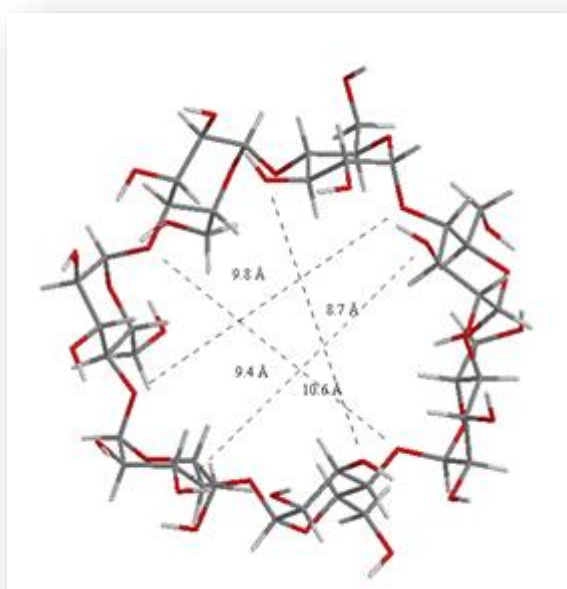
(c)

**Figure IV.7:** Structures géométriques de la  $\beta$ -CD (a) avant complexation et après complexation (b) modèle A et (c) modèle B dans le vide.

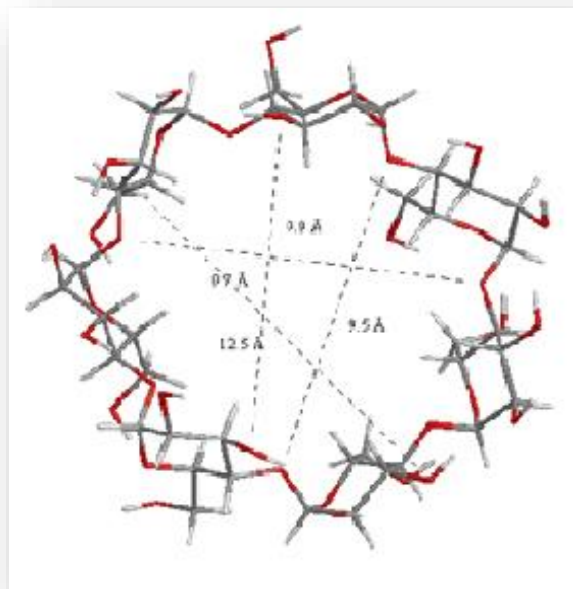




(a)



(b)



(c)

**Figure IV.8:** Structures géométriques de la  $\beta$ -CD (a) avant complexation et après complexation (b) modèle A et (c) modèle B dans l'eau.

## IV.9 Charges atomiques de Mulliken

### IV.9.1 Transfert de charges

Le transfert de charge est l'un des facteurs déterminant gouvernant la formation d'un complexe d'inclusion; puisqu'ils affectent les propriétés moléculaires comme le moment dipolaire, la polarisabilité moléculaire, la structure électronique ainsi que d'autres propriétés des systèmes moléculaires [166].

Les tableaux IV.8 et IV.9 présentent les charges atomiques partielles de Mulliken calculées par les méthodes DFT au niveaux théoriques, respectivement: m06-2X/6-311G (d, p) et WB97-XD/6-311G (d, p) en appliquant la théorie des orbitales atomiques (NBO), pour le  $\alpha$ -terpinéol libre et dans les modèles A et B dans le vide et dans l'eau.

D'après les tableaux on remarque qu'il existe une variation des charges de l'invité libre (charges nulles) par rapport à celles encapsulée (charges négatifs) ce qui explique q' un transfert de charge de l'hôte vers l'invitée s'est produit, par contre la charge totale des deux modèles A et B dans la phase gaz et dans l'eau est presque la même, avec des charges de -0,1(-0,105) pour le modèle A et -0,06(-0,07) pour le modèle B dans la phase gaz et dans l'eau avec les deux méthodes de calculs. Aussi on remarque la grande différence de charges localisées sur l'oxygène (O 8) et l'hydrogène (H 26) de la fonction alcool du  $\alpha$ -Terpinéol en particulier dans le modèle A: Ainsi O 8 a gagné une charge de -0,06 et -0,05 alors que H 26 a perdu une charge de 0,08 et 0,06 dans la phase gaz et dans l'eau respectivement avec les deux méthodes de calculs, ce qui prouve leurs engagements dans des liaisons de type faible.

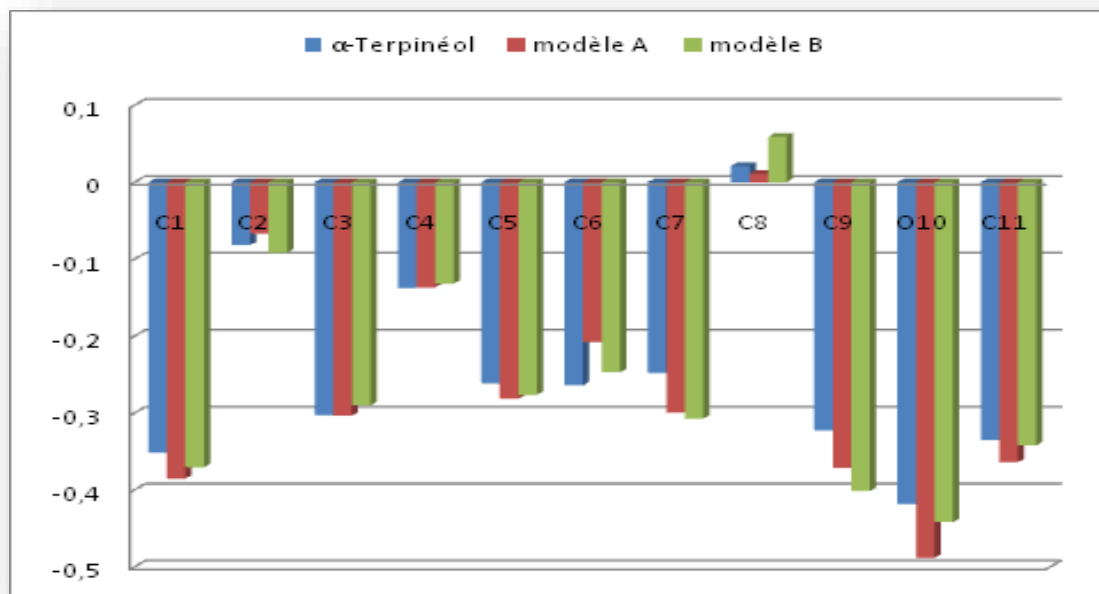
Dans les figures IV.8, IV.9, IV.10 et IV.11 sont comparées les charges du  $\alpha$ -terpinéol libre et dans les modèles A et B dans le vide et dans l'eau. Tous les atomes de carbones et d'oxygène ont des charges négatives avant et après complexation avec des modifications mineures de leurs charges. On note la charge positif du carbone (C8) qui est plutôt significative dans le modèle B, néanmoins cette charge diminue de façon significative par le calcul WB97-XD/6-311 G(d, p).

**Tableau IV.8 :** Charges atomiques de Mulliken du  $\alpha$ -Terpinéol isolé et dans les modèles A et B par les méthodes m06-2X/6-311G(d, p) et  $\omega$ B97-XD /6-311G(d, p) dans le vide.

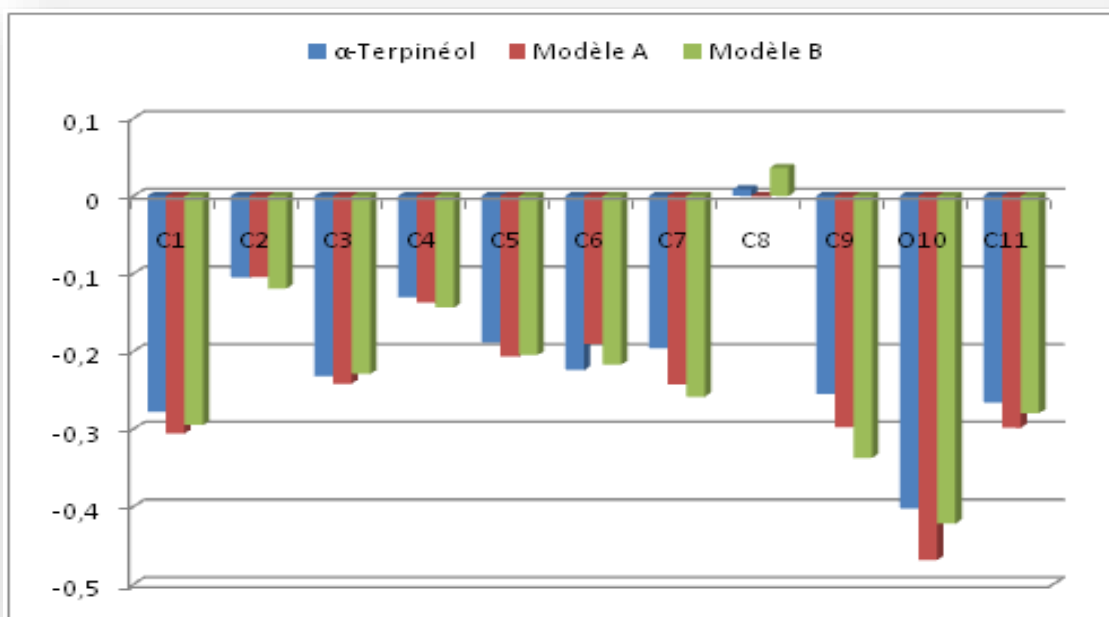
|              | $\alpha$ -Terpinéol libre |            | $\alpha$ -Terpinéol / Modèle A |                  | $\alpha$ -Terpinéol /Modèle B |                |
|--------------|---------------------------|------------|--------------------------------|------------------|-------------------------------|----------------|
| <b>C1</b>    | -0,351471                 | -0,2777298 | -0,385497                      | -0,306112        | -0,37055                      | -0,294827      |
| <b>C2</b>    | -0,081846                 | -0,105325  | -0,066905                      | -0,104625        | -0,091765                     | -0,119093      |
| <b>C3</b>    | -0,302708                 | -0,232015  | -0,303386                      | -0,241883        | -0,290135                     | -0,229203      |
| <b>C4</b>    | -0,137816                 | -0,130529  | -0,136875                      | -0,137488        | -0,132136                     | -0,143583      |
| <b>C5</b>    | -0,261683                 | -0,188467  | -0,281581                      | -0,206915        | -0,276636                     | -0,205058      |
| <b>C6</b>    | -0,263956                 | -0,224317  | -0,208039                      | -0,190745        | -0,247137                     | -0,217192      |
| <b>C7</b>    | -0,247977                 | -0,196091  | -0,299403                      | -0,242568        | -0,307276                     | -0,258551      |
| <b>C8</b>    | 0,021152                  | 0,008681   | 0,010683                       | -0,001044        | 0,058996                      | 0,036048       |
| <b>C9</b>    | -0,322953                 | -0,25522   | -0,37163                       | -0,297581        | -0,401465                     | -0,337457      |
| <b>O10</b>   | -0,418339                 | -0,402462  | -0,488614                      | -0,468844        | -0,441744                     | -0,422005      |
| <b>C11</b>   | -0,335027                 | -0,266286  | -0,364022                      | -0,298733        | -0,34209                      | -0,279733      |
| <b>H12</b>   | 0,139059                  | 0,118006   | 0,138152                       | 0,115249         | 0,15898                       | 0,135023       |
| <b>H13</b>   | 0,133872                  | 0,113581   | 0,142995                       | 0,117714         | 0,134173                      | 0,115033       |
| <b>H14</b>   | 0,144978                  | 0,121727   | 0,116226                       | 0,106084         | 0,138993                      | 0,115534       |
| <b>H15</b>   | 0,153813                  | 0,126067   | 0,16597                        | 0,139014         | 0,158949                      | 0,1286         |
| <b>H16</b>   | 0,158443                  | 0,128439   | 0,131131                       | 0,11307          | 0,139402                      | 0,119306       |
| <b>H17</b>   | 0,115808                  | 0,092984   | 0,116765                       | 0,09364          | 0,125108                      | 0,107589       |
| <b>H18</b>   | 0,146652                  | 0,119794   | 0,150427                       | 0,119632         | 0,110429                      | 0,095195       |
| <b>H19</b>   | 0,163801                  | 0,135838   | 0,185517                       | 0,163956         | 0,177556                      | 0,149294       |
| <b>H20</b>   | 0,164768                  | 0,131955   | 0,148611                       | 0,132497         | 0,159588                      | 0,129571       |
| <b>H21</b>   | 0,168504                  | 0,14435    | 0,158192                       | 0,130333         | 0,169883                      | 0,157392       |
| <b>H22</b>   | 0,150082                  | 0,121038   | 0,16901                        | 0,139736         | 0,168344                      | 0,136276       |
| <b>H23</b>   | 0,118501                  | 0,095623   | 0,149705                       | 0,124661         | 0,137672                      | 0,112986       |
| <b>H24</b>   | 0,138344                  | 0,119357   | 0,159577                       | 0,13675          | 0,169493                      | 0,150839       |
| <b>H25</b>   | 0,149719                  | 0,124559   | 0,092687                       | 0,079214         | 0,133622                      | 0,12753        |
| <b>H26</b>   | 0,248915                  | 0,238059   | 0,3284                         | 0,308337         | 0,284147                      | 0,264243       |
| <b>H27</b>   | 0,124287                  | 0,101511   | 0,150128                       | 0,127111         | 0,142182                      | 0,119348       |
| <b>H28</b>   | 0,147869                  | 0,125424   | 0,157351                       | 0,13551          | 0,149692                      | 0,126547       |
| <b>H29</b>   | 0,135208                  | 0,111017   | 0,133533                       | 0,108843         | 0,123968                      | 0,107448       |
| <b>TOTAL</b> | <b>0,0</b>                | <b>0,0</b> | <b>-0,100892</b>               | <b>-0,105187</b> | <b>-0,059757</b>              | <b>-0,0729</b> |

**Tableau IV.9** : Charges atomiques de Mulliken du  $\alpha$ -Terpinéol isolé et dans les modèles A et B par les méthodes m06-2X/6-311G(d, p) et  $\omega$ B97-XD/6-311G(d, p) dans l'eau

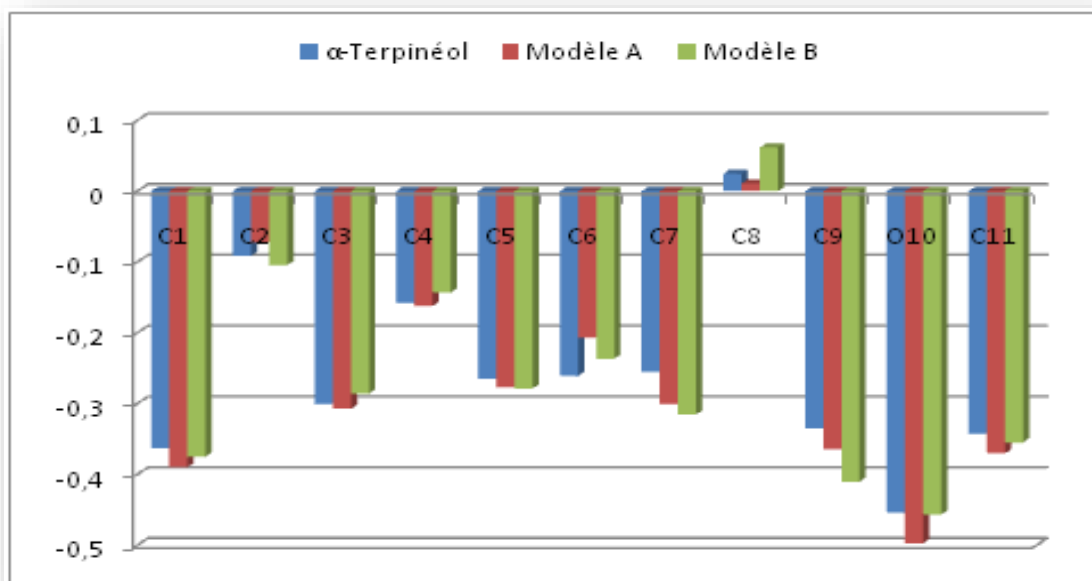
|              | $\alpha$ -Terpinéol libre |            | $\alpha$ -Terpinéol/Modèle A |                  | $\alpha$ -Terpinéol /Modèle B |                  |
|--------------|---------------------------|------------|------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|
| <b>C1</b>    | -0,363177                 | -0,290121  | -0,389883                    | -0,313569        | -0,375164                     | -0,306179        |
| <b>C2</b>    | -0,091266                 | -0,115252  | -0,072492                    | -0,108455        | -0,104471                     | -0,129828        |
| <b>C3</b>    | -0,300695                 | -0,23077   | -0,30726                     | -0,247439        | -0,286074                     | -0,226734        |
| <b>C4</b>    | -0,157996                 | -0,15022   | -0,162322                    | -0,163967        | -0,143252                     | -0,14868         |
| <b>C5</b>    | -0,264879                 | -0,192596  | -0,276784                    | -0,199389        | -0,278811                     | -0,206276        |
| <b>C6</b>    | -0,261228                 | -0,221045  | -0,207229                    | -0,190804        | -0,236844                     | -0,20831         |
| <b>C7</b>    | -0,25526                  | -0,202443  | -0,300676                    | -0,2425          | -0,315625                     | -0,261893        |
| <b>C8</b>    | 0,024476                  | 0,01107    | 0,010686                     | 0,000886         | 0,06159                       | 0,036617         |
| <b>C9</b>    | -0,335286                 | -0,268471  | -0,36441                     | -0,29496         | -0,410615                     | -0,348571        |
| <b>O10</b>   | -0,45408                  | -0,438463  | -0,49746                     | -0,479828        | -0,456775                     | -0,436795        |
| <b>C11</b>   | -0,34293                  | -0,275101  | -0,370388                    | -0,303871        | -0,355105                     | -0,298131        |
| <b>H12</b>   | 0,14589                   | 0,124894   | 0,14478                      | 0,121759         | 0,14843                       | 0,106287         |
| <b>H13</b>   | 0,140476                  | 0,120245   | 0,148753                     | 0,12391          | 0,142385                      | 0,128737         |
| <b>H14</b>   | 0,149988                  | 0,127153   | 0,117963                     | 0,110364         | 0,150316                      | 0,131476         |
| <b>H15</b>   | 0,160515                  | 0,132732   | 0,174165                     | 0,146451         | 0,168304                      | 0,139226         |
| <b>H16</b>   | 0,15613                   | 0,129439   | 0,137873                     | 0,123405         | 0,145355                      | 0,131974         |
| <b>H17</b>   | 0,127789                  | 0,105153   | 0,128307                     | 0,104612         | 0,125707                      | 0,10663          |
| <b>H18</b>   | 0,158393                  | 0,132082   | 0,161633                     | 0,13089          | 0,118107                      | 0,106628         |
| <b>H19</b>   | 0,167371                  | 0,139295   | 0,172328                     | 0,147772         | 0,175524                      | 0,148737         |
| <b>H20</b>   | 0,167604                  | 0,133721   | 0,149911                     | 0,130816         | 0,153737                      | 0,131286         |
| <b>H21</b>   | 0,153319                  | 0,127447   | 0,151263                     | 0,126119         | 0,173409                      | 0,158042         |
| <b>H22</b>   | 0,154652                  | 0,126014   | 0,170234                     | 0,140365         | 0,168836                      | 0,136866         |
| <b>H23</b>   | 0,135644                  | 0,113833   | 0,154611                     | 0,129085         | 0,153882                      | 0,130911         |
| <b>H24</b>   | 0,141263                  | 0,121733   | 0,15753                      | 0,134318         | 0,158176                      | 0,143737         |
| <b>H25</b>   | 0,146232                  | 0,121181   | 0,103327                     | 0,090762         | 0,135052                      | 0,124027         |
| <b>H26</b>   | 0,271473                  | 0,261034   | 0,332029                     | 0,3135           | 0,287886                      | 0,267035         |
| <b>H27</b>   | 0,139725                  | 0,11827    | 0,148177                     | 0,123068         | 0,149224                      | 0,124962         |
| <b>H28</b>   | 0,143352                  | 0,120238   | 0,130711                     | 0,111814         | 0,153665                      | 0,133069         |
| <b>H29</b>   | 0,142506                  | 0,118952   | 0,14736                      | 0,121745         | 0,132763                      | 0,115681         |
| <b>TOTAL</b> | <b>0,0</b>                | <b>0,0</b> | <b>-0,107263</b>             | <b>-0,113141</b> | <b>-0,060388</b>              | <b>-0,069469</b> |



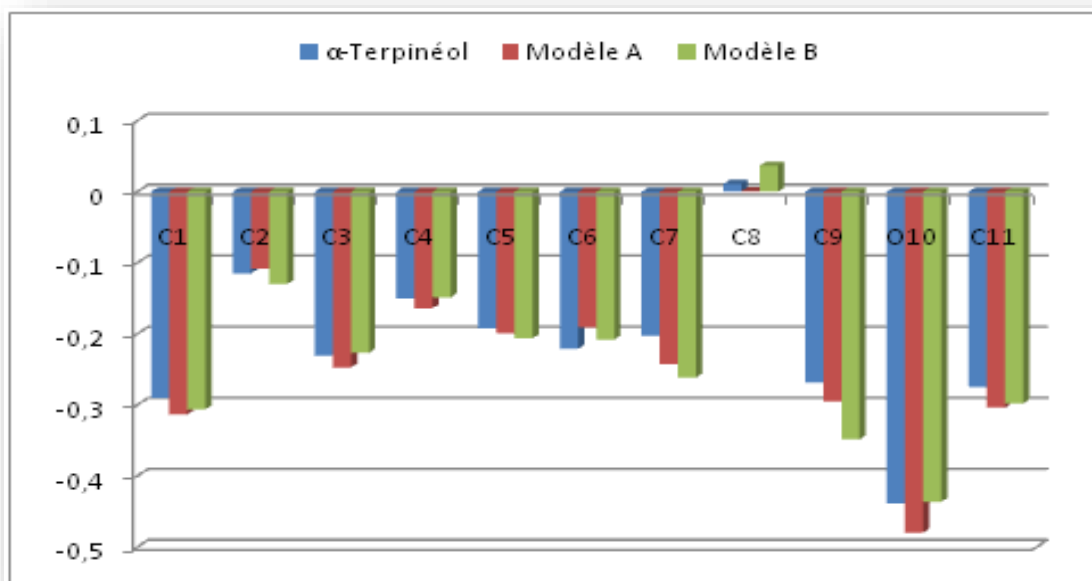
**Figure IV.9:**Charges atomiques du  $\alpha$ -Terpinéol isolé et dans les modèles A et B dans le vide par la méthode m06-2X/6-311G(d, p).



**Figure IV.10:**Charges atomiques du  $\alpha$ -Terpinéol isolé et dans les modèles A et B dans le vide par la méthode  $\omega$ Bb97-XD/6-311G(d, p).



**Figure IV.11:**Charges atomiques du  $\alpha$ -Terpinéol isolé et dans les complexes C\_A et C\_B dans l'eau par la méthode m06-2X/6-311G(d, p).



**Figure IV.12:**Charges atomiques du  $\alpha$ -Terpinéol isolé et dans les complexes C\_A et C\_B dans l'eau par la méthode  $\omega$ B97-XD/6-311G(d, p).

## IV.10 Etude des interactions intermoléculaires

### IV.10.1 Analyse par les orbitales NBO

L'interaction non covalente est un sujet de recherche intéressant et stimulant, pour y accéder on fait généralement recours à l'analyse par NBO qui est un outil très puissant pour étudier les interactions de type liaisons hydrogènes mutuelles entre les différents partenaires supramoléculaire et fournit également une base pratique pour étudier le transfert de charge ou les interactions conjuguées dans ce type de systèmes [167-169]. L'analyse des populations NBO réalisées dans cette étude devrait confirmer la contribution dans la stabilité du complexe.

Les énergies de stabilisation résultant de la théorie de micro-perturbations du second ordre sont rapportées selon l'équation:

$$E^{(2)} = q_i \frac{F(i,j)}{\varepsilon_j - \varepsilon_i} \quad (\text{IV.7})$$

Où:  $q_i$  est l'occupation de l'orbitale donneur,  $F(i, j)$  est l'opérateur de Fock et  $\varepsilon_i, \varepsilon_j$  sont les énergies des orbitales NBO.

Plus la valeur  $E^{(2)}$  est grande, plus l'interaction entre donneurs d'électrons et accepteurs d'électrons est intense. La délocalisation de la densité électronique entre les orbitales occupées NBO de type Lewis (liaison ou doublet libre) et les orbitales non-Lewis inoccupées NBO de type non-Lewis (non-liant ou Rydberg) correspond à une interaction stabilisante donneur-accepteur.

Les tableaux IV.10 et IV.11 résument les interactions de type liaison hydrogène dans les modèles A et B étudiés dans le vide et dans l'eau aux niveaux théoriques M06-2X/6-311G(d, p) et  $\omega$ B97-XD/6-311G(d, p).

Les énergies de stabilisation sont comprises entre 1,11Kcal/mol et 10,64 Kcal/mol pour le calcul effectué par M06-2X/6-311G(d, p) et entre 1,27 Kcal/mol et 13,35 Kcal/mol pour le calcul  $\omega$ B97-XD/6-311G(d, p).

Pour le modèle A dans le vide ou dans l'eau, le doublet libre de O157 de l' $\alpha$ -Terpinéol interagit fortement avec  $\sigma^*(1) O 59-H135$  de l'hydroxyle secondaire de la  $\beta$ -CD, l'énergie de stabilisation est dans l'intervalle 10,45 Kcal/mol à 13,35 Kcal/mol. La deuxième interaction de type hydrogène est observée entre les deux doublet de O 70 des hydroxyles secondaires de la  $\beta$ -CD et  $\sigma^* O 157-H173$  de l' $\alpha$ -Terpinéol avec une énergie de stabilisation plus faible que celle entre l' O157 et  $\sigma^*(1) O 59-H135$ .

Pour le modèle B, où le groupe hydroxyle de l' $\alpha$ -Terpinéol est pointé vers les hydroxyles primaires de la  $\beta$ -CD deux interactions de type hydrogène sont observées, O-H...O et C-H...O. Dans ce cas le doublet libre de O47 interagit comme donneur avec  $\sigma^*(1) O 157-H173$  de l' $\alpha$ -Terpinéol et l' O157 qui joue le rôle de donneur aux orbitales anti-liantes  $\sigma^*(1) C 5-H 83$  et  $\sigma^*(1) C 11-H 90$  de la  $\beta$ -CD.



**Tableau IV.10:** Orbitales donneuses et accepteurs d'électrons et leurs énergies de stabilisation  $E^{(2)}$  dans le complexe  $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD avec la méthode m06-2X/6-311 G(d, p).

| Donneur                         | Accepteur                | $E^{(2)}$ [Kcal/mol] | Donneur                         | Accepteur                | $E^{(2)}$ [Kcal/mol] |
|---------------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>Le modèle A dans le vide</b> |                          |                      | <b>Le modèle B dans le vide</b> |                          |                      |
| LP(1) O 70                      | $\sigma^*(1)$ O 157-H173 | 3,39                 | LP(1) O 47                      | $\sigma^*(1)$ O 157-H173 | 1,76                 |
| LP(2) O 70                      | $\sigma^*(1)$ O 157-H173 | 6,12                 | LP(2) O 47                      | $\sigma^*(1)$ O 157-H173 | 2,64                 |
| LP(2) O60                       | $\sigma^*(1)$ C 158-H175 | 2,28                 |                                 |                          |                      |
| LP(1) O157                      | $\sigma^*(1)$ O 59-H135  | 2,30                 | LP(1)O157                       | $\sigma^*(1)$ C 12-H 52  | 1,38                 |
| LP(2) O157                      | $\sigma^*(1)$ O 59-H135  | 10,64                | LP(2)O157                       | $\sigma^*(1)$ C 5-H 83   | 1,34                 |
| <b>Le modèle A dans l'eau</b>   |                          |                      | <b>Le modèle B dans l'eau</b>   |                          |                      |
| LP(1) O70                       | $\sigma^*(1)$ O 157-H173 | 3,93                 | LP(1) O 47                      | $\sigma^*(1)$ O 157-H173 | 2,92                 |
| LP(2) O70                       | $\sigma^*(1)$ O 157-H173 | 5,92                 | LP(2) O 47                      | $\sigma^*(1)$ O 157-H173 | 4,67                 |
| LP(2) O60                       | $\sigma^*(1)$ C 158-H175 | 2,10                 |                                 |                          |                      |
| LP(1) O157                      | $\sigma^*(1)$ O 59-H135  | 1,88                 | LP(1)O157                       | $\sigma^*(1)$ C 12-H 52  | 0,55                 |
| LP(2) O157                      | $\sigma^*(1)$ O 59-H135  | 10,45                | LP(2)O157                       | $\sigma^*(1)$ C 5-H 83   | 1,11                 |

**Tableau IV.11** : Orbitales donneuses et accepteurs d'électrons et leurs énergies de stabilisation  $E^{(2)}$  dans le complexe  $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD avec la méthode  $\omega$ B97-XD/6-311 G(d, p).

| Donneur                  | Accepteur                | $E^{(2)}$ [Kcal/mol] | Donneur                  | Accepteur                | $E^{(2)}$ [Kcal/mol] |
|--------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| Le modèle A dans le vide |                          |                      | Le modèle B dans le vide |                          |                      |
| LP(1) O 70               | $\sigma^*(1)$ O 157-H173 | 3,85                 | LP(1) O 47               | $\sigma^*(1)$ O 157-H173 | 1,98                 |
| LP(2) O 70               | $\sigma^*(1)$ O 157-H173 | 7,04                 | LP(2) O 47               | $\sigma^*(1)$ O 157-H173 | 4,12                 |
| LP(1) O 60               | $\sigma^*(1)$ O 158-H175 | 2,92                 |                          |                          |                      |
| LP(1) O157               | $\sigma^*(1)$ O 59-H135  | 2,07                 | LP(1)O157                | $\sigma^*(1)$ C 12-H 52  | 2,20                 |
| LP(2) O157               | $\sigma^*(1)$ O 59-H135  | 13,05                | LP(2)O157                | $\sigma^*(1)$ C 5-H 83   | 1,82                 |
| Le modèle A dans l'eau   |                          |                      | Le modèle B dans l'eau   |                          |                      |
| LP(1) O70                | $\sigma^*(1)$ O 157-H173 | 4,35                 | LP(1) O 47               | $\sigma^*(1)$ O 157-H173 | 3,03                 |
| LP(2) O70                | $\sigma^*(1)$ O 157-H173 | 7,24                 | LP(2) O 47               | $\sigma^*(1)$ O 157-H173 | 7,98                 |
| LP(1) O 60               | $\sigma^*(1)$ O 158-H175 | 2,71                 |                          |                          |                      |
| LP(1) O157               | $\sigma^*(1)$ O 59-H135  | 1,27                 | LP(1)O157                | $\sigma^*(1)$ C 12-H 52  | 0,32                 |
| LP(2) O157               | $\sigma^*(1)$ O 59-H135  | 13,35                | LP(2)O157                | $\sigma^*(1)$ C 5-H 83   | 1,38                 |

### IV.10.2 Analyse par les atomes dans la molécule QTAIM

L'analyse QTAIM est largement utilisée pour étudier les interactions faibles, en particulier les interactions hydrogène. La densité électronique totale  $\rho(r)$  et son Laplacien  $\nabla^2\rho(r)$  sont des paramètres topologiques essentiels définissant les propriétés des points critiques des liaisons BCP [90, 131,170-171]. Aux points critiques correspondant respectivement au rang et la signature de la matrice Hessienne; Hbond (3, -1), la densité électronique totale  $\rho(r)$  et son laplacien  $\nabla^2\rho(r)$  doivent être positifs et compris entre 0,002u.a. et 0,040 u.a. et entre 0,024 u.a. et 0,139 u.a. pour  $\rho(r)$  et  $\nabla^2\rho(r)$  respectivement tels que donnés par la théorie de Bader.

Le calcul AIM a été effectué sur la base des structures optimisées M06-2X/6-311G(d, p) dans le vide et dans l'eau pour les modèles A et B.

Le tableau IV.12 récapitule les différents paramètres énergétiques calculés et les figures IV.13 et IV.14, présentent l'illustration topologique des modèles A et B dans le vide et dans l'eau.

Du tableau IV.12, on observe que les valeurs de densité électronique  $\rho(r)$  sont comprises entre 0,0092 et 0,0325 u.a, ce qui suggère que la liaison hydrogène établit entre la paire : O157H173 ••• O47 présente les interactions les plus fortes qui est comparable à l'intervalle de 0,002 à 0,04 recommandée par Koch et Popelier.

Les valeurs du Laplacien  $\nabla^2\rho(r)$  varie de 0,0359 à 0,1075; les valeurs les plus élevées ont été observées pour la liaison hydrogène O157H173 ••• O70 dans l'eau pour le modèle A, tandis que la valeur la plus faible a été observée pour l'interaction dans le vide entre la liaison hydrogène C5H83 ••• O157 pour le modèle B. Ces valeurs positives du Laplacien de la densité électronique indiquent un épuisement de la charge électronique le long du chemin de liaison, caractéristique des interactions en coque fermée, telles que les liaisons hydrogène.

De plus et pour donner plus d'informations sur la puissance des interactions étudiées, le Laplacien calculé  $\nabla^2\rho(r)$  est relié à la densité d'énergie électronique totale  $H(r)$ . Les interactions de type HB pourraient être classées selon les critères suivants:

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

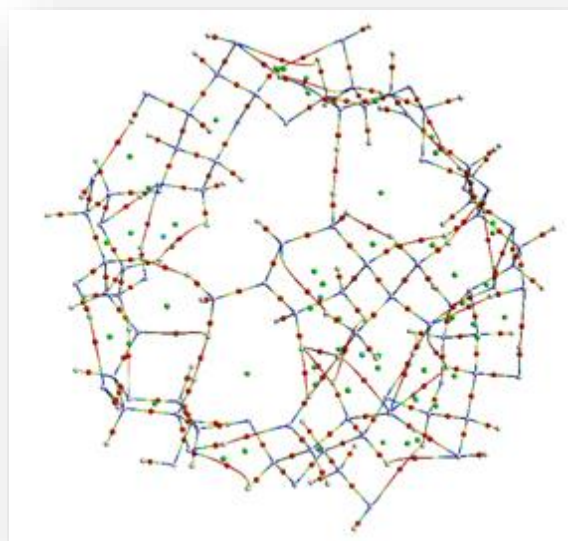
Dans l'eau et selon cette classification toutes les valeurs de  $\nabla^2\rho(r)$  sont positives et l'analyse des propriétés énergétiques du BCP montre que les valeurs de la

densité d'énergie électronique totale  $H(r)$  sont négatives donnant lieu à ce que l'établissement des liaisons hydrogènes sont des interactions moyennes. Aussi du tableau IV.12 on remarque une prédominance de l'énergie potentielle  $V(r)$  par rapport à l'énergie cinétique  $G(r)$  et caractérise donc ces liaisons Hydrogène de nature partiellement covalente [172].

Par contre dans le vide, et selon la même classification toutes les valeurs de  $\nabla^2\rho(r)$  et  $H(r)$  sont positifs donnant lieu à ce que l'établissement des liaisons hydrogène sont des interactions faibles.

**Tableau IV.12 :** Paramètres topologiques calculés par QTAIM au niveau théorique M06-2X/6-311G(d, p) .

| Interaction           | Distance(Å) | $\rho(r)$ [au] | $\nabla^2\rho(r)$<br>[au] | G(r)<br>[au] | V(r)<br>[au] | H(r)<br>[au] |
|-----------------------|-------------|----------------|---------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Modèle A dans le vide |             |                |                           |              |              |              |
| O157H173...O70        | 1,95        | 0,0127         | 0,0506                    | 0,0104       | -0,0082      | 0,0022       |
| O59H135...O157        | 1,87        | 0,0311         | 0,1067                    | 0,0266       | -0,0266      | 0,00002      |
| Modèle B dans le vide |             |                |                           |              |              |              |
| O157H173...O47        | 2,02        | 0,0232         | 0,0854                    | 0,0196       | -0,0179      | 0,0017       |
| C5H83...O157          | 2,41        | 0,0092         | 0,0359                    | 0,0072       | -0,0053      | 0,0018       |
| Modèle A dans l'eau   |             |                |                           |              |              |              |
| O157H173...O70        | 1,95        | 0,0323         | 0,1075                    | 0,0273       | -0,0278      | -0,0005      |
| O59H135...O157        | 1,88        | 0,0312         | 0,1065                    | 0,0266       | -0,0266      | -0,000005    |
| Modèle B dans l'eau   |             |                |                           |              |              |              |
| O157H173...O47        | 1,96        | 0,0325         | 0,1009                    | 0,0263       | -0,0274      | -0,0011      |
| C11H90...O157         | 2,66        | 0,0194         | 0,0694                    | 0,0156       | -0,0138      | 0,0018       |



(a)



(b)

**Fig. IV.13:** Topographies moléculaires par analyse AIM du complexe d'inclusion  $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD; (a) modèle A dans le vide, (b) modèle B dans le vide



(c)



(d)

**Fig. IV.14 :** Topographie moléculaire par analyse AIM du complexe d'inclusion  $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD; (c) modèle A dans l'eau et (d) modèle B dans l'eau.

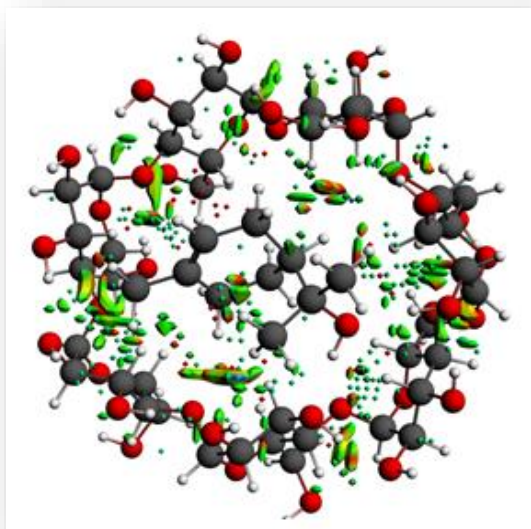
### IV.10.3 Analyse des interactions non covalentes NCI

L'illustration graphique des interactions intermoléculaires faibles telles que les liaisons hydrogène, les interactions de van der Waals et les interactions stériques répulsives peuvent être caractérisées par l'analyse NCI [173, 174] qui permet de mieux les identifier par rapport à l'analyse AIM [175, 176].

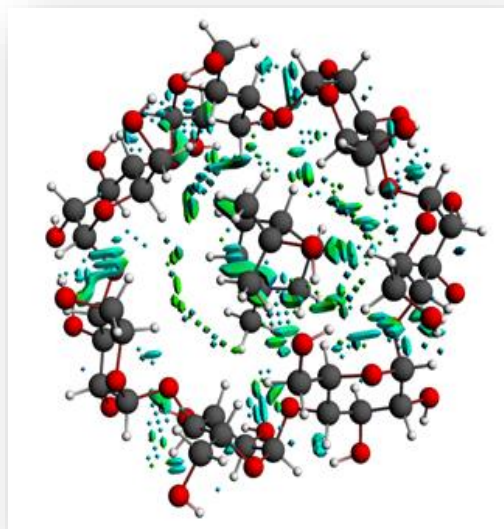
La figure IV.15 visualise l'isosurface NCI des modèles A et B dans le vide et dans l'eau au niveau théorique M06-2X/6-311G(d, p). L'interprétation visuelle des différents modèles est comme suit: Les interactions de van der Waals ont une couleur verte, les liaisons hydrogène ont une couleur bleue et les zones avec des interactions stériques répulsives sont de couleur rouge.

A partir de la figure il apparaît tout une gamme de liaisons faibles formées entre l'invité et l'hôte. Toutefois une zone principalement attractive entre le  $\alpha$ -Terpinéol et le  $\beta$ -CD est détectée. Cette dernière témoigne d'une forte présence d'interactions de van der Waals, des liaisons hydrogène et des interactions stériques répulsives pour les deux modèles A et B dans le vide et en particulier dans l'eau.

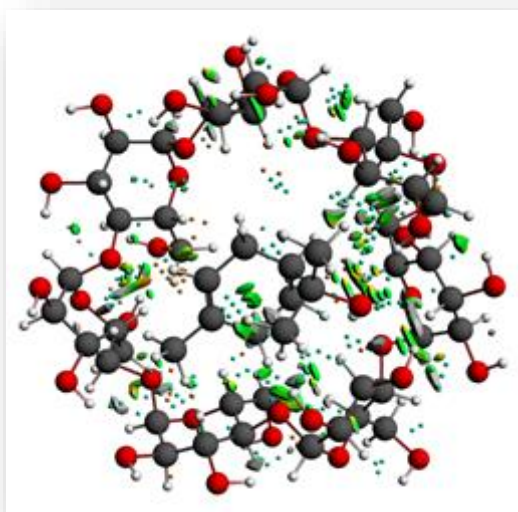
Comme il apparaît aussi l'établissement des liaisons intramoléculaires dans le  $\beta$ -CD entre les hydroxyles primaires et secondaires.



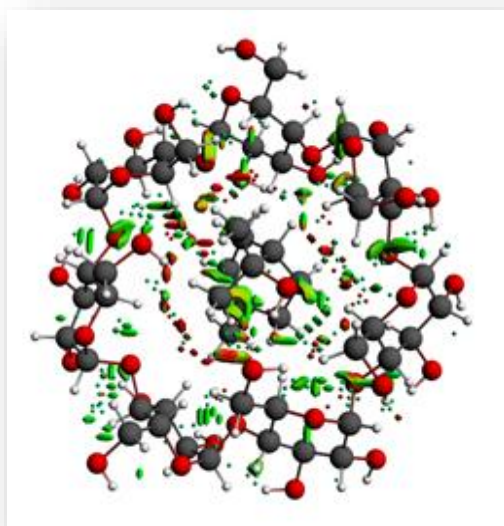
Modèle A dans le vide



Modèle B dans le vide



Modèle A dans l'eau



Modèle B dans l'eau

**Figure IV.15:** Illustrations graphiques des interactions non covalentes NCI, obtenu par la méthode M06-2X/6-311G(d, p) .

#### IV.10.4 Carte de potentiel électronique (MEP)

Les cartes de potentiel électrostatique moléculaire (MEP) sont des graphiques tridimensionnels très utiles. Ils permettent la visualisation de la distribution de charge



des molécules ainsi que la taille et la forme des molécules. En chimie organique la MEP est très utile dans la prédiction du comportement des molécules complexes [178-179].

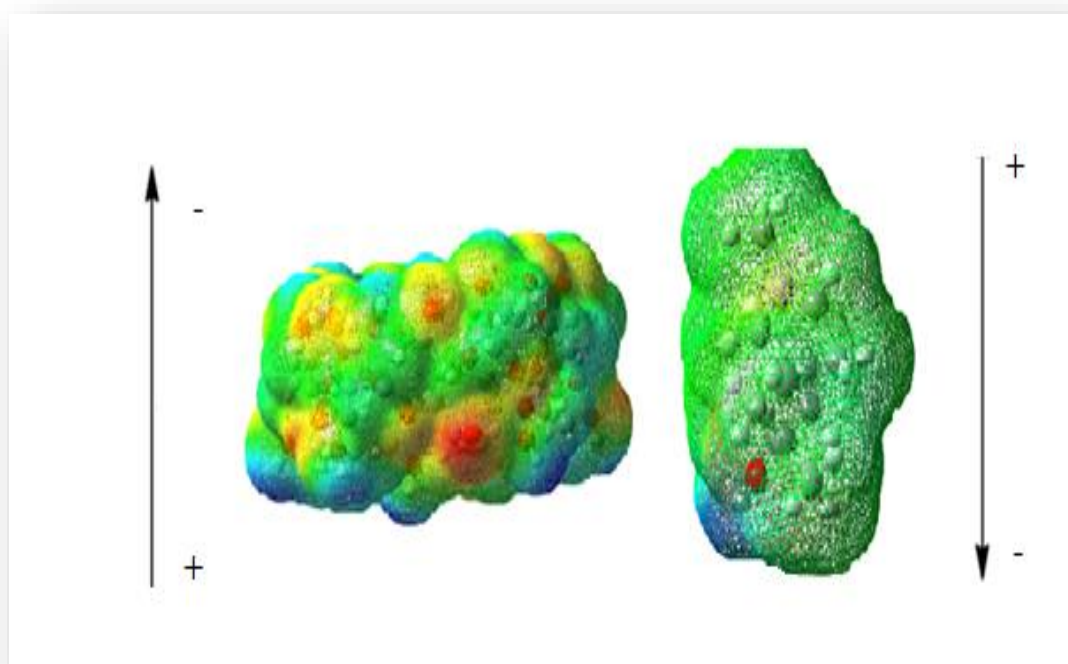
La figure IV.16 représente les zones d'interaction des deux molécules  $\alpha$ -Terpinéol et  $\beta$ -Cyclodextrine avec indication de l'orientation de leurs moments dipolaires, on remarque que la périphérie de la  $\beta$ -CD est de couleurs rouge, orange et jaune qui reflètent une zone électronégative. Le  $\alpha$ -Terpinéol possédant un seul oxygène dans sa structure représenté par une mono-zone rouge bien perceptible.

La MEP du complexe d'inclusion  $\alpha$ -Terpinéol / $\beta$ -CD a été calculé au niveau M06-2X/6-311G( d, p) dans le vide et dans l'eau pour les deux modèles A et B. Leurs MEP sont représentés sur les figures IV.17 , IV.18, IV.19 et IV.20.

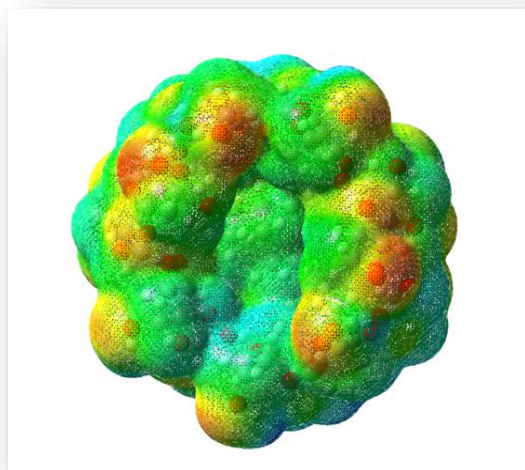
A partir des illustrations graphiques, il apparaît que le portail étroit est plus riche en électrons que le portail large de la  $\beta$ -CD et ceci dans le vide et dans l'eau. Comme l'inclusion est faite par le portail large on conviendrait à comprendre que l'invité a bien franchit ce portail tout en l'encombrant, laissant apparaître que des sites déficients en électrons (prédominance de la couleur bleu), pour atteindre le portail étroit qui est visiblement riche en électrons (prédominance de la couleur rouge). Ce qui confirme l'inclusion du  $\alpha$ -Terpinéol dans la  $\beta$ -Cyclodextrine.

En plus, dans le modèle A comme dans le modèle B du côté étroit dans le vide comme dans l'eau on visualise des zones en rouge intense ainsi que des couleurs en jaune et oranger, alors que du côté large la coloration en bleu et en vert est prédominante.

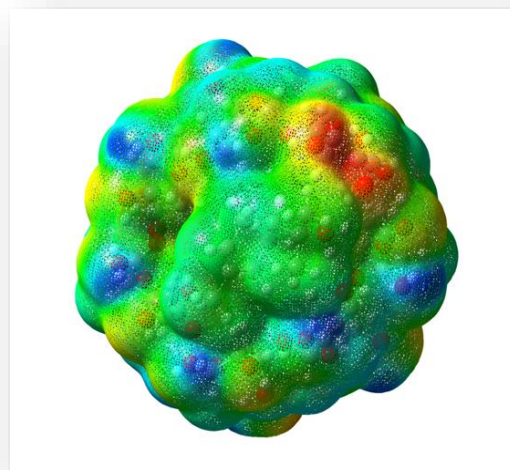
La coloration en bleu et en vert témoigne de la présence du cycle glucosidique près du cycle terpénique alors que les zones en rouge intense sont des groupements des oxygènes glucosidiques avec les groupes hydroxyles. La coloration en jaune et en oranger c'est la coloration des hydrogènes adjacents à des groupes hydroxyles ou des oxygènes glucosidiques qui témoignent de la formation de liaisons hydrogènes intramoléculaires et intermoléculaires.



**Figure IV.16** : Représentation des zones d'interactions des deux molécules  $\alpha$ -Terpinéol et  $\beta$ -Cyclodextrine.

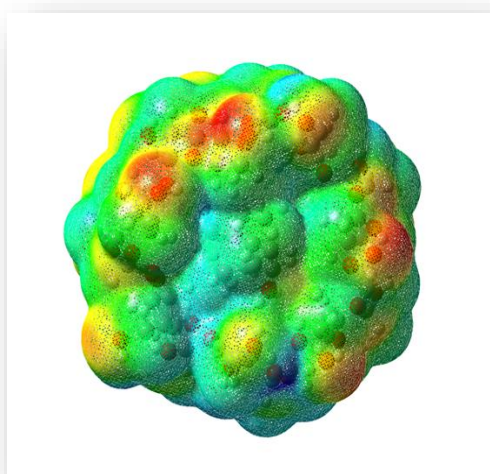


Portail étroit

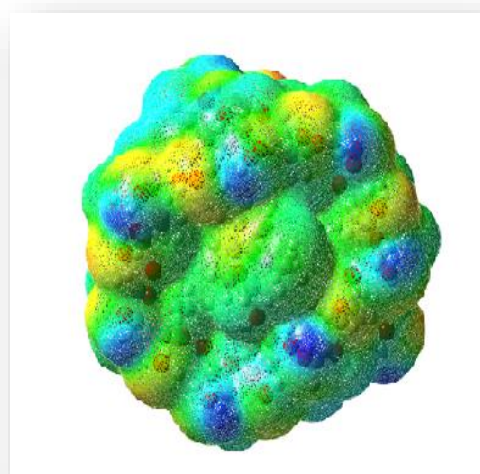


Portail large

**Figure IV.17** : Structures MEP du modèle A dans le vide avec la méthode M06-2X/6-311G(d, p).

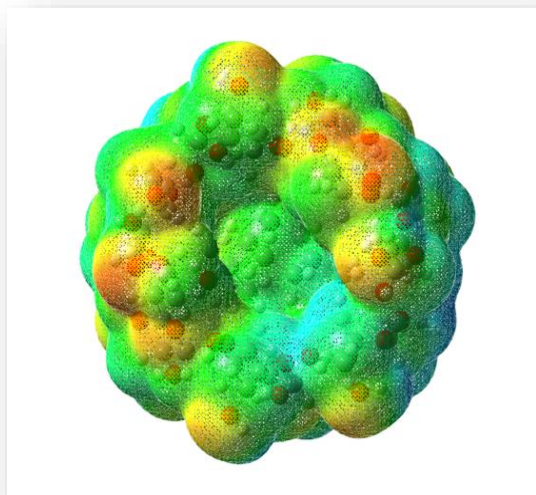


Portail étroit

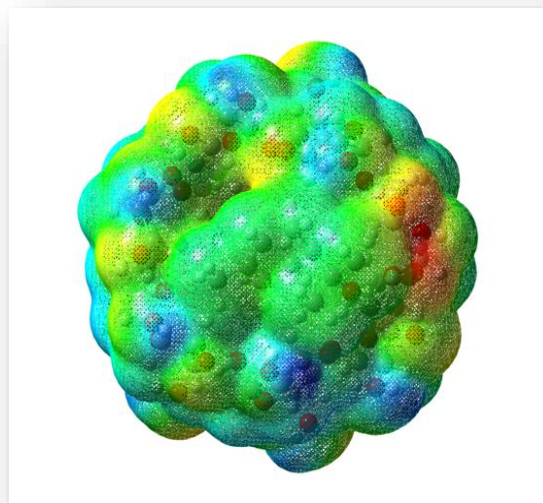


Portail large

**Figure IV.18** : Structures MEP du modèle B dans le vide avec la méthode M06-2X/6-311G(d, p).

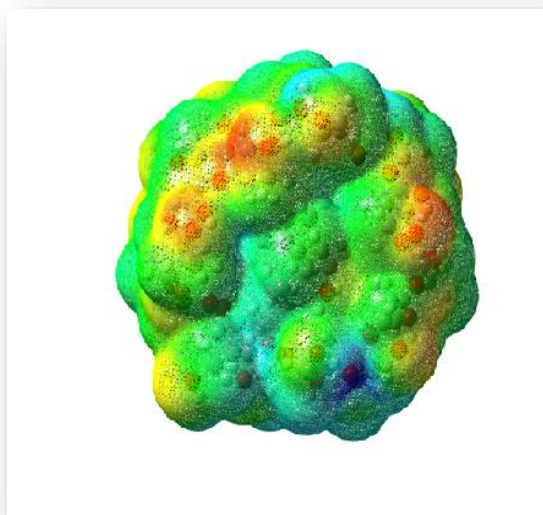


Portail étroit

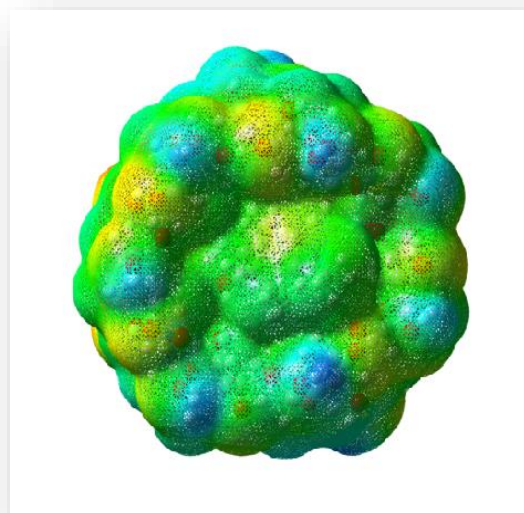


Portail large

**Figure IV.19** : Structures MEP du modèle A dans l'eau avec la méthode M06-2X/6-311G(d, p).



Portail étroit



Portail large

**Figure IV.20** : Structures MEP du modèle B dans l'eau avec la méthode M06-2X/6-311G(d, p).



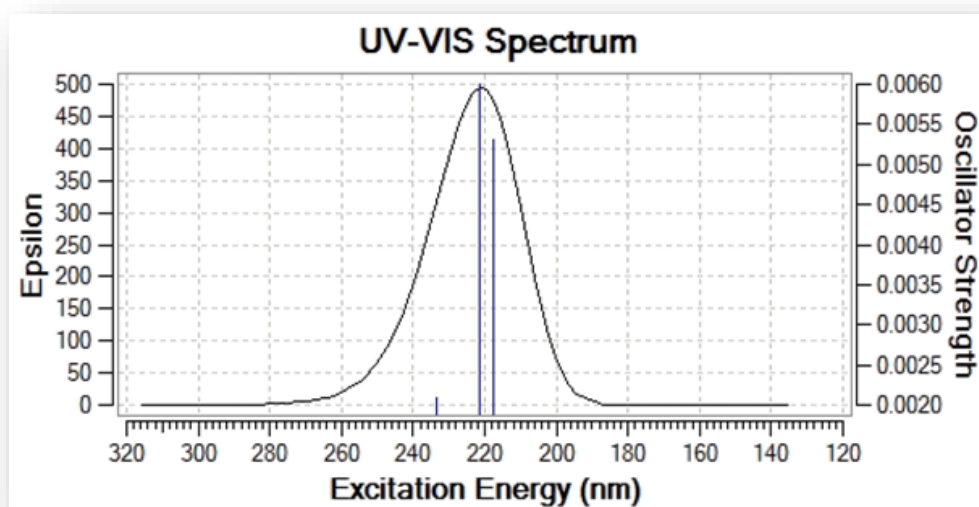
## IV.11 Investigation par les méthodes spectroscopiques

### IV.11.1 Transitions électroniques par UV/Visible

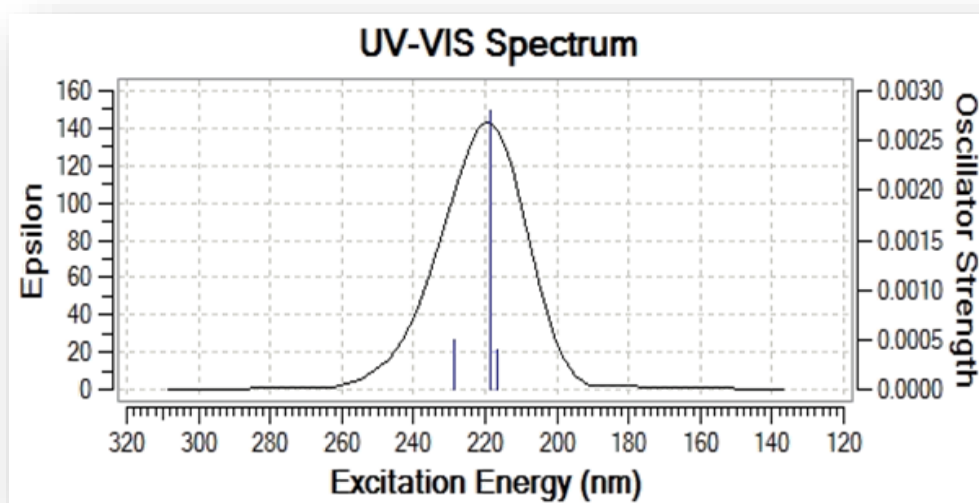
La théorie de la fonctionnelle de densité dépendant du temps (TD-DFT) permet d'obtenir les énergies et les configurations des états excités. Or, ces transitions électroniques sont déterminées par spectroscopie UV-visible qui peut nous fournir des informations sur les transitions électroniques engendrés entre l'hôte et l'invité.

A cet effet nous avons effectué un calcul des transitions électroniques et leurs énergies correspondantes avec la théorie de la fonctionnelle de la densité dépendant du temps (TD-DFT) au niveau théorique B3LYP/6-311G (d, p) à partir des structures optimisées. L'effet du solvant a été pris en compte avec le modèle (CPCM) au même niveau théorique.

Les figures IV.16 et IV.17 représentent les spectres UV-visible calculés des modèles A et B. Ils révèlent trois bandes d'absorption à 233,55 nm, 221,46 nm et 217,61 nm pour le modèle A et à 228,77 nm, 218,48 nm et 216,64 nm pour le modèle B.



**Figure IV.21** : Spectre d'absorption calculé TD-DFT du Terp@ $\beta$ -CD, modèle A



**Figure IV.22**: Spectre d'absorption calculé TD-DFT du Terp@ $\beta$ -CD, modèle B.

Ces bandes d'absorption correspondent aux transitions électroniques entre l'orbitale HOMO et les orbitales vacantes LUMO à différents niveaux énergétiques tels présentés dans les figures IV.18 et IV.19.

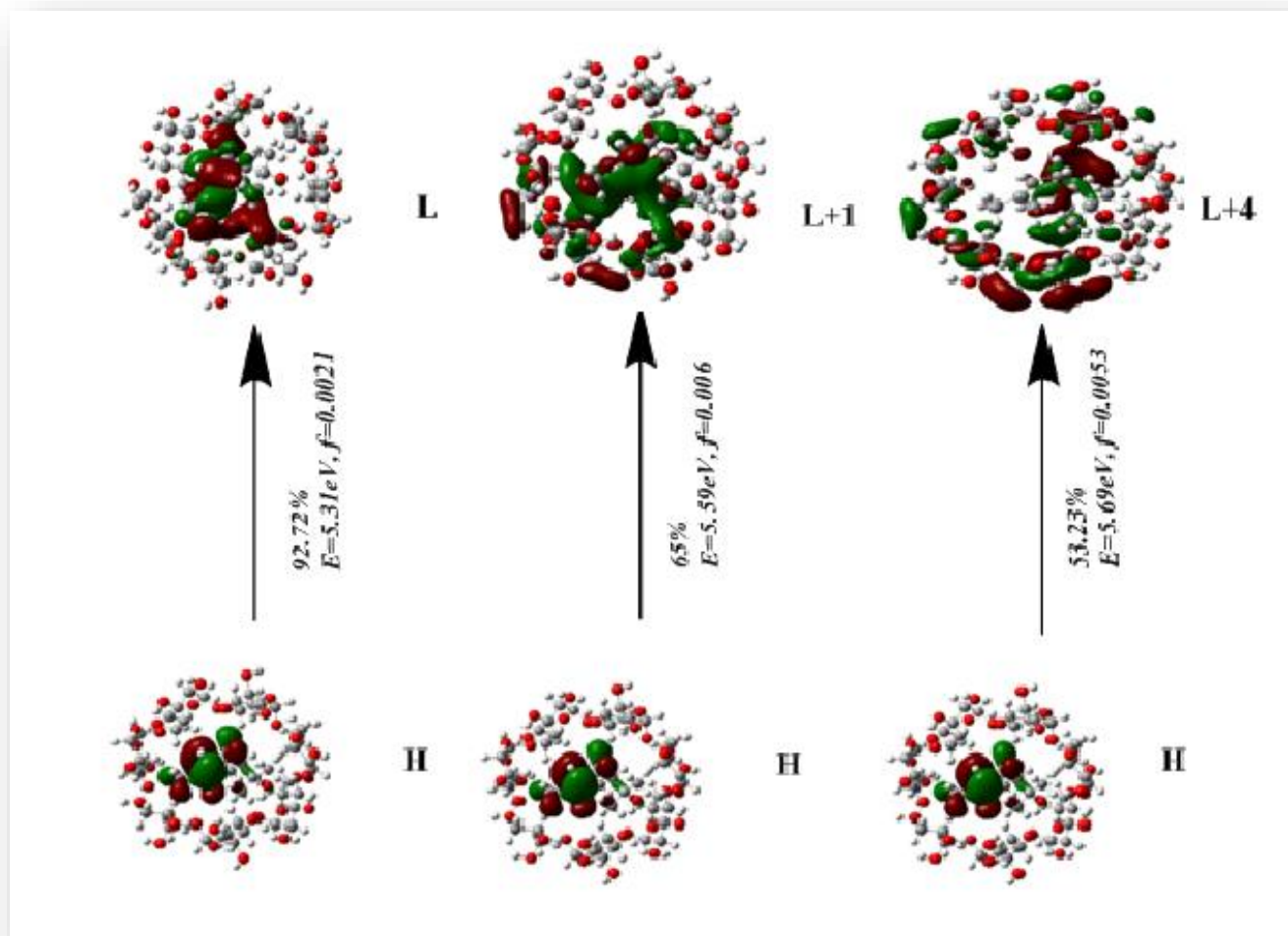
Pour les deux modèles A et B trois transitions verticales ont été observées. Les trois bandes correspondent à des transitions entre l'orbitale HOMO localisée principalement sur le  $\alpha$ -Terpinéol, tandis que les orbitales LUMO sont localisées conjointement sur le  $\alpha$ -Terpinéol et le  $\beta$ -CD.

Pour le modèle A, la bande 1 correspond à la transition HOMO  $\rightarrow$  LUMO avec une énergie 5,31 eV avec un taux de participation égale à 92,72%. La deuxième bande correspond à la transition HOMO  $\rightarrow$  LUMO + 1 avec une énergie 5,59 eV et un taux de participation égale à 65,2% quant à la troisième bande, elle correspond à la transition HOMO  $\rightarrow$  LUMO + 4 avec une énergie égale à 5,69 eV et un taux de participation égale à 53,23%. Comme l'orbitale HOMO est localisée sur la molécule hôte  $\alpha$ -Terpinéol alors que les orbitales LUMO sont localisées sur les molécules  $\alpha$ -Terpinéol et le  $\beta$ -CD, un transfert de charge est observé dans le modèle A,

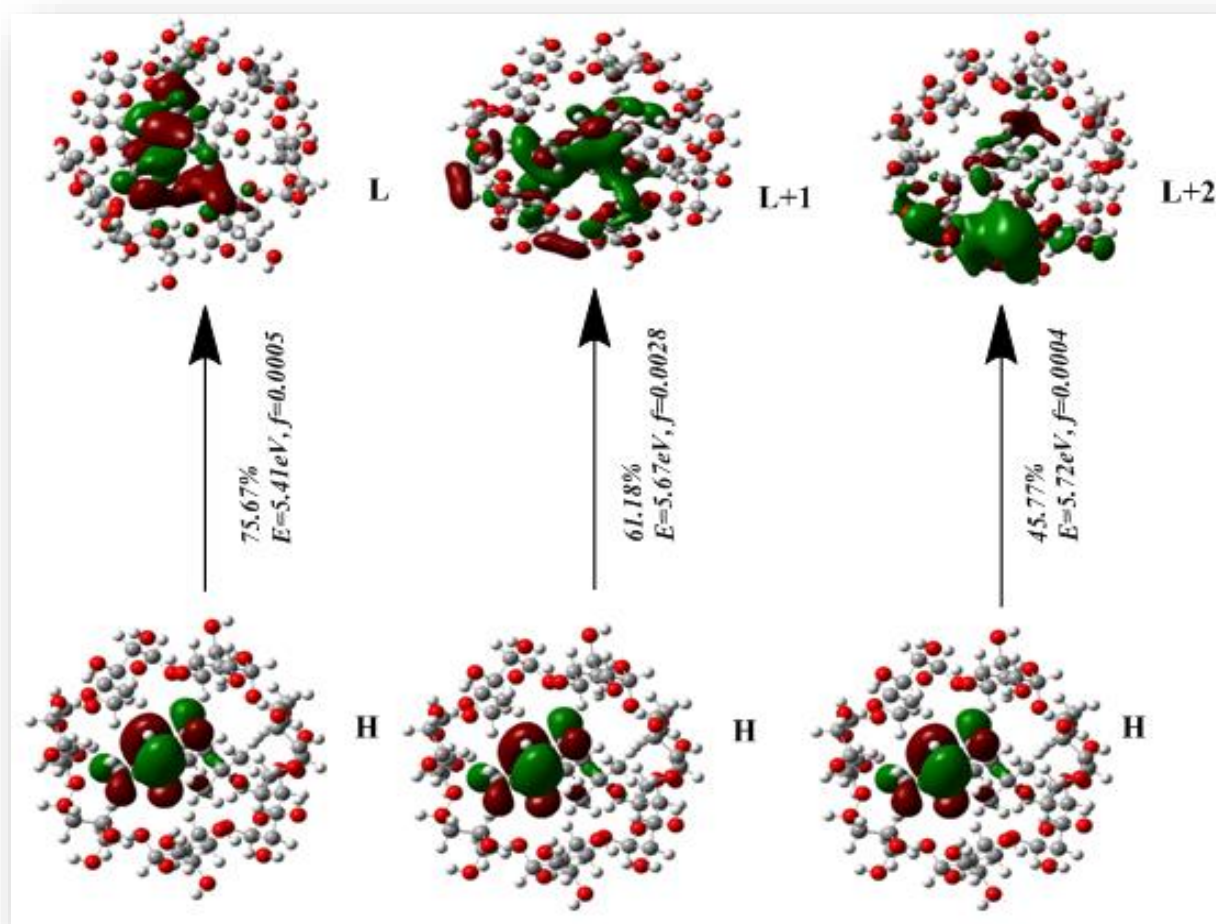
Pour le modèle B les transitions électroniques observées sont comme suit: la bande 1 correspond à la transition HOMO  $\rightarrow$  LUMO avec une énergie égale à 5,41 eV et un taux de participation égale à 75,61%, la deuxième bande correspond à la transition HOMO  $\rightarrow$  LUMO + 1 avec une énergie égale à 5,67 eV et un taux de participation égale à 61,18 % et enfin la troisième bande est attribuée à la transition HOMO  $\rightarrow$  LUMO + 2 avec une énergie de transition égale à 5,72 eV et un taux de participation égale à 45,77 %. Le transfert de charge entre le  $\beta$ -CD et le  $\alpha$ -Terpinéol est également observé dans le modèle B, puisque l'orbitale HOMO est localisée sur la molécule hôte  $\alpha$ -Terpinéol alors que les orbitales LUMO sont localisées sur les deux partenaires  $\alpha$ -Terpinéol et le  $\beta$ -CD.

D'après une étude expérimentale [ 177] les spectres UV ont révélé que le  $\alpha$ -terpinéol atteignait son maximum dans la région 200-240 nm et selon l'illustration des transitions électroniques des spectres UV-visible des deux modèles A et B on a constaté que ces transitions ne sont pas purement intermoléculaires (92,72%, 75,67%), ce qui nous amène à considérer que ces transitions électroniques sont en fait une compétition entre des transitions intramoléculaires et intermoléculaires.





**Figure IV.23:** Tracé des orbitales moléculaires des énergies d'excitation verticale (E, eV) et les forces d'oscillateur (f) pour les complexes d'inclusion  $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD, Modèle A.



**Figure IV.24 :** Tracé des orbitales moléculaires des énergies d'excitation verticale (E, eV) et les forces d'oscillateur (f) pour les complexes d'inclusion  $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD, ModèleB.

### IV.11.2 Analyse par spectroscopie FT-IR

La spectrophotométrie à transformée de Fourier FTIR est utilisée depuis plusieurs années pour l'identification de la formation des complexes d'inclusion ainsi, l'inclusion est confirmée par la disparition ainsi que la modification de l'intensité ou le déplacement des bandes caractéristiques [158].

Dans notre étude, nous avons effectué l'analyse Infrarouge au niveau théorique B3LYP/6-311G(d, p) dans l'eau avec le modèle de solvation implicite CPCM.

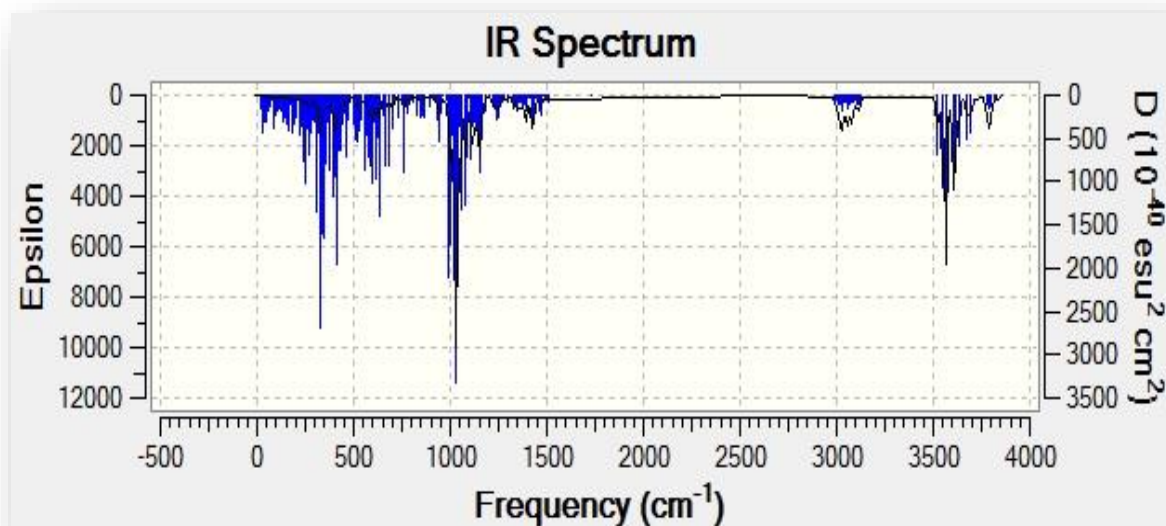
Les figures IV.23, IV.24, IV.25 et IV.26 on représente les spectres infrarouge des modèles A et B ainsi que du  $\alpha$ -Terpinéol et la  $\beta$ -CD avant complexation.

Dans l'étude expérimentale, Makson G.B. Oliveira et al se sont référés à l'observation dans l'infrarouge l'élargissement de la bande de valence caractéristique du groupe alcène ( $1400\text{ cm}^{-1}$ ) du cycle terpénique dans le complexe  $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD indiquant la présence du  $\alpha$ -Terpinéol dans la  $\beta$ -CD [158].

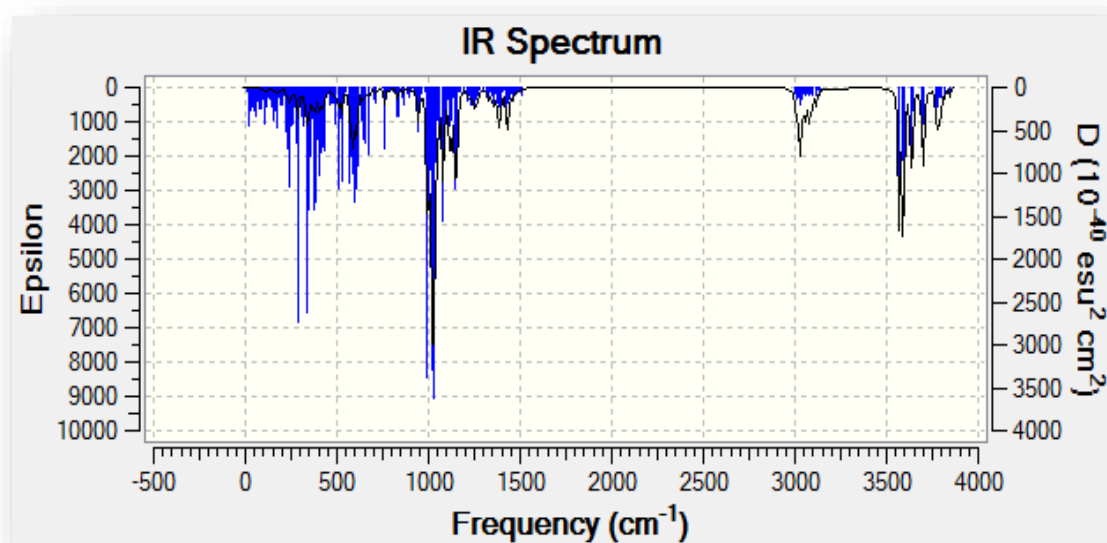
Dans notre étude, les spectres représentés sur les figures IV.23, IV.24 montrent la présence d'une bande large caractéristique des liaisons O-H liés dans l'intervalle ( $3566\text{ cm}^{-1}$  à  $3846\text{ cm}^{-1}$ ) pour le modèle B et ( $3522,6\text{ cm}^{-1}$  à  $3830\text{ cm}^{-1}$ ) pour le modèle A. D'après les spectres, il s'avère que ces bandes sont plus intenses pour le modèle A que pour le modèle B. De même la bande de valence de la double liaison (C=C) caractéristique du  $\alpha$ -Terpinéol a été déplacé avec une intensité très faible (une petite bosse), puisque les bandes correspondant à la partie de l'invité transloquée dans la cavité de la  $\beta$ -CD seront facilement masquées ou altérées par celles du spectre de la  $\beta$ -CD [180]. Ces modifications sont indicatives de l'inclusion et sont dues à la perte de la vibration et de la transition de l'invité à cause du changement de son environnement et de ses interactions avec la  $\beta$ -CD [180] ce qui prouve que l'inclusion du  $\alpha$ -Terpinéol a bien eu lieu.

Il est important de noter que l'apparition de la petite bosse dans le spectre infrarouge du complexe est due à la délocalisation de la double liaison (C149 = C151) du cycle terpénique de l'invité après interaction avec le doublet libre de l'oxygène (O66) de la  $\beta$ -CD. En effet l'analyse NBO a permis d'identifier une interaction de type donneur-accepteur entre LP (O66) de la  $\beta$ -CD  $\rightarrow \rho^*(2)C149 -$

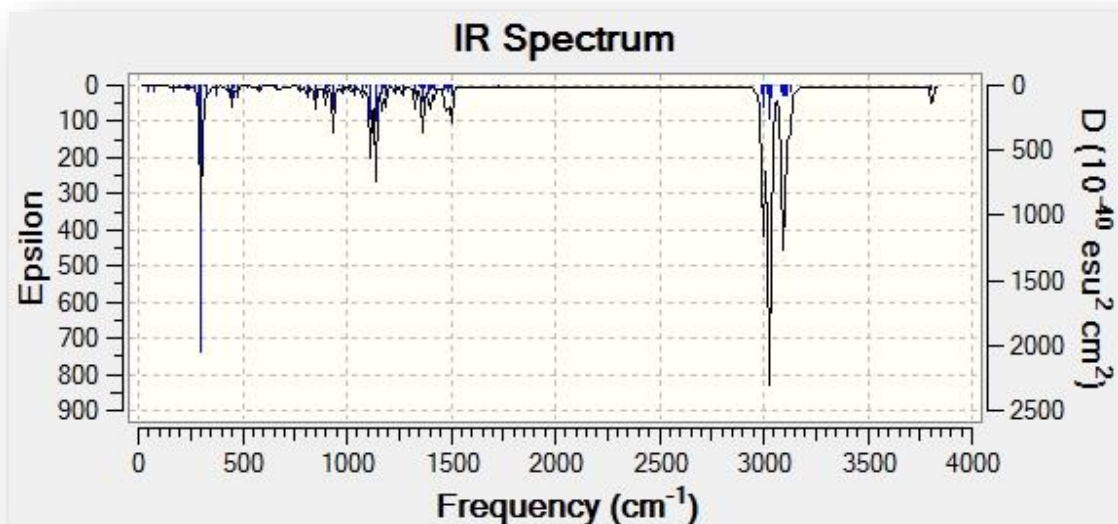
C151 du  $\alpha$ -Terpinéol avec une longueur de liaison  $d \approx 3,53 \text{ \AA}$  et une énergie de stabilisation  $E^2 \approx 0,06 \text{ kcal/mol}$ .



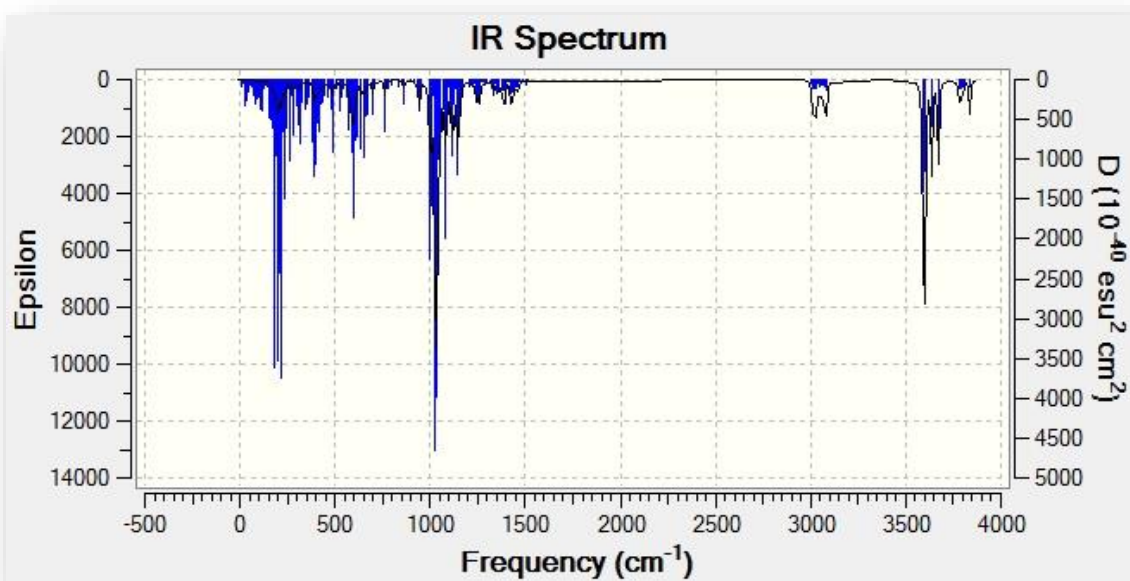
**Figure IV.25 :** Spectre Infrarouge du modèle A par la méthode B3LYP/6-311G(d, p) dans le solvant -modèle CPCM.



**Figure IV.26:** Spectre Infrarouge du modèle B par la méthode B3LYP/6-311G(d, p) dans le solvant -modèle CPCM.



**Figure IV.27:** Spectre Infrarouge du  $\alpha$ -Terpinéol par la méthode B3LYP/6-311G(d, p) dans le solvant -modèle CPCM.



**Figure IV.28:** Spectre Infrarouge de la  $\beta$ -CD la par la méthode B3LYP/6-311G(d, p) dans le solvant -modèle CPCM.

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Burd S. " Essential oils: Their antibacterial properties and potential applications in foods—A review", *International Journal of Food Microbiology*, 94(3), 223-253 (2004).
- [2] Bouyahya Abdelkrim et al. " Les huiles essentielles comme agents anticancéreux : actualité sur le mode d'action", DOI: 10.1007/s10298-016-1058-z (2016).
- [3] C.Khaleel, N. Tabanca, G. Buchbauer "alpha-terpinéol, a natural monoterpene: a review of its biological properties", *Open Chem*, 16, 349-361 (2018).
- [4] M.J. Park et al "Effect of citral, eugenol, nerolidol and  $\alpha$ -terpineol on the ultra-structural changes of *Trichophytonmentagrophytes* ", *Fitoterapia* 80, 290–296 (2009).
- [5] WanpingZhu et al " Discovery of a novel series of  $\alpha$ -terpineol derivatives as promising anti-asthmatic agents: their design, synthesis, and biological evaluation ", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 419-425 (2018). doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.068 .
- [6] Maria FlorenziaMazzobre et al., "Solubility and Stability of  $\beta$ -Cyclodextrin-Terpineol Inclusion Complex as affected by Water", *Food Biophysics*, 6, 274-280 (2011).
- [7] J. M. Lehn, *Supramolecular chemistry Concepts and methods in Supramolecular Chemistry*, John Wiley and sons Ltd, Chischester, England (2000).
- [8] Madi F., Khatmi D.E, Largate L., *Oriental Journal of Chemistry.*, Vol. 24 (1), 43-48 (2008).
- [9] MadiFatiha, KhatmiDjameleddine, Largate Leila., *Orbital* 1 (1) 26-37 (2009).
- [10] F. Madi, DjameleddineKhatmiet al., *C. R. Chimie* 12, 1305–1312 (2009).
- [11] Madi F., Khatmi D.E., L. Largate., *Journal of Molecular Liquids* 154, 1–5, 2010.
- [12] Nouar L., Haiahem S., Bouhadiba A., Madi F., *Journal of Molecular Liquids* 160, 8–3 (2011).
- [13] Nouar L., Haiahem S., Bouhadiba A., Madi F., Lagraate L., *Journal of Molecular Liquids*, 160, 1–7. (2011), doi:10.1016/j.molliq.2011.02.004.
- [14] SorayaBenghodbane., DjameleddineKhatmi. *C. R. Chimie.*, 15,371–377 (2012) doi:10.1016/j.crci.2011.11.007.
- [15] Madi F., Largate L., Nouar L., Khatmi D. E., *Journal of theTaiwan Institute of Chemical Engineers* 43, 868–872., , (2012), doi.org/10.1016/j.jtice.2012.07.004.
- [16] Haiahem S., Bouhadiba A., Nouar L., Djilani I., Madi F. KhatmiD.E.J.,*InclPhenomMacrocycl Chem.*, 74, 191–200 (2012), doi10.1007/s10847-011-0100-x.
- [17] DjemilRayenne and KhatmiDjameleddine.*Journal of computational and theoretical Nanoscience.* 9, 1571-1576, (2012).
- [18] SamahHadjar, Khatmidjameleddine, *Journal of computational and theoretical Nanoscience*, 9, 1-6 (2012).
- [19] NassimaMalam, DjameleddineKhatmi, Salah/E Azzouz, SorayaBenghodbane and AattouiOuassilaYahia., *journal of inclusion phenomenon and macrocyclic chemistry*, 73, 305-312 (2012), doi10.1007/s10847-011-0057-9.

- [20] Haiahem S., Nouar L., Djilani I., Bouhadiba A., Madi F., Khatmi D.E., C. R. Chimie 16, 372–379. (2013). doi.org/10.1016/j.crci.2012.11.008.
- [21] Djilani I., Nouar L., Madi F., Haiahem S., Bouhadiba A., Khatmi D.E., C. R. Chimie 16, 696–703. (2013), doi.org/10.1016/j.crci.2013.02.009.
- [22] Madi F., Largate L., Khatmi D.E., Nouar L., J InclPhenomMacrocyclChem 77:421–427 (2013). DOI 10.1007/s10847-012-0262-1.
- [23] Madi F., Largate L., Nouar L., Khatmi D. E., J InclPhenomMacrocyclChem 76:379–384. (2013). DOI 10.1007/s10847-012-0209-6.
- [24] Bouhadiba A., Nouar L., Haiahem S., Djilani I. Madi F., Khatmi D.E., J Incl. PhenomMacrocycl Chem. 77:455–462. (2013). DOI 10.1007/s10847-012-0266-x.
- [25] Lafifi I, D. Khatmi , “Chapter 13-Theoretical Investigation of the Intramolecular H-Bonding on Tautomerism”. Advances in Quantum Chemistry, 68, 257-268 (2014).
- [26] I. Djilani, L. Nouar, F. Madi, S. Haiahem, A. Bouhadiba, D. Khatmi, “Chapter 15- Molecular Modeling Study of Neutral and Cationic Species of Ortho-Anisidine by  $\beta$ - Cyclodextrin”. Advances in Quantum Chemistry. 68, 279-291 (2014).
- [27] M. Rahim, F. Madi, L. Nouar, S. Haiahem, D. Fateh, D. Kkhatmi, “Chapter 14-  $\beta$ - Cyclodextrin Interaction with Edaravone Molecular Modeling Study”. Advances in Quantum Chemistry. 68, 269-278 (2014).
- [28] Mouhamed Rahim, Fatiha Madi, Leila Nouar et al. “Driving Forces and Electronic Structure in  $\beta$ -Cyclodextrin/3,3'-Diaminodiphenylsulphone Complex”. Journal of Molecular liquids. 199, 501-510 (2014).
- [29] Lachi Nadia, Khatmi Djameleddine, Djémil Rayenne, " Theoretical Study of Inclusion Processes of Octopamine with  $\beta$ - Cyclodextrin : PM6, ONIOM, and NBO analysis ”. Comptes Rendus Chimie. 17, Issue 12 1169 -1175 (2014).
- [30] Largate Leila, Madi Fatiha, Khatmi Djameleddine, Nouar Leila, “Investigation of the Inclusion Processes of N-Acetyl-4-Aminophenol with Me-  $\beta$ - Cyclodextrin; A Computational Study”., Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers. 45, Issue 2 387-392 (2014).
- [31] Zekri Kamel Eddine, Madi Fatiha., Zaboub Amal., Nouar Leila, Merdes Rachid., C. R. Chimie., 18, 193–198 (2015). doi.org/10.1016/j.crci.2014.04.012.
- [32] Ouassila Attoui-Yahia, Djameleddine Khatmi, Khairedine Kraim, Fouad Ferkous, “Hydrogen bonding investigation in Pyridoxine/  $\beta$ -cyclodextrin complex based on QTAIM and NBO approaches”. Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers, 47, 91–98 (2015).
- [33] Rayenne Djemil, Ouassila Attoui-Yahia, and Djameleddine Khatmi, “DFT-ONIOM study of the dopamine/ $\beta$ -CD complex: NBO and AIM analysis”., Can. J. Chem. doi:10.103.19.72 (2015).
- [34] Djilani Imene, Fatiha Madi, Leila Nouar , Sakina Haiahem, Mohamed Rahim, Djameleddine Khatmi, Abdelaziz Bouhadiba., C. R. Chimie. 18 170–177. (2015). doi.org/10.1016/j.crci.2014.05.003.



- [35] Merabet Nora, MadiFatiha, Nouar Leila, HaiahemSakina, KhatmiDjamelEddine, Journal of Molecular Liquids 211, 40–47 (2015).
- [36] MadiFatiha, BouneflaFaiza, KiratiIchraf, Nouar Leila, KhatmiDjamelEddine., Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers. 50, 37–42 (2015).
- [37] A. Antony MuthuPrabhu, G.S. Suresh Kumar ,MadiFatiha , S. Sorimuthu , M. Sundar Raj. Journal of Molecular Structure.1079 ,370–382 (2015).doi.org /10.1016/ j.molstruc.2014.08.045.
- [38] Mansour Mohamed Bounab ,Khatmidjameleddine, HumbelStephane , RayenneDjémil ,MadiFatiha, Nouar Leila. Journal of Molecular Liquids.222 ,777–782 (2016).
- [39] Amal ZABOUB, Fatiha MADI, Rachid MERDES, Messaouda MOHAMEDI, Leila NOUAR, ” A combined DFT and experimental study of proline/ $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex”. Journal of Molecular Liquids, 216 716–723 (2016).
- [40] LahceneAbdelmalek, MADI Fatiha, NOUAR Leila et al ” Computational study of inclusion complex formation between carvacrol and  $\beta$ -cyclodextrin in vacuum and in water: Charge transfer, electronic transitions and NBO analysis ” Journal of Molecular Liquids., 224, 62–71 (2016). doi.org/10.1016/j.molliq.2016.09.053.
- [41] AbdelazizBouhadiba , YoughourtaBelhocine , Mohamed Rahim, ImeneDjilani , Leila Nouar , DjamelEddineKhatmi., Journal of Molecular Liquids., 233, 358 -363 (2017), doi.org/10.1016/j.molliq.2017.03.029.
- [42] MounaCheriet.,FatihaMadi, Leila Nouar., · IsmahanLafifi., · SafiaHimri., Nora Merabet, · DjameleddineKhatmi., J InclPhenomMacrocycl Chem., 89:127–136 (2017). doi 10.1007/s10847-017-0738-0.
- [43] MoukhtariAbdelaali, MadiFatiha , Nouar Leila, Merabet Nora, CherietMouna, HaiahemSakina, KhatmiDjamelEddine., Journal of Molecular Liquids,242 714–721. (2017) doi.org/10.1016/j.molliq.2017.07.021.
- [44] A. Antony MuthuPrabhu., MadiFatiha., Nouar Leila., T. Anantha Raj., Inmaculada Navarro-Gonza´lez., Maria Jesu´sPeriago., Maria JosefaYa´n~ez-Gasco., HoracioPe´rez-Sa´nchez. J Solution Chem. 47:409–429.(2018).doi.org/10.1007/ s10953-018-0728-x.
- [45] A. Antony MuthuPrabhu , MadiFatiha, B. Sivaraman , Maria JosefaYáñez-Gascón , Horacio Pérez-Sánchez., Journal of Molecular Liquids. 268, 911-924 (2018).
- [46] YoughourtaBelhocine, Abdelaziz Bouhadiba,MohamedRahim,LeilaNouar, ImeneDjilani, and Djamel Eddine Khatmi "Inclusion Complex Formation of  $\beta$ -Cyclodextrinwith the Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug FlufenamicAcid: ComputationalStudy", Journal Macroheterocycles, 11(2), 203-209 (2018).
- [47] Belgacem Bezzina, RayenneDjémil, DjameleddineKhatmi, Stéphane Humbel, Yannick Carissan. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. 92, 115–127 (2018). doi.org/10.1007/s10847-018-0822-0.

- [48] Himrisafia, LafifiIsmahan, GuendouziAbdelkrim, CherietMouna, Nouar Leila, MadiFatiha  
Journal of Molecular Liquids., 280,218-229 (2019)doi.org/10.1016/j.molliq.2019.01.019.
- [49] Garnéro., J. Huiles essentielles. Techniques de l'Ingénieur, traité Constantes physicochimiques,  
K 345-1, 39 (1996).
- [50] Degryse A.C., Delpla I. &Voinier M.A., Risques et bénéfices possibles des huiles essentielles.  
Atelier santé environnement -IGS- EHESP, 87 (2008).
- [51] Benayad N., Les huiles essentielles extraites des plantes médicinales marocaines: moyen efficace  
de lutte contre les ravageurs des denrées alimentaires stockées. Université Mohammed V – Agdal.  
Rabat, 63p ( 2008).
- [52] Besombes C., Contribution à l'étude des phénomènes d'extraction hydrothermomécanique  
d'herbes aromatiques. Applications généralisées. Thèse de doctorat. Université de La Rochelle, 289p ( 2008).
- [53] Abdoul DorossoSamate, Compositions chimiques d'huiles essentielles extraites de plantes  
aromatiques de la zone soudanaise du Burkina Faso: valorisation, Mémoire de doctorat, Université  
de Ouagadougou (2002).
- [54] Boudershem A., "effet de huiles essentielles de la plante *LaurusNobilis* sur l'aspect toxicologique  
et morphométrique des larves des moustique", mémoire Master, Université Eloued (2015).
- [55] Kfoury M. "Préparation, caractérisation physicochimique et évaluation des propriétés biologiques  
de complexes d'inclusion à base de cyclodextrines : applications à des principes actifs de type  
phénylpropanoïdes. Biotechnologies". Université du Littoral Côte d'Opale, université du Liban (2015).
- [56] KesbiAmrane, Etude des propriétés physicochimique et évaluation de l'activité biologique des  
huiles essentielles d'eucalyptus globulus dans la région de Ouargla, mémoire Master, université de  
Ouargla (2011).
- [57] AUTARD M,"Place et intérêt de l'aromathérapie en cancérologie", Thèse de doctorat, université  
de Marseille (2017).
- [58] Xavier Fernandez & Farid Chemat, "la chimie des huiles essentielles Tradition et Innovation", Ed.  
Vuibert, 2016.
- [59] Tajkarimi, M.M., Ibrahim, S.A., Cliver, D.O."Antimicrobial herb and spice compounds in food",  
Food Control. 21(9), 1199–1218, (2010).
- [60] Nazzaro, F., Fratianni, F., De Martino, L., Coppola, R., De Feo, V.."Effect of essential oils on  
pathogenic bacteria", Pharmaceuticals.6(12), 1451–1474. (2013).
- [61] Bouyahya Abdelkrim et al " les huiles essentielles comme agents anticancéreux : actualité sur le  
mode d'action", DOI: 10.1007/s10298-016-1058-z. (2016).
- [62] Zabka, M., Pavela, R., "Antifungal efficacy of some natural phenolic compounds against  
significant pathogenic and toxinogenic filamentous fungi.",  
doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.05.076, (2013).

- [63] Ultee, A., Bennik, M.H.J., Moezelaar, R., "The phenolic hydroxyl group of carvacrol is essential for action against the food-borne pathogen *Bacillus cereus*". *Appl. Environ. Microbiol.* 68(4), 1561–1568, (2002).
- [64] P. Anastas, J. Warner, *Green Chemistry, Theory and Practice*, Oxford, Oxford University Press, (1998).
- [65] T. Toplisek, R. Gutafson, "Cleaning with d-limonène: a substitute for chlorinated solvents", *Precision Cleaning*, 3, 17-20, (1995).
- [66] Kesbi A. "étude des propriétés physicochimique et évaluation de l'activité biologique des huiles essentielles d'eucalyptus globulus dans la région de Ouargla.", Mémoire de Master, université de Ouargla, (2011).
- [67] Castro, H.T., Martinez, J.R., Stashenko, E. "Anethole isomerization and dimerization induced by acid sites or UV irradiation". *Molecules*. 15(7), 5012–5030. (2010)
- [68] Turek, C., Stintzing, F.C. "Impact of different storage conditions on the quality of selected essential oils". *Food Res. Int.* 46(1), 341–353, (2012).
- [69] C.Khaleel, N. Tabanca, G. Buchbauer, "alpha-terpinéol, a natural monoterpene: a review of its biological properties", *Open Chem.* 16,349-361, (2018).
- [70] Vital, J., Ramos, A.M., Silva, I.F., and Castanheiro, J.E., The Effect of  $\alpha$ -Terpineol on the hydration of  $\alpha$ -pinene Over Zeolites Dispersed in Polymeric Membrane, *Catalysis Today*. 67, 217-223, (2001).
- [71] Roger H. C. NEBIE , Constantin DABIRE , André BELANGER et al., " Nouveau chémotype de l'huile essentielle de basilic acclimaté au Burkina Faso", *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 4(5): 1801-1807, (2010).
- [72] Rita de Cássia da Silveira et al., " A Review on Anti-Inflammatory Activity of Monoterpenes", *Molecules*, 18, 1227-1254 doi:10.3390/molecules18011227, (2013).
- [73] Sadia Bashir Hassan et al., "Alpha terpineol: A potential anticancer agent which acts through suppressing NF- $\kappa$ B signaling", *Anticancer research* ,30(6):1911-9, 2010).
- [74] Wanping Zhu et al " Discovery of a novel series of  $\alpha$ -terpineol derivatives as promising anti-asthmatic agents: their design, synthesis, and biological evaluation ", *Eur. J. Med. Chem.* 143, 419-425(2017).
- [75] R. Vallinayagam et al. " Performance and emissions of gasoline blended with terpineol as an octane booster", *Renewable Energy* ,101-1087-1093 (2017).
- [76] Schmid, G., Cyclodextringlycosyltransferase production: yield enhancement by overexpression of cloned genes. *Trends Biotechnol.* 7(9), 244–248 (1989).
- [77] Gidwani, B., Vyas, A., Synthesis, characterization and application of epichlorohydrin- $\beta$ -cyclodextrin polymer. *Colloid.Surface. B.* 114, 130–137 (2014).
- [78] Harada, A., Takashima, Y., Yamaguchi, H. Cyclodextrin-based supramolecular polymers. *Chem.Soc. Rev.* 38(4), 875–882 (2009).

- [79] Schmidt, B.V.K.J., Hetzer, M., Ritter, H., Barner-Kowollik, C.. Complex macromolecular architecture design via cyclodextrin host/guest complexes. *Prog.Polym.Sci.* 39(1), 235–249 (2014).
- [80] Martin del Valle, E., *Proc. Biochem.* 39,1033 (2004).
- [81] Loftsson, T., Brewster, M.E.. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: effects on drug permeation through biological membranes. *J. Pharm. Pharmacol.* 63(9), 1119–1135 (2011).
- [82] Szejtli, J. "Past, present, and future of cyclodextrin research". *Pure Appl. Chem.*76(10), 1825–1845 (2004).
- [83] G. Crini, M. Morcellet, N. Morin, *L'actualité chimique* 247,18-25 (2001).
- [84] Landy, D., Mallard, I., Ponchel, A., Monflier, E., Fourmentin, S.. Remediation technologies using cyclodextrins: an overview. *Environ. Chem. Lett.* 10(3), 225–237 (2012).
- [85] Pose-Vilarnovo, B., Perdomo-Lopez, I., Echezarreta-Lopez, M.,Schroth-Pardo, P., Estrada, E., Torres-Labandeira, *J. Pharm. Sci.*, 13, 325 (2001).
- [86] Delphine Castagne ,Thèse de doctorat,: "Etude des interactions entre les cyclodextrines et les membranes liposomales ou biologiques", université de Liège, (2010).
- [87] Landy, D., Mallard, I., Ponchel, A., Monflier, E., Fourmentin, S. "Remediation technologies using cyclodextrins: an overview". *Environ. Chem. Lett.* 10(3), 225–237 (2012).
- [88] Romain Jacquet, thèse de doctorat, "Cyclodextrines hydrophiles : caractérisation et étude de leurs propriétés énantiosélective et complexante. Utilisation de la chromatographie en phase liquide et de la spectrométrie de masse". Université d'Orléans (2006).
- [89] RAHIM Med., thèse de doctorat, " Etude par modélisation moléculaire du complexe d'inclusion de 3,3'-diaminodiphenylsulphone avec la $\beta$ -cyclodextrine", Université de Guelma, (2014).
- [90] Attoui Y. H. thèse de doctorat, " Contribution de La Modélisation Moléculaire à l'étude des propriétés structurales et électroniques du complexe d'inclusion Benzocaine/ $\beta$ -Cyclodextrine par les méthodes quanto-chimiques", Université de Annaba (2017).
- [91] Atwood, J.L., Barbour, L.J., Raston, C.L., Sudria, I.B.N., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37, 981 (1998).
- [92]Szejtli, J.et al.," The  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex of menadione (vitamin K3), *Pharmazie*, 37(10), 725–728, (1982).
- [93] Mokhtari A. Thèse de doctorat " Approche computationnelle sur l'étude du processus d'inclusion de Thymol avec la  $\beta$ -Cyclodextrine", Université de Guelma (2018).
- [94] MerabetN.Thèse de doctorat "Etude des interactions hôte-invité", Université de Guelma (2017).
- [95] A. Antony MuthuPrabhu., Madi Fatiha, Nouar Leila et al., *J Solution Chem.* 47, 409–429, doi.org/10.1007/ s10953-018-0728-x (2018).
- [96] Antony MuthuPrabhu, MadiFatihaet al., *Journal of MolecularLiquids.*268, 911-924 (2018).
- [97]Ribeiro, L., Carvalho, R.A., et al. "Multicomponent complex formation between vinpocetine, cyclodextrins, tartaric acid and water-soluble polymers monitored by NMR and solubility studies"., *Eur. J. Pharm. Sci.*, 24(1), 1–13 (2005).
- [98] Mostfaoui L. Cours : Méthodes de la modélisation moléculaire.

- [99] Dewar, M. J., Zoebisch, S., Healy, E. G., Stewart, J. J. P., *J. Chem. Soc.*, 107, 3902, (1985).
- [100] Stewart, J. J. P., *J. Comput. Chem.*, 10, 209 (1989).
- [101] Stewart, J. J. P., *J. Mol. Model.* 13, 117 (2007).
- [102] Avakyan, V. G., Nazarov, V. B. et al., *A. Russ. Chem. Bull.*, 48, 1833 (1999).
- [103] Li, X. S.; Liu, L.; Mu, T. W. et Guo, Q-X. *Manatsh. Chem.*, 131, 849 (2000).
- [104] Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* B136, 864 (1964).
- [105] Kohn, W., Sham, L., *Phys. Rev. A*, 140, 1133 (1965).
- [106] Harris J. Jones R. O. *J. Phys. F. Met. Phys.* 4, 1170 (1974).
- [107] Becke, A. D. *Phys. Rev. A* 38, 3098 (1988).
- [108] Lee, C., Yang, W., Parr, R. G. *Phys. Rev. B*, B 37, 785 (1988).
- [109] Stephens, P. J., Frank, J., Cary, F., Frisch, M. J., *J. Phys. Chem.*, 98, 11623 (1994).
- [110] Takeshi, Y., David, P. Tew, Nicholas C. Handy., *J. Chem. Phys. Letters.*, 393, 51-57, (2004).
- [111] Y. Tawada, T. Tsuneda, S. Yanagisawa, T. Yanai, and K. Hirao. *A Long-Range-Corrected Time-Dependent Density Functional Theory*. *Chem. Phys.* 120, 8425-8433, (2004).
- [112] R. G. Parr and W. Yang. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules* Oxford University Press, Oxford, (1989).
- [113] J. D. Chai and M. H. Gordon. *Systematic Optimization of Long-Range Corrected Hybrid Density Functionals*. *Chem. Phys.* 128, 084106 (2008).
- [114] A. D. Becke. *Perspective: Fifty years of Density-Functional Theory in Chemical Physics*. *Chem. Phys.* 140 (18), 18A301-18 (2014).
- [115] Zhao, Y., Truhlar, D. G. *Chem. Acc.*, 120, 215 (2008).
- [116] Hohenstein, E. G.; Chill, S. T.; Sherrill, C. D., *J. Chem. Theory Comput.* 4, 1996, (2008).
- [117] Zhao, Y., Truhlar, D. G., *J. Chem. Theory Comput.* 3, 289 (2006).
- [118] J. P. Perdew, K. Burke, et M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* 77, 3865 (1996).
- [119] C. Adamo and V. Barone : Exchange functionals with improved long-range behavior and adiabatic connection methods without adjustable parameters: The MPW1PW models. *J. Chem. Phys.* 108, 664-675 (1998).
- [120] Slater, J. C. *Phys. Rev.* 36, 57, (1930).
- [121] Boys, S. F., *Proc. Roy. Soc. A* 200, 542, (1950).
- [122] Hehre, W. J., Robert, F., Stewart, R. F., Pople, J. A., *J. Chem. Phys.* 51, 2657, (1969).
- [123] Collins, J. B., Schleyer, Binkley, J. S., *J. Chem. Phys.*, 64, 5142, (1976).
- [124] Gordon, M. S., Binkley, J. S., Pople, J. A., Pietro, W. J., Hehre, W. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 2797, (1982).
- [125] Fukui, K., *J. Chem. Phys.*, 20 722, (1952).
- [126] K. Fukui, "*Theory of Orientation and Stereoselection*", Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1975).
- [127] R. P. Iczkowski and J. L. Margrave, *J. Amer. Chem. Soc.* 83, 3547 (1961).

- [128] R. G. Parr, W. Wang, "density theory of atoms and molecules", Oxford University Press : Oxford, (1989).
- [129] Parr, R. G., Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 7512, (1983).
- [130] Parr R.G., Szentpa'ly, L.;Lui, S. J. *Am. Chem. Soc.* 199,121, (1922).
- [131] M. Novak, Thèse de Doctorat, " Computational modeling of supramolecular interactions in Biological and material chemistry", Université de Masaryk (2018).
- [132] Bader, R. W. F. *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*; Clarendon: Oxford, U.K., 1–438, (1990).
- [133] MeradBoudiaIsmet. Thèse de doctorat, "Analyse topologique de la densité électronique pour le calcul des propriétés locales : une étude ab- initio", Université Abou Baker Belkaid, Tlemcen (2016).
- [134] Rozas, I., Alkorta, I., Elguero, J., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 11154, (2000).
- [135] Bader R. F.W., *Acc. Chem. Res.*, 18, 9, (1985).
- [136] Erin R. Johnson et al, Revealing Non covalent Interactions, *J. Am. Chem. Soc.* 132,6498–6506 (2010).
- [137] Belarouci S, Thèse de doctorat, "Etude des propriétés locales des semi-conducteurs soumis à des forces externes", Université Abou Baker Belkaid, Tlemcen (2019).
- [138] Vanessa Riffet, Thèse de doctorat, "Interactions non-covalentes et propriétés physico-chimiques de petits systèmes biologiques": Approches théoriques. Ecole polytechnique France, (2014).
- [139] Martin Novák, Thèse de doctorat, "Computational Modeling of Supramolecular Interactions in Biological and Material Chemistry", Faculty of Science, Masaryk University, (2018).
- [140] Rozas, I., Alkorta, I., Elguero, J., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 11154, (2000).
- [141] Morokuma, K. *J. Chem. Phys.* 55, 1236-1244, (1971).
- [142] Ziegler, T.;Rauk, A. *Theor. Chem. Acta.*, 46, 1-10, (1977).
- [143] von Hopffgarten, M.;Frenking, G. *Comput. Mol., Sci.* 2, 43-62, (2012).
- [144] Chacko, K.K., Saenger, W., *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 1708, (1981).
- [145] Tomasi. J, Persico. M : Molecular interactions in solution: An overview of methods Based on continuous distributions of the solvent, *chem. Rev.* 94, 2027, (1994).
- [146] P. Geerlings, F. De Proft, and W. Langenaeker : Conceptual Density Functional Theory. *Chem. Rev.* 103, 1793–1874, (2003).
- [147] Robert S. Mulliken : A New Electroaffinity Scale; Together with Data on Valence States and on Valence Ionization Potentials and Electron Affinities. *J. Chem. Phys.* 2, 782-793, (1934).
- [148] C. Adamo and V. Barone : Exchange functionals with improved long-range behavior and adiabatic connection methods without adjustable parameters: The MPW1PW models. *J. Chem. Phys.* 108, 664-675, (1998).
- [149] Cossi.M : Energies, Structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model, *J. Comp. Chem.* 19, 833, (1998).

- [150] Basdevant, N., Thèse de doctorat. 'Un modèle de solvation semi-implicite pour la simulation des macromolécules biologiques'. Université d'Evry-Val d'Essonne, France, (2003).
- [151] dspace.univ-lemcen.dz-chapitre 3-Mostfaoui-Larbi.
- [152] M.A. Marques, E. Gross, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, 55, 427-455 (2004).
- [153] E. Runge, E.K. Gross, *Physical Review Letters*, 52, 997 (1984).
- [154] R. van Leeuwen, *Physical Review Letters*, 82, 3863 (1999).
- [155] Sail K, Thèse de doctorat, université Djilali Lyabes, Université Sidi bel Abbes, (2016).
- [156] Nicolescu, C., Arama, C., Monciu, C.M." Preparation and characterization of inclusion complexes between repaglinide and  $\beta$ -cyclodextrin, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin and randomly methylated  $\beta$ -cyclodextrin". *Farmacia*.58(1), 78–88, (2010).
- [157] Takahashi, A.I., Veiga, F.J.B., Ferraz, H.G. "A literature review of cyclodextrin inclusion complexes characterization - Part III: differential scanning calorimetry and thermogravimetry". *Int. J. Pharm. Sci.Rev. Res.* 12(1), 16–20, (2012).
- [158] Makson G.B. Oliveira et al., " $\alpha$ -Terpineol, a monoterpene alcohol, complexed with  $\beta$ -Cyclodextrin exerts antihyperalgesic effect in animal model for fibromyalgia aided with doking study.", *Chemico-Biological Interactions*, 254,54-62 (2016).
- [159] Hyperchem, Hypercube, Inc., USA (2002) Hyperchem, Release 7.51 for windows .Hypercube.Inc. (2002).
- [160] Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery Jr JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark MJ, Heyd J, Brothers EN, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell AP, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi Title Suppressed Due to Excessive Length 15 J, Cossi M, Rega N, Millam NJ, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas d, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ (2013) Gaussian 09, revision A.01,
- [161] GaussView, Version 5, Roy Dennington, Todd Keith, and John Millam, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS (2009).
- [162] Liu, L. Guo, Q.X: Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry. *J. Incl. Phenom. Macrocycl.Chem.* 50, 50- 95, (2004).
- [163] I. Mattei, A. Nicolae, M. Hillebrand, *J. Incl. Phenom.Macrocycl.Chem.*, 57, 597, (2007).
- [164] Mariappan. G, Sundaraganesan. N, Spectral and structural studies of the anti-cancer drug flutamide by density functional theoretical method, *Spectrochim. ActaA* 117,604, 613 (2014).

- [165] Chadhuri. S, Charaborty. S, Sengupta. P.K, Encapsulation of serotonin in  $\beta$ -cyclodextrin nanocavities: fluorescence spectroscopic and molecular modeling studies, *J Mol Struct*, 975. 160– 165 (2010).
- [166] O. Tamer, D. Avaci, Y. Atalay. *J. Appl. Spectroscopy*. 80, 971-982 (2014).
- [167] Reed AE, Curtiss LA, Weinhold F., 'Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint'. *Chemical Reviews* 88(6), 899-926 (1988). DOI 10.1021/cr00088a005.
- [168] Weinhold F, Landis CR., 'Natural bond orbitals and extensions of localized bonding concepts'. *Chemistry Education Research and Practice* 2(2), 91-104, DOI 10.1039/B1RP90011K (2001).
- [169] Weinhold F, Landis Clark R., 'Discovering chemistry with natural bond orbitals'. Wiley Online Books, DOI:10.1002/9781118229101, (2012).
- [170] Matta, C.F., Boyd, R.J.: *The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design*. Wiley, Weinheim (2007).
- [171] Kumar. P.S.V, Vendra. V.R, Subramanian. V, Bader's theory of atoms in molecules (AIM) and its Applications to chemical bonding, *J. Chem. Sci.* 10,1527–1536 (2016).
- [172] Koch U, Popelier P.L.A. Characterization of C-H-O Hydrogen Bonds on the Basis of the Charge Density. *J. Phys. Chem.* 99(24) 9747-9754 (1995).
- [173] Zahedi. E, Shaabani. S, Shiroudi. A., Following the molecular mechanism of decarbonylation of unsaturated cyclic ketones using bonding evolution theory coupled with NCI analysis, *J. Phys Chem. A.* 121 ,8504–8517 (2017).
- [174] Venkataramanan.N.S, Suvitha.A, Kawazoe. Y, Density functional theory study on the dihydrogen bond cooperativity in the growth behavior of dimethyl sulfoxide clusters, *J. Mol. Liq.* 49 ,454–462 (2018).
- [175] Venkataramanan. N.S, Suvitha A, Nature of bonding and cooperativity in linear DMSO clusters: a DFT, AIM and NCI analysis, *J. Mol. Graph Model.* 81 ,50–59 (2018).
- [176] Venkataramanan.N.S, Suvitha.A, Kawazoe. Y, Intermolecular interactions in nucleobases and dimethyl sulfoxide/water molecules: A DFT, NBO, AIM and NCI analysis, *J. Mol. Graph. Model.* 78, 48–60 (2017).
- [177] S.P. Bathia, C.S. Letizia, A.M. Api, "fragrance material review on  $\alpha$ -Terpineol", *Food and chemical toxicology* 46, s204-s205 (2008).
- [178] T.H. Wang, I.T. Wang, S.H. Lin, L.Y. Huang, S.K. Chen, *J. Org. Chem.*, 757, 36-41. (2014).
- [179] T. Kaya, C. Selcuki, N. Acar, *Comp. Theor. Chem*, 1073, 9-19 (2015).
- [180] Nicolescu, C., Arama, C., Monciu, C.M. "Preparation and characterization of inclusion complexes between repaglinide and  $\beta$ -cyclodextrin, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin and randomly methylated  $\beta$ -cyclodextrin". *Farmacia*.58(1), 78-88 (2010).



[180] Takahashi, A.I., Veiga, F.J.B., Ferraz, H.G. "A literature review of cyclodextrin inclusion complexes characterization - Part III: differential scanning calorimetry and thermogravimetry" .Int. J. Pharm. Sci.Rev. Res. 12(1), 16–20 (2012).

## *Conclusion et Perspective*

## Conclusion Générale

Cette étude fait partie du contexte global de la mise en valeur de la recherche fondamentale dans le domaine de la chimie supramoléculaire et en particulier des nouvelles formulations naturelles dans le secteur pharmaceutique. Dans cette thèse on a effectué une investigation théorique complète de l'inclusion du  $\alpha$ -terpinéol dans la  $\beta$ -Cyclodextrine, vu l'intérêt sans cesse pertinent pour ce composé naturel de la part des chercheurs dans le domaine pharmaceutique. Le  $\alpha$ -terpinéol possède des bienfaits thérapeutiques en l'occurrence sa capacité anti-oxydante de différentes lignées cellulaires du cancer du sein, poumon, prostate, ovaire et leucémie [3], Mais sa volatilité et son insolubilité dans l'eau limitent son utilisation et son efficacité, ainsi son inclusion dans la  $\beta$ -Cyclodextrine augmenterait sa solubilité ainsi que sa stabilité pour son conditionnement à des fins thérapeutiques [6].

Dans la présente thèse, on a regroupé tous les résultats obtenus de l'étude théorique du complexe d'inclusion:  $\alpha$ -Terpinéol/ $\beta$ -Cyclodextrine; ( $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD).

✓ La stœchiométrie étudiée est de type 1:1. L'optimisation des complexes est effectuée aux niveaux théoriques: M06-2X et WB97-XD avec une base 6-311 G(d, p). Deux modèles ont été étudié; le modèle A (-5Å) et le modèle B (2Å) distants du centre de la  $\beta$ -CD.

✓ Du point de vue énergétique (énergie de complexation, d'interaction) les modèles A et B sont stables, en particulier le modèle A est plus stable dans le vide et dans l'eau. La  $\beta$ -CD est beaucoup plus déformée que le  $\alpha$ -Terpinéol et ceci dans le vide et dans l'eau ce qui montre qu'elle est plus flexible quant à la réception de l'invité. Le gap énergétique  $\Delta E(\text{HOMO-LUMO})$  et les descripteurs de réactivité globaux des molécules libres sont plus importants que leurs partenaires complexées, laissant prévoir la formation d'un complexe plus stable. En plus l'étude avec la décomposition de l'énergie (EDA) a montré que la contribution majeure à l'énergie totale de recouvrement était de type électrostatique et de dispersion. Enfin, le calcul des charges atomiques de l'invité par la méthode de Mulliken a permis de déterminer que le  $\alpha$ -Terpinéol est un site accepteur d'électrons.

✓ Quant à l'étude structurale, elle a montré la formation de plusieurs liaisons comparables aux liaisons hydrogènes et l'étude des paramètres géométriques de l'hôte et de l'invité avant et après complexation a montré des distorsions notables dans leurs structures après complexation qui sont nécessaires à l'établissement de ce type de liaisons.

D'autres investigations plus spécifiques ont été effectuées afin de cerner au mieux les facteurs responsables de l'inclusion et la stabilisation du complexe. Ainsi, une étude des interactions intermoléculaires par les méthodes NBO, QTAIM, NCI et MEP sont réalisées.

✓ L'étude menée par NBO a montré l'établissement de plusieurs interactions de type donneur-accepteur entre les orbitales occupées et les orbitales vacantes des deux partenaires. Ces orbitales sont proches et distantes de moins de 2,4 Å. Le modèle A présente de fortes liaisons hydrogènes par rapport au modèle B.

✓ L'analyse QTAIM a montré que ces liaisons hydrogènes formées entre l'invité et l'hôte sont fortes avec une prédominance de l'énergie potentielle par rapport à l'énergie cinétique caractérisant ainsi ces liaisons comme partiellement covalente.

✓ Aussi L'analyse par NCI qui est principalement graphique a intercepté en plus des liaisons intermoléculaires, des liaisons intramoléculaires entre les hydroxyles primaires et les hydroxyles secondaires de la  $\beta$ -Cyclodextrine.

✓ Quant à l'étude graphique par MEP a confirmé la déficience en électrons du côté large de l'hôte et la prédominance de la charge négative du portail étroit de la  $\beta$ -Cyclodextrine, confirmant l'inclusion de l'invité.

Afin de contourner d'autant plus la problématique abordée, d'autres analyses spectrales sont aussi effectuées par UV-Visible et Infrarouge.

✓ L'étude théorique des transitions électroniques avec UV-Visible dans le solvant a permis de fournir des informations sur les transitions intermoléculaires existants dans le complexe. Trois bandes d'absorption sont enregistrées dans le modèle A et le modèle B qui correspondent à des transitions entre l'orbitale HOMO localisé principalement sur le  $\alpha$ -Terpinéol et les orbitales LUMOs localisées conjointement sur le  $\alpha$ -Terpinéol et la  $\beta$ -CD, témoignant ainsi d'un transfert de charge entre les deux partenaires.

✓ Enfin, l'étude comparative des données expérimentales et théoriques par FT-IR a confirmé la présence du  $\alpha$ -Terpinéol dans la cavité de la  $\beta$ -CD.

En conclusion et en prime abord, cette étude a approfondi et renforcé nos connaissances dans l'étude des complexes supramoléculaires qui est d'actualité et offre des débouchés importants en matière de recherche fondamentale, en second abord cette étude a confirmé son efficacité vu les résultats obtenus.

### **Perspective**

Comme perspective à ce travail, nous envisageons de compléter ce travail en utilisant le même vecteur dans des Cyclodextrines modifiées et étudier les complexes de type 2:1.

*Annexe 1*  
*Publication*



# DFT investigation of host–guest interactions between $\alpha$ -Terpineol and $\beta$ -cyclodextrin

Houria Bouchemela<sup>1,2</sup> · Fatiha Madi<sup>1</sup> · Leila Nouar<sup>1</sup>

Received: 3 April 2019 / Accepted: 17 July 2019  
© Springer Nature B.V. 2019

## Abstract

Two models A and B of inclusion complex of  $\alpha$ -Terpineol ( $\alpha$ -Terp) into  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) were investigated by M06-2X/6-311G(d,p) and  $\omega$ B97X-D/6-311G(d,p) levels of theory in vacuum and in water. EDA, TD-DFT, NBO, AIM and NCI analyses were also done to give more information about the nature of interaction between  $\alpha$ -Terp and  $\beta$ -CD. The calculated complexation energy gives that A model with partial encapsulation of  $\alpha$ -Terp in  $\beta$ -CD is more favored than B one where guest molecule is totally embedded into  $\beta$ -CD cavity. EDA calculation shows that dispersion and electrostatic energies contribute greatly on total bonding energy of  $\alpha$ -Terp @  $\beta$ -CD inclusion complexes. Also, electronic transitions obtained by TD-DFT method suggest the charge transfer between  $\alpha$ -Terp and  $\beta$ -CD. Finally, NBO and AIM analyses demonstrate the establishment of conventional H-bond interaction and NCI analysis illustrate H-bonds, van der Waals and steric repulsion during inclusion complex formation.

**Keywords**  $\alpha$ -Terp ·  $\beta$ -Cyclodextrin · TD-DFT · EDA · NBO · AIM and NCI

## Introduction

$\alpha$ -Terpineol ( $\alpha$ -Terp) is a volatile naturally monoterpene constituent of essential oils of many types of plants and flowers. As well its usefulness for perfumes and cosmetics, it could be used as antifungal [1], antihyperalgesic [2] and as ingredient in inhalants/decongestants pharmaceutical products [3].

Generally, the monoterpenes have lipophilic characteristics that can pose challenges to their biological administration [4]. Moreover, Encapsulation with CDs leads to increasing the aqueous solubility, enhancing dissolution rate, membrane permeability and bioavailability of low solubility compounds [5]. Cyclodextrins (CDs) are cyclic oligosaccharides composed of  $\alpha$ -D-glucopyranose units. The most common naturally occurring CDs are composed of 6, 7 and

8  $\alpha$ -1,4-linked D-glucopyranose and are usually referred to as  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -CD, respectively. They have the property of forming inclusion complexes with various guest molecules with suitable polarity and dimension because of their special molecular structure of the hydrophobic internal cavity and the hydrophilic external surface [6–8].

The aptitude of  $\beta$ -CD to form inclusion complexes with different products is well known. In particular,  $\beta$ -CD has an internal cavity, shaped like a truncated cone of about 8 Å deep and 6.0–6.4 Å in diameter. This cavity possesses a relatively low polarity that can accommodate guest organic molecules inside. The formation of inclusion complexes of organic molecules with cyclodextrins is important for their pharmaceutical and technological applications [9–12]. The inclusion of  $\alpha$ -Terp into  $\beta$ -CD and H- $\beta$ -CD was studied experimentally; the solubility of  $\alpha$ -Terp increased linearly as the concentration of  $\beta$ -CD or H- $\beta$ -CD was increased, confirming the 1:1 stoichiometry of the complex [13].

The main objectives of this study are to quantify the nature of non covalent inter molecular interactions especially H-bond interaction between  $\alpha$ -Terp and  $\beta$ -CD during inclusion complex formation by using density functional theory (DFT). For these reason TD-DFT, NBO, EDA, QTAIM and NCI analyses were applied to understand the nature of non covalent inter molecular interactions between  $\alpha$ -Terp and

✉ Fatiha Madi  
fatiha\_madi@yahoo.fr; madi.fatiha@univ.guelma.dz

<sup>1</sup> Laboratoire de chimie computationnelle et nanostructures, Département des sciences de la matière, faculté des mathématiques de l'informatique et des sciences de la matière, université du 08 Mai 1945, Guelma, Algeria

<sup>2</sup> Département des génies de procédés, Faculté des sciences et de la technologie, Université du 08 Mai 1945, Guelma, Algeria

$\beta$ -CD. In addition, the effect of solvent on the strength of bonding interaction is also studied.

## Computational details

The structure of  $\alpha$ -Terp was obtained using Hyperchem 7.51 molecular modeling package [14]. The first geometry of  $\beta$ -CD was taken from Chem-Office 3D ultra (version 10, Cambridge software). After that the two structures  $\alpha$ -Terp and  $\beta$ -CD were optimized by PM3 semi-empirical method.

The construction of inclusion complex was done according to the following conditions: (i) Firstly, the glycosidic oxygen atoms of the cyclodextrin molecule were positioned onto the XY plane and their center was defined as the center of the coordination system. (ii) The secondary hydroxyl groups of the  $\beta$ -CD were placed pointing toward the positive Z-axis. Two possible models of the guest molecule in complex were considered. For simplicity, the orientation in which the hydroxyl group of  $\alpha$ -Terp points toward secondary hydroxyl of  $\beta$ -CD was called the “A model”, the other, in which the hydroxyl group of the guest points toward the primary hydroxyl of  $\beta$ -CD was called the “B model”, see Fig. 1. (iii) Then  $\alpha$ -Terp was moved into the  $\beta$ -CD cavity along the Z-axis from  $-8$  to  $+8$  Å with 1 Å step. The generated structures at each step were optimized at PM3 methods.

Once the preliminary energy minima were determined, the system was re-optimized removing restraint on  $\beta$ -CD and reference atom of  $\alpha$ -Terp. PM3 semi-empirical method was firstly used to study the complexation process as describe above. After that, obtained global minima were fully optimized within any restriction by B3LYP/6-311G(d,p), CAM/B3LYP/6-311G(d,p), M06-2X/6-311G(d,p) and  $\omega$ B97X-D/6-311G(d,p) respectively.

We consider in the present work only the results of M06-2X/6-311G(d,p) and  $\omega$ B97X-D/6-311G(d,p) calculations.

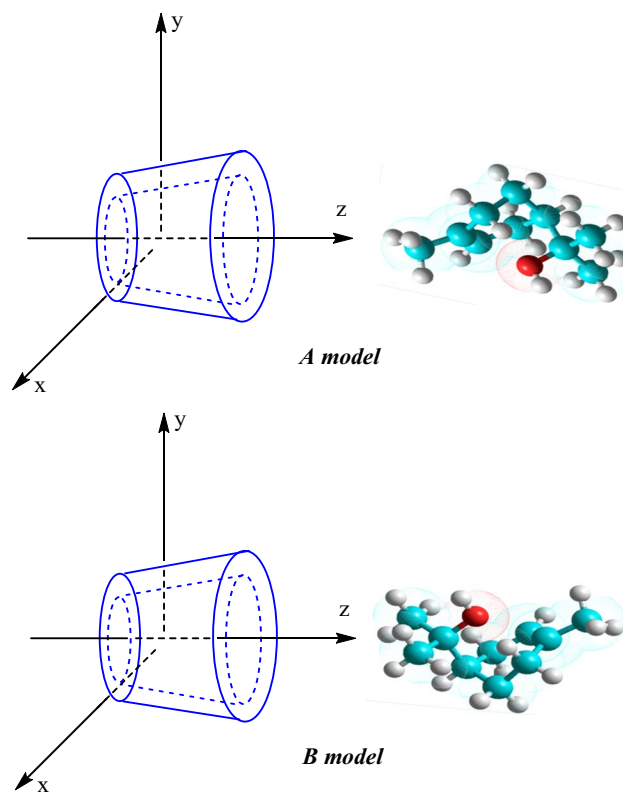
The solvent effect, was considered in water ( $\epsilon = 78.5$ ) with conductor polarizable continuum model (CPCM). Electronic transitions and inter molecular interactions were analyzed by Time-dependent density functional theory (TD-DFT) and Natural Bond Analysis (NBO) respectively, QTAIM and NCI-RDG analysis.

All optimization geometries and NBO analysis were done by Gaussian 09 package [15], EDA, QTAIM and NCI-RDG analysis were obtained from ADF package [16].

## Results

### Energies and structures

Formation and stability of inclusion complexes of cyclodextrins is related directly to the size of host and guest molecules. The size of guest molecule must be comparable to the



**Fig. 1** The proposed structures of  $\alpha$ -Terp @  $\beta$ -CD complex for A and B models

volume of cyclodextrin cavity and intermolecular distances are not too small or too large for increasing intermolecular interactions and avoiding steric encumbrance.

The linear distance, in optimized  $\alpha$ -Terp, is about 7.68 Å (Fig. 2) which is compared to the high of  $\beta$ -CD cavity (around 7.9 Å). Consequently,  $\alpha$ -Terp should fit easily inside the  $\beta$ -CD cavity.

The first part of this study is based on the localization of global minimum the length of z axis for A and B models by means PM3 semi empirical calculation. The obtained minimums were used in the next parts for DFT optimization.

The  $E_{\text{complexation}}$  upon complexation between  $\alpha$ -Terp and  $\beta$ -CD is defined in Eq (1):

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complex}} - (E_{\alpha\text{-Terp}} + E_{\beta\text{-CD}}) \quad (1)$$

where  $E_{\text{complex}}$ ,  $E_{\alpha\text{-Terp}}$  and  $E_{\beta\text{-CD}}$  represent the relative energies of complex, free  $\alpha$ -Terp and free  $\beta$ -CD respectively.

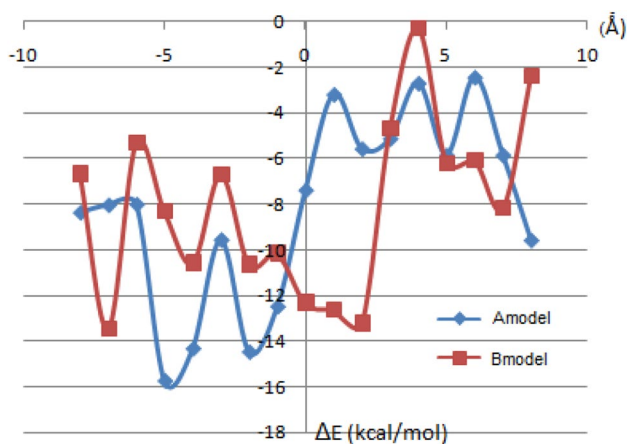
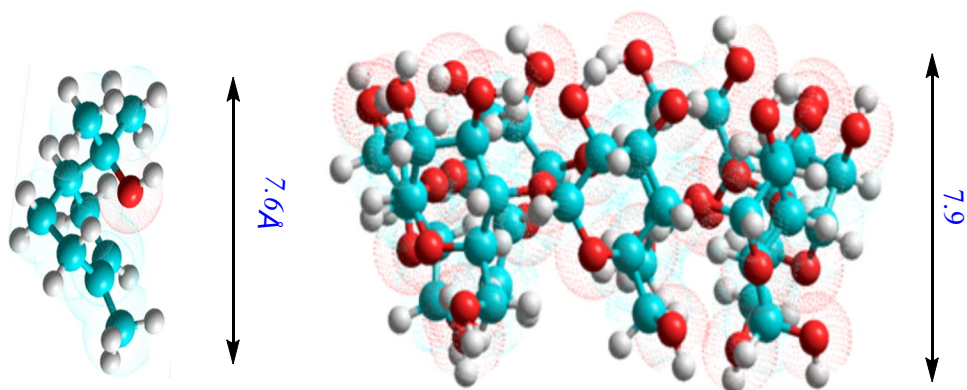
The deformation energy of the guest or the host molecule can be obtained by Eqs. (2) and (3):

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

$$E_{\text{deformation}}(\beta\text{-CD}) = E[\beta\text{-CD}]_{sp}^{opt} - E[\beta\text{-CD}]_{opt} \quad (3)$$



**Fig. 2** Geometrical structures of  $\alpha$ -Terp and  $\beta$ -CD optimized at PM3 method



**Fig. 3** Complexation energies of the inclusion complexation of  $\alpha$ -Terp into  $\beta$ -CD at different positions, PM3 calculations

where  $E_{\text{deformation}}(\alpha\text{-Terp})$  stands for the deformation energy of the  $\alpha$ -Terp,  $E[\text{Terp}]_{\text{sp}}^{\text{opt}}$  is the single point energy of the  $\alpha$ -Terp using its geometry in the optimized complex, and  $E[\alpha\text{-Terp}]_{\text{opt}}$  is the energy of the optimized geometry of the  $\alpha$ -Terp.

From Fig. 3, the lowest energy was found at  $z = -5 \text{ \AA}$  for A model indicating that the  $\alpha$ -Terp was embedded in the cavity increasing the interactions between the two molecules. In the case of B model the most favored complex was located at  $z = 2 \text{ \AA}$  then the energy increases with the departure of  $\alpha$ -Terp from  $\beta$ -CD cavity.

The calculated complexation energy for  $\alpha$ -Terp @  $\beta$ -CD for A and B models with and without solvents are mentioned in Table 1. The complexation energies in vacuum were found equal to  $-25.21 \text{ kcal/mol}$  for A model and to  $-23.46 \text{ kcal/mol}$  for B model with M06-2X/6-311G(d,p) calculation and for  $\omega$ B97X-D/6-311G(d,p) one it is of  $-35.48$  and  $-35.40 \text{ kcal/mol}$  for A and B models; corresponding to a difference between the two models equal to 1.75 and 0.08 kcal/mol for M06-2X/6-311G(d,p) and

**Table 1**  $\Delta E_{\text{complexation}}$ ,  $\Delta E_{\text{interaction}}$ ,  $E_{\text{DEF}}(\alpha\text{-Terp})$ ,  $E_{\text{DEF}}(\beta\text{-CD})$ , HOMO, LUMO,  $\Delta(\text{HOMO-LUMO})$  and  $\mu$  for  $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD inclusion complexes

|  | M06-2X/6-311G(d,p) |         | $\omega$ B97X-D/6-311G(d,p) |         |
|--|--------------------|---------|-----------------------------|---------|
|  | A model            | B model | A model                     | B model |
| In vacuum                                    |                    |         |                             |         |
| $\Delta E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol)  | -25.21             | -23.46  | -35.48                      | -35.40  |
| $\Delta E_{\text{interaction}}$ (kcal/mol)   | -33.47             | -30.26  | -41.72                      | -41.40  |
| $E_{\text{DEF}}(\text{Terp})$ (kcal/mol)     | 2.37               | 1.76    | 1.86                        | 1.46    |
| $E_{\text{DEF}}(\beta\text{-CD})$ (kcal/mol) | 5.89               | 5.04    | 4.06                        | 4.85    |
| HOMO (eV)                                    | -7.88              | -7.85   | -8.48                       | -8.47   |
| LUMO (eV)                                    | 0.70               | 0.80    | 2.02                        | 2.06    |
| $\Delta(\text{HOMO-LUMO})$                   | -8.58              | -8.65   | -10.50                      | -10.53  |
| $\mu$  | -3.59              | -3.53   | -3.23                       | -3.21   |
| $\eta$                                       | 4.29               | 4.33    | 5.25                        | 5.27    |
| $\omega$                                     | 1.50               | 1.44    | 0.99                        | 0.98    |
| $\mu$ (Debye)                                | 6.44               | 5.81    | 6.31                        | 5.93    |
| In water                                     |                    |         |                             |         |
| $\Delta E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol)  | -20.82             | -17.45  | -30.79                      | -29.71  |
| $\Delta E_{\text{interaction}}$ (kcal/mol)   | -29.48             | -26.65  | -37.48                      | -38.57  |
| $E_{\text{DEF}}(\text{Terp})$ (kcal/mol)     | 1.81               | 1.85    | 1.33                        | 1.63    |
| $E_{\text{DEF}}(\beta\text{-CD})$ (kcal/mol) | 6.85               | 7.39    | 5.35                        | 7.23    |
| HOMO (eV)                                    | -7.81              | -7.82   | -8.40                       | -8.45   |
| LUMO (eV)                                    | 0.84               | 0.95    | 2.19                        | 2.20    |
| $\Delta(\text{HOMO-LUMO})$                   | -8.65              | -8.77   | -10.59                      | -10.65  |
| $\mu$  | -3.49              | -3.44   | -3.11                       | -3.13   |
| $\eta$                                       | 4.33               | 4.39    | 5.29                        | 5.33    |
| $\omega$                                     | 1.41               | 1.35    | 0.91                        | 0.92    |
| $\mu$ (Debye)                                | 8.94               | 3.98    | 6.50                        | 6.50    |

$\omega$ B97X-D/6-311G(d,p) calculations respectively. Generally, the complex with more negative complexation energy is considered the most favored one (A model).

It is well known that generally the formation of the inclusion complexes involving  $\beta$ -CD takes place in aqueous

solution; so, the binding behavior of  $\beta$ -CD and  $\alpha$ -Terp in solution seems to be more important than their in vacuum. For this, we undertook calculations in water in order to examine the influence of the solvation effect on the complexation energy, deformation energy and dipole moments of the inclusion complexes.

The results of calculations listed in Table 1 confirm those obtained in vacuum and the complexation energy difference in water for M06-2X/6-311G(d,p) and  $\omega$ B97X-D/6-311G(d,p) calculations between the two models is 3.73 and 1.08 kcal/mol respectively in favor of A model.

Additionally,  $\Delta E_{\text{interaction}}$  is important parameters measuring the stability of inclusion complex, it is found more negative for A model in both vacuum and water.

The computed deformation energies given in Table 1 indicate that the deformation of  $\beta$ -CD is greater than that of  $\alpha$ -Terp guest in the two models during the inclusion process allowing the guest molecule to accommodate easily. From these results it can be noticed that the  $\beta$ -CD deformation energy seems to be one of the driving factors leading to the formation of inclusion complex  $\alpha$ -Terp @  $\beta$ -CD.

Highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) are very important parameters for quantum chemistry. The frontier orbital gap helps to characterize the chemical reactivity and kinetic stability of the molecule. A molecule with a small frontier orbital gap is more polarizable and is generally associated with a high chemical reactivity, low kinetic stability and is also termed as soft molecule. The eigenvalues of HOMO and LUMO and their energy gap reflect the chemical activity of the molecule. A greater HOMO–LUMO energy gap has been taken as an indication of a high stability of the title molecule [17]. As can be clearly seen, HOMO–LUMO energy gap value is in good agreement with complexation and interaction energies giving that A model is the most stable conformation.

The global indices of reactivity such as, electronic potential ( $\mu$ ), hardness ( $\eta$ ) and global electrophilicity index ( $\omega$ ) were calculated using the following equations:

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

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

$$\omega = \mu^2/2\eta.$$

From Table 1, we have noticed that, (i) All values of chemical potential ( $\mu$ ) of  $\alpha$ -Terp @  $\beta$ -CD inclusion complex is negative for both models A and B in vacuum and in water. Indicating that, the inclusion process of  $\alpha$ -Terp into  $\beta$ -CD cavity is spontaneous. However, the stability of a molecule is related to its chemical hardness( $\eta$ ), in our system it is around 4 and 5 eV for M06-2X/6-311G(d,p) and  $\omega$ B97X-D/6-311G(d,p) calculations respectively.

**Fig. 4** Optimized structures of  $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD inclusion complexes in vacuum and in water for A and B models: **a** A model in vacuum M06-2X/6-311G(d,p), **b** B model in vacuum M06-2X/6-311G(d,p), **c** A model in water M06-2X/6-311G(d,p), **d** B model in water M06-2X/6-311G(d,p), **e** A model in vacuum  $\omega$ B97X-D/6-311G(d,p), **f** B model in vacuum  $\omega$ B97X-D/6-311G(d,p), **g** A model in water  $\omega$ B97X-D/6-311G(d,p), **h** B model in water  $\omega$ B97X-D/6-311G(d,p)

Global electrophilicity index ( $\omega$ ) is an important index of electrophilicity and large values are characteristics of most electrophilic systems; thus model A is more electrophilic than B one.

To give information about asymmetry in the molecular charge distribution in molecule, the dipole moment which also define the dipole–dipole interactions in non-bonded systems is calculated [18]. It is observed that dipole moment of A and B models are 6.44 and 5.81 Debye for M06-2X/6-311G(d,p) in vacuum which is increased in water for the same level of calculation giving that A model is more symmetric than B one (8.94 Debye for A model and 3.98 for B model).

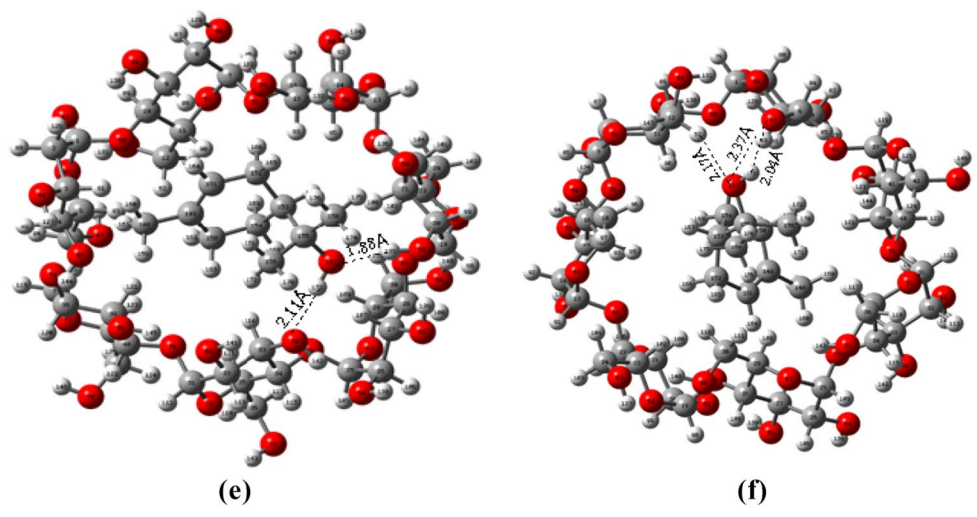
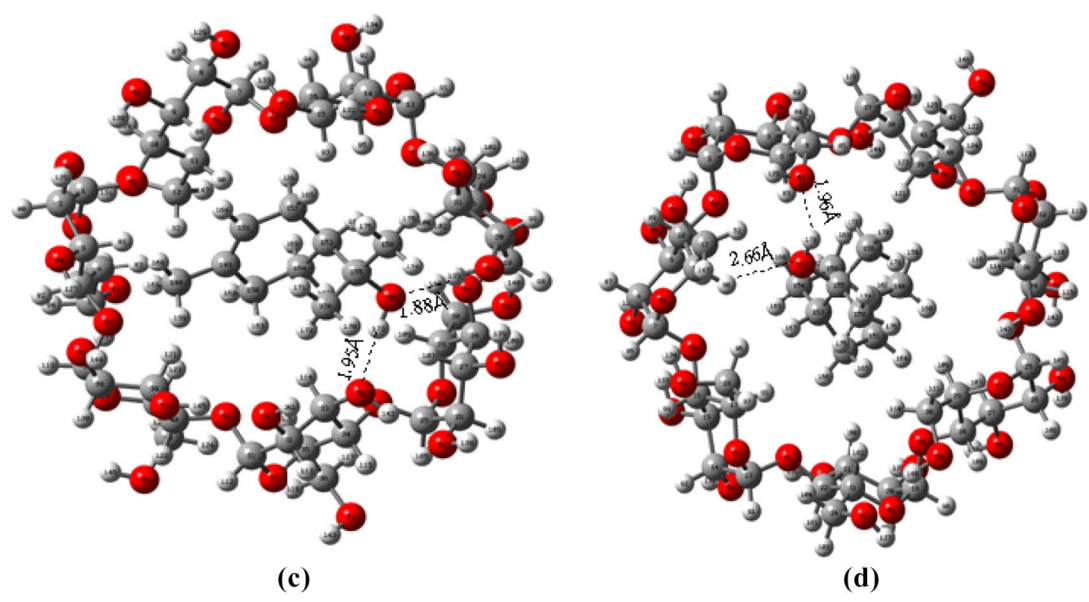
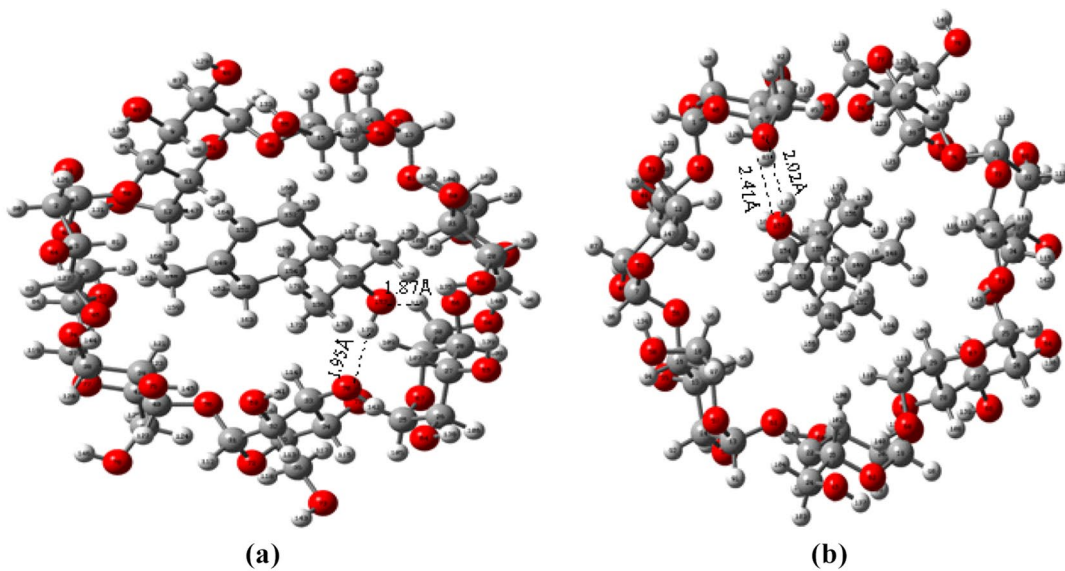
It can be observed from the favorable structures proposed with M06-2X/6-31G(d) and  $\omega$ B97X-D/6-31G(d) calculations for both models depicted in the Fig. 4, that, the  $\alpha$ -Terp guest is totally embedded into the  $\beta$ -CD cavity. All geometries of the complexes obtained in water have almost similar geometries obtained in vacuum.

It is revealed that in the two models A and B, the establishment of hydrogen bonds between the  $\alpha$ -Terp guest and the hydroxyl groups of  $\beta$ -CD. The mutual host–guest hydrogen bonding interactions contribute greatly to  $\Delta E_{\text{interaction}}$  and are crucial in determining stability of the complexes [19].

## Electronic transitions and UV–Vis spectra

Molecular orbital's and their energies for molecules have been calculated with time-dependant density functional theory (TD-DFT) at B3LYP/6-311G(d,p) level using ground state geometries. Solvent effect was considered with the conductor Polarizable Continuum Model (CPCM) in water at the same level.

The calculated UV–Vis spectrum of A and B models (Figs. 5 and 6) reveal three absorption bands at 233.55, 221.46 and 217.61 nm for A model and 228.77, 218.48 and 216.64 nm for B model respectively. For A model, three vertical transitions were observed. Band1, band2 and band3 were found between  $H \rightarrow L$ ,  $H \rightarrow L + 1$  and  $H \rightarrow L + 4$  with 5.31, 5.59 and 5.69 eV respectively. We note that orbital H, is localized on  $\alpha$ -Terp guest molecule while L, L + 1 and L + 4 are localized on both  $\alpha$ -Terp and  $\beta$ -CD giving that charge transfer is occurred during inclusion complex formation. The charge transfer between  $\beta$ -CD and  $\alpha$ -Terp is also



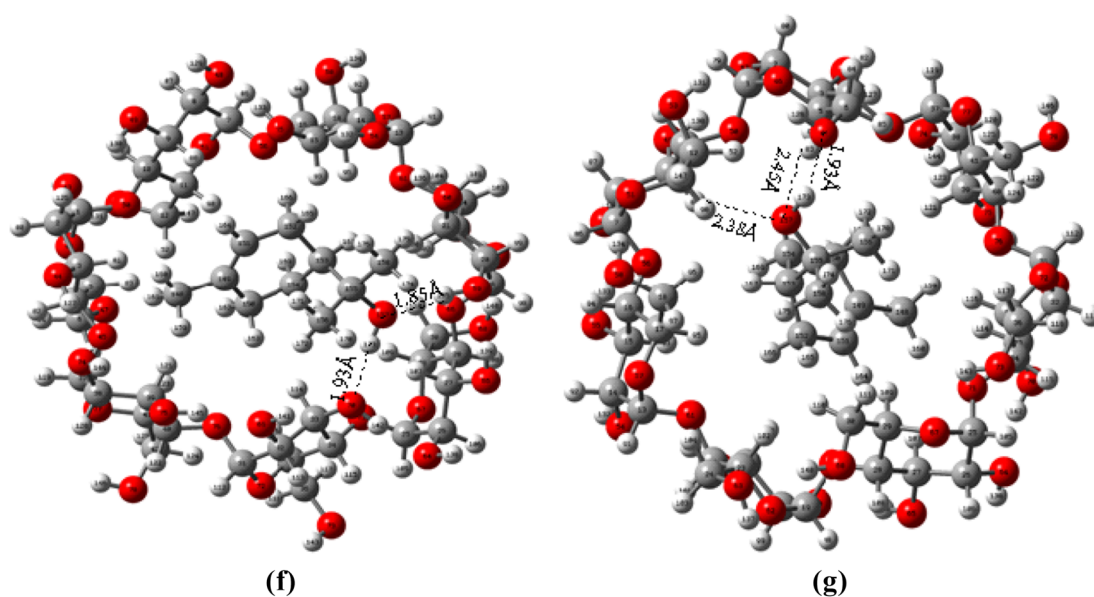
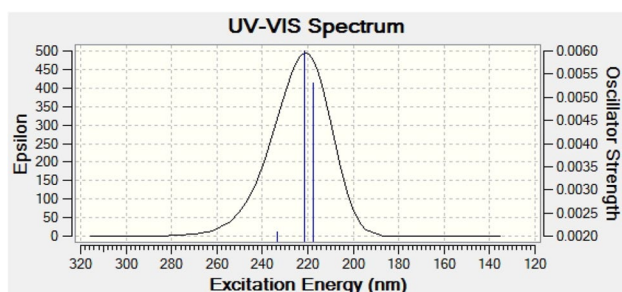
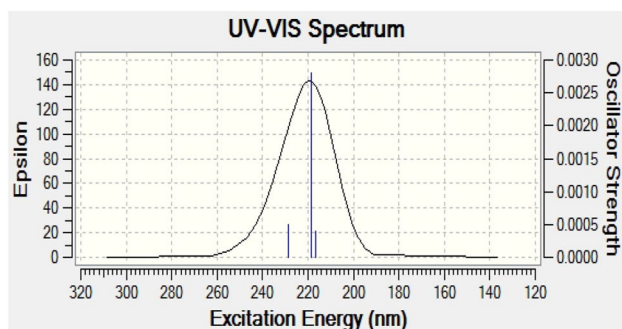


Fig. 4 (continued)

Fig. 5 TD-DFT calculated absorption spectra of  $\alpha$ -Terp @  $\beta$ -CD, A modelFig. 6 TD-DFT calculated absorption spectra of  $\alpha$ -Terp @  $\beta$ -CD, B model

observed in B model, the electronics transitions are observed between  $H \rightarrow L$ ,  $H \rightarrow L + 1$  and  $H \rightarrow L + 2$  (Fig. 7).

### Energy decomposition analysis

The energy decomposition analysis (EDA) is largely used to divide the interactions that form a chemical bond between fragments in a molecule or separate ones [20]. Electrostatic energy ( $\Delta E_{\text{electrostatic}}$ ), Kinetic energy ( $\Delta E_{\text{kinetic}}$ ), Coulomb energy ( $\Delta E_{\text{coulomb}}$ ) and dispersion energy ( $\Delta E_{\text{dispersion}}$ ) are the energetic contributions composing the total bonding energy ( $\Delta E_{\text{bonding}}$ ). In our study, the  $\alpha$ -Terp molecule is considered as one fragment and the  $\beta$ -CD as the other fragment. We note that EDA, NBO, AIM and NCI analysis were obtained on optimized geometries in vacuum and in water by M06-2X/6-311G(d,p) calculation.

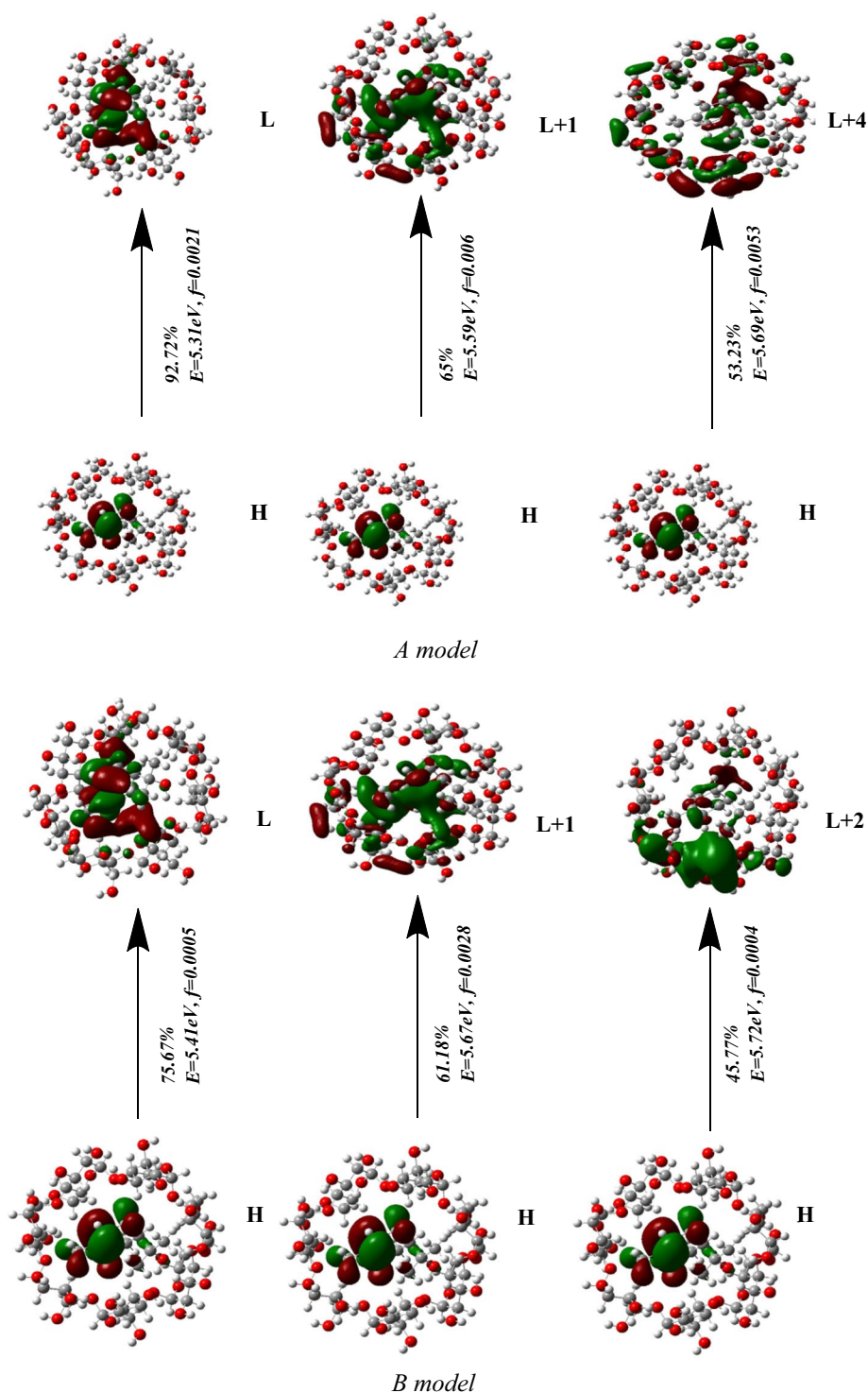
It is observed from EDA analyses given in Table 2. That total bonding energy is negative for all studied inclusion complexes with favor of A models and enhancement of B model stability in water. The major contributions on this total bonding energy are dispersion and electrostatic energies.

### NBO analysis

Charge transfer and conjugative interaction in molecular systems are widely studied by NBO analysis [21–23]. Where, electron donor orbital, acceptor orbital and their interacting stabilization energies resulting from the second-order micro disturbance theory are reported.

$$E^{(2)} = q_i \frac{F(i,j)}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (4)$$

**Fig. 7** Plots of molecular orbitals for vertical excitation energies ( $E$ , eV) and oscillator strengths ( $f$ ) for  $\alpha$ -Terp @  $\beta$ -CD inclusion complexes



where  $q_i$  is the orbital occupancy,  $\epsilon_i, \epsilon_j$  are diagonal elements and  $F_{ij}$  is the off-diagonal NBO Fock matrix element.

Table 3 resumes H-bond interaction in the studied inclusion complexes in both vacuum and water for A and B models. The stabilization energy is ranged between 1.11 and 10.64 kcal/mol for M06-2X/6-311G(d,p) method and it is comprised between 1.27 and 13.35 kcal/mol for

$\omega$ B97X-D/6-311G(d,p) calculation. For A model in both vacuum and water, LP(2) O157 of  $\alpha$ -Terp interact strongly with  $\sigma^*(1)$  O 59–H135 of secondary hydroxyl of  $\beta$ -CD ( $E^{(2)}$  is ranged between 10.45 and 13.35 kcal/mol). The second H-bond interaction is observed between LPO 70 of secondary hydroxyl of  $\beta$ -CD and  $\sigma^*$  O 157–H173 of  $\alpha$ -Terp with

**Table 2** Energetic contribution from EDA analysis

| kcal/mol                               | A model    | B model    | A model    | B model    |
|--|------------|------------|------------|------------|
|  | In vacuum  |            | In water   |            |
| Electrostatic energy                   | -18,511.49 | -18,541.73 | -18,510.29 | -18,519.30 |
| Kinetic energy                         | 16,846.00  | 16,843.33  | 16,841.48  | 16,833.22  |
| Coulomb (steric + orbital interaction) | 1189.73    | 1272.39    | 1191.81    | 1235.02    |
| Dispersion                             | -23,812.99 | -23,807.68 | -23,811.90 | -23,794.41 |
| Total bonding energy                   | -24,288.75 | -24,233.69 | -24,288.90 | -24,245.48 |

**Table 3** Natural orbital and the corresponding  $E^{(2)}$  energies in  $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD inclusion complex

| Donor             | Acceptor                | $E^{(2)}$<br>M06-2X/6-311G(d,p) | $E^{(2)}$<br>$\omega$ B97X-D/6-311G(d,p) | Donor             | Acceptor                 | $E^{(2)}$<br>M06-2X/6-311G(d,p) | $E^{(2)}$<br>$\omega$ B97X-D/6-311G(d,p) |
|-------------------|-------------------------|---------------------------------|--|-------------------|--------------------------|---------------------------------|--|
| A model in vacuum |                         |                                 |  | B model in vacuum |                          |                                 |  |
| LP(1) O 70        | $\sigma^*(1)$ O157-H173 | 3.39                            | 3.85                                     | LP(1) O 47        | $\sigma^*(1)$ O 157-H173 | 1.76                            | 1.98                                     |
| LP(2) O 70        | $\sigma^*(1)$ O157-H173 | 6.12                            | 7.04                                     | LP(2) O 47        | $\sigma^*(1)$ O 157-H173 | 2.64                            | 4.12                                     |
| LP(1) O157        | $\sigma^*(1)$ O59-H135  | 2.30                            | 2.07                                     | LP(1)O157         | $\sigma^*(1)$ C 11-H90   | 1.38                            | 2.20                                     |
| LP(2) O157        | $\sigma^*(1)$ O59-H135  | 10.64                           | 13.05                                    | LP(2)O157         | $\sigma^*(1)$ C 5-H83    | 1.34                            | 1.82                                     |
| A model in water  |                         |                                 |  | B model in water  |                          |                                 |  |
| LP(1) O70         | $\sigma^*(1)$ O157-H173 | 3.93                            | 4.35                                     | LP(2) O 47        | $\sigma^*(1)$ O 157-H173 | 4.67                            | 7.98                                     |
| LP(2) O70         | $\sigma^*(1)$ O157-H173 | 5.92                            | 7.24                                     | LP(1) O 47        | $\sigma^*(1)$ O 157-H173 | 2.92                            | 3.03                                     |
| LP(1) O157        | $\sigma^*(1)$ O59-H135  | 1.88                            | 1.27                                     | LP(2)O157         | $\sigma^*(1)$ C 5-H 83   | 1.11                            | 1.38                                     |
| LP(2) O157        | $\sigma^*(1)$ O59-H135  | 10.45                           | 13.35                                    |                   |                          |                                 |  |

stabilization energy lower than that of LP(2) O157  $\rightarrow$   $\sigma^*(1)$  O 59-H135 H-bond interaction.

In B model, where hydroxyl group of  $\alpha$ -Terp is pointed toward primary hydroxyl of  $\beta$ -CD two types of H-bond interactions were observed, O-H...O and C-H...O. In this case LP O 47 acts as donor to  $\sigma^*(1)$  O 157-H173 of  $\alpha$ -Terp and LP(2)O157 plays a donor to  $\sigma^*(1)$  C 5-H 83 and  $\sigma^*(1)$  C 11-H 90 acceptors.

### QTAIM analysis

QTAIM analysis is largely used for studying weak interactions, particularly H-bond interaction. Total electronic density  $\rho(r)$  and its Laplacian  $\nabla^2\rho(r)$  are essential topological parameters defining properties of bond critical points BCPs [24–27]. At H-bond critical points (3, -1), total electronic density  $\rho(r)$  and its Laplacian  $\nabla^2\rho(r)$  must be positive and ranged between 0.002 and 0.04 and from 0.024 to 0.139 for  $\rho(r)$  and  $\nabla^2\rho(r)$  respectively as given by Bader theory.

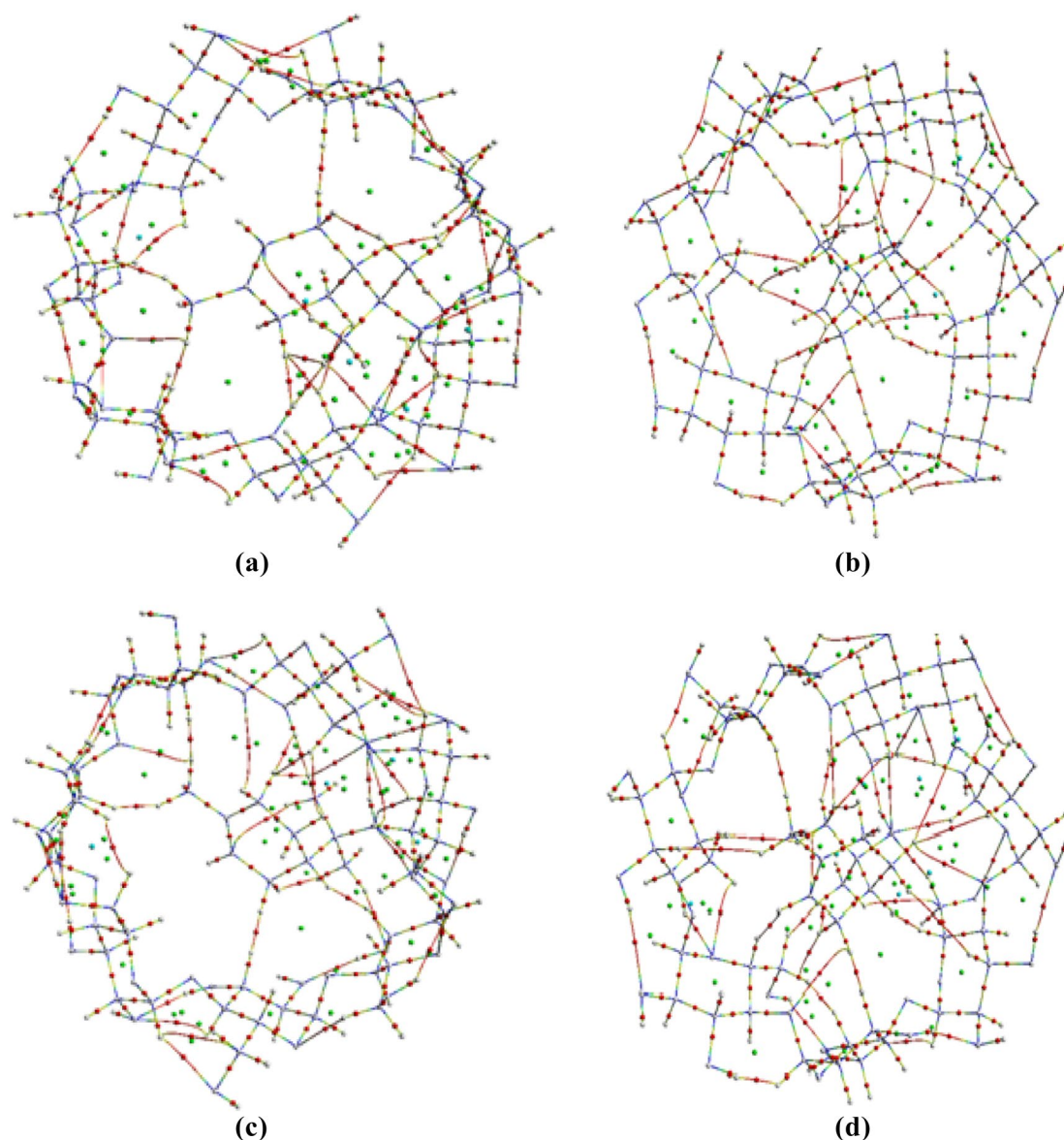
The starting geometries of AIM calculation were those obtained from M06-2X/6-311G(d,p) geometry optimization in both vacuum and water for A and B models (Fig. 8). It is clearly shown from topological parameters resumed in Table 4 that electron density values  $\rho$  are comprised between 0.0092 and 0.0325 a.u. respecting the range of classification

0.002–0.04 recommended by Koch and Popelier. We also note that O157-H173...O47 exhibit the strongest interactions.

On the other hand, the sign of Laplacian of electron density  $\nabla^2\rho(r)$  is indicative of reduction or increasing of electronic charge along the bond path. It varied from 0.0359 to 0.1075, the largest values were observed for O157-H173...O70 H-bond in water for A model while the lowest one is observed for C5-H83...O157 interaction in vacuum for B one signifying diminution of electronic charge along the bond path, which is a distinguishing closed shell interactions such as hydrogen bonds.

As specified by Rosa et al. [28], the potency of interactions can be distinguished by the combination between Laplacian of electron density  $\nabla^2\rho(r)$  with the total electron energy density  $H(r)$  as following:

- Strong H-bonds are characterized by  $\nabla^2\rho(r) < 0$  and  $H(r) < 0$
- Medium strength H-bonds are characterized by  $\nabla^2\rho(r) > 0$  and  $H(r) < 0$
- Weak strength H-bonds are defined by  $\nabla^2\rho(r) > 0$  and  $H(r) > 0$



**Fig. 8** Molecular topography analysis obtained from AIM analysis of  $\alpha$ -Terp @  $\beta$ -CD inclusion complex; **a** A model in vacuum, **b** B model in vacuum, **c** A model in water and **d** B model in water

According to Rosa et al. classification, all  $\nabla^2\rho(r)$  values are positive in water and the analysis of the energy properties of the BCP shows that total energy density is negative  $H(r) < 0$ . It demonstrates a predominance of the potential energy  $V(r)$  than kinetic energy  $G(r)$  and thus characterizes these H-bonds partially covalent nature [29]. While, in vacuum all  $\nabla^2\rho(r)$  and  $H(r)$  values are positive giving that establishment of H-bonds are weak interactions.

### Non covalent interactions-reduced density gradient analysis

Graphical illustration of weak intermolecular interactions such as hydrogen bonds, van der Waals interactions and repulsive steric interactions can be characterized by NCI analysis [30, 31] which can identify weak interactions more than AIM analysis [32–34].

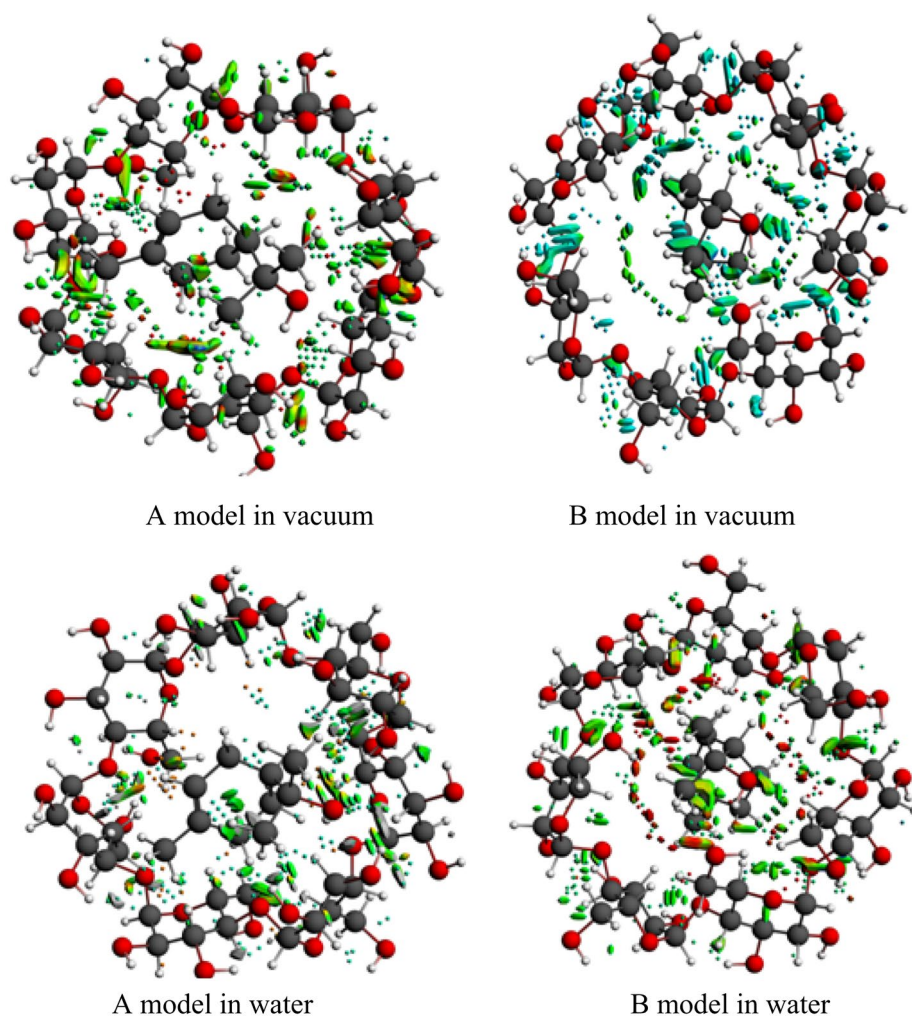
The NCI isosurface (Fig. 9) display a mostly attractive area between  $\alpha$ -Terp and  $\beta$ -CD. It indicates the presence of van der Waals interactions, hydrogen bonds and steric repulsions in the inclusion complexes in both vacuum and water for A and B models. Furthermore, intramolecular H-bonds

**Table 4** Topological parameters calculated by quantum theory of atoms in molecules

| Interaction       | Distance (Å) | $\rho(r)$ | $\nabla^2 \rho(r)$ | G(r)   | V(r)    | H(r)      |
|-------------------|--------------|-----------|--------------------|--------|---------|-----------|
| A model in vacuum |              |           |                    |        |         |           |
| O157–H173...O70   | 1.95         | 0.0127    | 0.0506             | 0.0104 | −0.0082 | 0.0022    |
| O59–H135...O157   | 1.87         | 0.0311    | 0.1067             | 0.0266 | −0.0266 | 0.00002   |
| B model in vacuum |              |           |                    |        |         |           |
| O157–H173...O47   | 2.02         | 0.0232    | 0.0854             | 0.0196 | −0.0179 | 0.0017    |
| C5–H83...O157     | 2.41         | 0.0092    | 0.0359             | 0.0072 | −0.0053 | 0.0018    |
| A model in water  |              |           |                    |        |         |           |
| O157–H173...O70   | 1.95         | 0.0323    | 0.1075             | 0.0273 | −0.0278 | −0.0005   |
| O59–H135...O157   | 1.88         | 0.0312    | 0.1065             | 0.0266 | −0.0266 | −0.000005 |
| B model in water  |              |           |                    |        |         |           |
| O157–H173...O47   | 1.96         | 0.0325    | 0.1009             | 0.0263 | −0.0274 | −0.0011   |
| C11–H90...O157    | 2.66         | 0.0194    | 0.0694             | 0.0156 | −0.0138 | 0.0018    |

Hydrogen bond distance, topological parameters in (au): electron density  $\rho(r)$

Laplacian of electron density  $\nabla^2\rho(r)$  and energetic topological parameters: electron kinetic energy density G(r) in (au), electron potential energy density V(r) in (au), total electron energy density H(r) in (au)

**Fig. 9** Plots of NCI isosurface for the studied  $\alpha$ -Terp @  $\beta$ -CD inclusion complexes



were occurred within  $\beta$ -CD between primary and secondary hydroxyls.

## Conclusion

In this paper we report DFT calculations of the inclusion complexes formed between  $\alpha$ -Terp guest molecule and  $\beta$ -CD host one according to two models A and B with stoichiometry 1:1 in vacuum and in water. The results of PM3, M06-2X/6-311G(d,p) and  $\omega$ B97X-D/6-311G(d,p) optimizations showed that  $\alpha$ -Terp@  $\beta$ -CD inclusion complexes are stables and  $\alpha$ -Terp guest is partially included into  $\beta$ -CD cavity for A model and totally embedded in B one with favor of A model by a more negative complexation energy. The deformation of  $\beta$ -CD contributes greatly on the formation of such inclusion complex. Additionally, EDA analysis gives that the major contributions on total bonding energy are dispersion and electrostatic energies. Also, Electronic transitions given by TD-DFT calculation indicate that there is charge transfer between  $\alpha$ -Terp and  $\beta$ -CD.

NBO and AIM analyses were performed to confirm the existence of H-bonds between  $\alpha$ -Terp and  $\beta$ -CD. Finally, NCI isosurface confirm the presence of H-bonds, van der Waals and steric repulsion during inclusion complex formation.

**Acknowledgement** The investigation was supported by the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research through Project CNEPRU (N° E01520140083).

## References

- Pitarokili, D., Couladis, M., Petsikos-Panayotarou, N., Tzakou, O.: Composition and antifungal activity on soil-borne pathogens of the essential oil of *Salvia sclarea* from Greece. *J. Agric. Food Chem.* **50**(23), 6688–6691 (2002). <https://doi.org/10.1021/jf020422n>
- Oliveira, M.G.B., Brito, R.G., Santos, P.L., Araújo-Filho, H.G., Quintans, J.S.S., Menezes, P.P., Serafini, M.R., Carvalho, Y.M.B.G., Silva, J.C., Almeida, J.R.G.S., Scotti, L., Scotti, M.T., Shanmugam, S., Thangaraj, P., Araújo, A.S., Quintans-Júnior, L.J.:  $\alpha$ -Terpineol, a monoterpene alcohol, complexed with  $\beta$ -cyclodextrin exerts antihyperalgesic effect in animal model for fibromyalgia aided with docking study. *Chem. Biol. Interact.* **254**, 54–62 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.05.029>
- Tisserand, R., Balacs, T.: *Essential oil safety: a guide for health care professionals*. Churchill Livingstone, New York (1995)
- Pinho, E., Grootveld, M., Soares, G., Henriques, M.: Cyclodextrins as encapsulation agents for plant bioactive compounds. *Carbohydr. Polym.* **101**, 121–135 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.08.078>
- Szente, L., Szejtli, J., Szemán, K., Kato, L.: Fatty acid-cyclodextrin complexes: properties and applications. *J. Incl. Phenom. Mol. Recogn. Chem.* **16**, 339–354 (1993)
- Cannors, K.A.: The stability of cyclodextrin complexes in solution. *Chem. Rev.* **97**, 1326 (1997)
- Szejtli, J.: Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chem. Rev.* **98**(5), 1743–1754 (1998)
- Szejtli, J.: Past, present and future of cyclodextrin research. *Pure Appl. Chem.* **76**(10), 1825–1845 (2004). <https://doi.org/10.1351/pac200476101825>
- Rekharsky, M.V., Inoue, Y.: Complexation thermodynamics of cyclodextrins. *Chem. Rev.* **98**(5), 1875–1918 (1998)
- Lipkowitz, K.B.: Applications of computational chemistry to the study of cyclodextrins. *Chem. Rev.* **98**(5), 1829–1874 (1998)
- Bogdan, M., Floare, C.G., Buimaga-Iarina, L., Morari, C., Pirnau, A.: NMR study and computational assays of meclofenamic Na salt and  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **85**(1), 111–120 (2016). <https://doi.org/10.1007/s10847-016-0610-7>
- Ikeda, Y., Motoune, S., Marumoto, A., Sonoda, Y., Hirayama, F., Arima, H., Uekama, K.: Effect of 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin on release rate of metoprolol from ternary metoprolol/2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin/ethylcellulose tablets. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **44**(1), 141–144 (2002). <https://doi.org/10.1023/a:1023082226992>
- Cristina, D.S., María, D.P.B., María, F.M.: Phase solubility studies of terpineol with  $\beta$ -cyclodextrins and stability of the freeze-dried inclusion complex. *Procedia Food Sci.* **1**, 355–362 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.profoo.2011.09.055>
- Hyperchem, Hypercube, Inc., USA (2002) Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002. Hypercube, Inc
- Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, Jr J.A., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M.J., Heyd, J., Brothers, E.N., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A.P., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, Title Suppressed Due to Excessive Length 15 J, Cossi, M., Rega, N., Millam, N.J., Klene, M., Knox, J.E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voith, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, d., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J., Fox, D.J.: *Gaussian 09*, revision A.01 (2013)
- GaussView, Version 5, Roy Dennington, Todd Keith, John Millam, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2009
- ADF2017, SCM, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands, <http://www.scm.com>: E.J. Baerends, T. Ziegler, A.J. Atkins, J. Autschbach, O. Baseggio, D. Bashford, A. Bérces, F.M. Bickelhaupt, C. Bo, P.M. Boerrigter, L. Cavallo, C. Daul, D.P. Chong, D.V. Chulhai, L. Deng, R.M. Dickson, J.M. Dieterich, D.E. Ellis, M. van Faassen, L. Fan, T.H. Fischer, C. Fonseca Guerra, M. Franchini, A. Ghysels, A. Giammona, S.J.A. van Gisbergen, A. Goetz, A.W. Götz, J.A. Groeneveld, O.V. Gritsenko, M. Grüning, S. Gusarov, F.E. Harris, P. van den Hoek, Z. Hu, C.R. Jacob, H. Jacobsen, L. Jensen, L. Joubert, J.W. Kaminski, G. van Kessel, C. König, F. Kootstra, A. Kovalenko, M.V. Krykunov, E. van Lenthe, D.A. McCormack, A. Michalak, M. Mitoraj, S.M. Morton, J. Neugebauer, V.P. Nicu, L. Noodleman, V.P. Osinga, S. Patchkovskii, M. Pavanello, C.A. Peeples, P.H.T. Philipsen, D. Post, C.C. Pye, H. Ramanantoanina, P. Ramos, W. Ravenek, J.I. Rodríguez, P. Ros, R. Rüger, P.R.T. Schipper, D. Schlüens, H. van Schoot, G. Schreckenbach, J.S. Seldenthuis, M. Seth, J.G. Snijders, M. Solà, M. Stener, M. Swart, D. Swerhone, V. Tognetti, G. te Velde, P. Vernooijs, L. Versluis, L.

- Visscher, O. Visser, F. Wang, T.A. Wesolowski, E.M. van Wezenbeek, G. Wiesenekker, S.K. Wolff, T.K. Woo, A.L. Yakovlev
18. Mariappan, G., Sundaraganesan, N.: Spectral and structural studies of the anti-cancer drug flutamide by density functional theoretical method. *Spectrochim. Acta A* **117**, 604–613 (2014)
  19. Abdelkrim, G., Sidi Mohamed, M., Houari, B., Khadidja, L.: Quantitative conformational stability host–guest complex of carvacrol and thymol with  $\beta$ -cyclodextrin: a theoretical investigation. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **89**, 143–156 (2017). <https://doi.org/10.1007/s10847-017-0740-6>
  20. Chadhuri, S., Charaborty, S., Sengupta, P.K.: Encapsulation of serotonin in  $\beta$ -cyclodextrin nanocavities: fluorescence spectroscopic and molecular modeling studies. *J. Mol. Struct.* **975**, 160–165 (2010)
  21. Suvitha, A., Venkataramanan, N.S.: Trapping of organophosphorus chemical nerve agents by pillar[5]arene: a DFT, AIM, NCI and EDA analysis. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **87**, 207–218 (2017)
  22. Reed, A.E., Curtiss, L.A., Weinhold, F.: Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chem. Rev.* **88**(6), 899 (1988). <https://doi.org/10.1021/cr00088a005>
  23. Weinhold, F., Landis, C.R.: Natural bond orbitals and extensions of localized bonding concepts. *Chem. Educ. Res. Pract.* **2**(2), 91 (2001)
  24. Weinhold, F., Landis Clark, R.: *Discovering chemistry with natural bond orbitals*. Wiley, Chichester (2012)
  25. Bader, R.F.W.: *Atoms in molecules: a quantum theory*. Oxford University Press, Oxford (1990)
  26. Matta, C.F., Boyd, R.J.: *The quantum theory of atoms in molecules: from solid state to DNA and drug design*. Wiley, Weinheim (2007)
  27. Kumar, P.S.V., Vendra, V.R., Subramanian, V.: Bader's theory of atoms in molecules (AIM) and its applications to chemical bonding. *J. Chem. Sci.* **10**, 1527–1536 (2016)
  28. Yahia, H.A., Yahia, O.A., Khatmi, D.E., Belghiche, R., Bouzittouna, A.: Quantum chemical investigations on hydrogen bonding interactions established in the inclusion complex  $\beta$ -cyclodextrin/benzocaine through the DFT, AIM and NBO approaches. *Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **89**, 353–366 (2017). <https://doi.org/10.1007/s10847-017-0753-1>
  29. Rozas, I., Alkorta, I., Elguero, J.: The behaviour of ylides containing N, O, and C atoms, as hydrogen bond acceptors. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 11154–11161 (2000)
  30. Koch, U., Popelier, P.L.A.: Characterization of C-H-O hydrogen bonds on the basis of the charge density. *J. Phys. Chem.* **99**(24), 9747–9754 (1995)
  31. Zahedi, E., Shaabani, S., Shiroudi, A.: Following the molecular mechanism of decarbonylation of unsaturated cyclic ketones using bonding evolution theory coupled with NCI analysis. *J. Phys. Chem. A* **121**, 8504–8517 (2017)
  32. Venkataramanan, N.S., Suvitha, A., Kawazoe, Y.: Density functional theory study on the dihydrogen bond cooperativity in the growth behavior of dimethyl sulfoxide clusters. *J. Mol. Liq.* **49**, 454–462 (2018)
  33. Venkataramanan, N.S., Suvitha, A.: Nature of bonding and cooperativity in linear DMSO clusters: a DFT, AIM and NCI analysis. *J. Mol. Graph. Model.* **81**, 50–59 (2018)
  34. Venkataramanan, N.S., Suvitha, A., Kawazoe, Y.: Intermolecular interactions in nucleobases and dimethyl sulfoxide/water molecules: a DFT, NBO, AIM and NCI analysis. *J. Mol. Graph. Model.* **78**, 48–60 (2017)

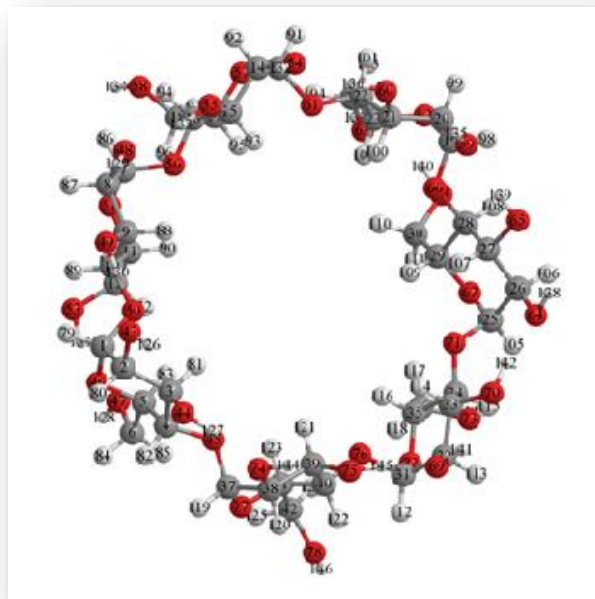
**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

*Annexe 2*

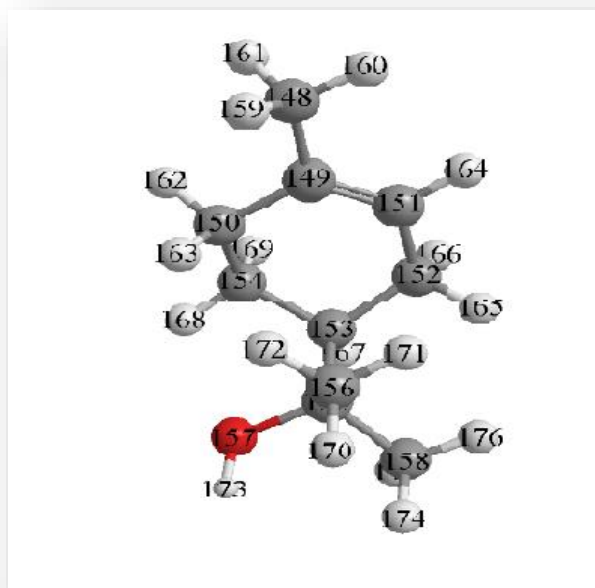
*Numérotation de la  $\beta$ -Cyclodextrine*

*et*

*$\alpha$ -Terpinéol*



Numérotation de la  $\beta$ -Cyclodextrine



Numérotation du  $\alpha$ -Terpinéol

*Annexe 3*  
*Résultats supplémentaires*

**Tableau 1:** Energies de complexation obtenus par optimisation.

| Méthodes de calcul     | $\Delta E$ ( Modèle A) [Kcal/mol] | $\Delta E$ (Modèle B) [Kcal/mol] |
|------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Dans le vide           |                                   |                                  |
| PBEPBE/6-311G(d, p)    | -24,88                            | -14,75                           |
| CAM-B3LYP6-311G(d, p)  | -20,96                            | -13,50                           |
| MPW1PW91/6-311G(d, p)  | -17,30                            | -6,31                            |
| B3LYP/6-311G(d, p)     | -17,25                            | -6,60                            |
| Dans l'eau             |                                   |                                  |
| PBEPBE/6-311G(d, p)    | -18,95                            | -8,43                            |
| CAM-B3LYP/6-311G(d, p) | -15,13                            | -5,36                            |
| MPW1PW91/6-311G(d, p)  | -12,48                            | -8,03                            |
| B3LYP/6-311G(d, p)     | -11,96                            | -2,20                            |

**Tableau 2:** Energies de complexation obtenus par single point.

| Méthodes de calcul                    | $\Delta E$ ( Modèle A) [Kcal/mol] | $\Delta E$ (Modèle B) [Kcal/mol] |
|---------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Dans le vide                          |                                   |                                  |
| PBEPBE/6-311G <sup>++</sup> (d, p)    | -12,19                            | -6,32                            |
| CAM-B3LYP/6-311G <sup>++</sup> (d ,p) | -10,17                            | -4,78                            |
| MPW1PW91/6-311G <sup>++</sup> (d, p)  | -9,38                             | -0,50                            |
| B3LYP/6-311G <sup>++</sup> (d, p)     | -7,54                             | 0,80                             |
| M06-2X/6-311G <sup>++</sup> (d, p)    | -16,94                            | -18,60                           |
| WB97xb/6-311G <sup>++</sup> (d, p)    | -26,22                            | -29,91                           |
| Dans l'eau                            |                                   |                                  |
| PBEPBE/6-311G <sup>++</sup> (d, p)    | -5,341                            | 0,14                             |
| CAM-B3LYP/6-311G <sup>++</sup> (d ,p) | -4,30                             | 2,4                              |
| MPW1PW91/6-311G <sup>++</sup> (d, p)  | -4,97                             | -2,04                            |
| B3LYP/6-311G <sup>++</sup> (d, p)     | -2,17                             | 5,52                             |
| M06-2X/6-311G <sup>++</sup> (d, p)    | -11,43                            | -12,31                           |
| WB97xb/6-311G <sup>++</sup> (d, p)    | -20,55                            | -24,18                           |

**Tableau 3:** Energies d'interaction obtenus par optimisation.

| Méthodes de calcul     | $\Delta E$ ( Modèle A) [Kcal/mol] | $\Delta E$ (Modèle B) [Kcal/mol] |
|------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Dans le vide           |                                   |                                  |
| PBEPBE/6-311G (d, p)   | -23,82                            | -13,42                           |
| CAM-B3LYP/6-311G(d ,p) | -23,32                            | -13,73                           |
| MPW1PW91/6-311G (d, p) | -17,27                            | -6,04                            |
| B3LYP/6-311G (d, p)    | -17,58                            | -6,41                            |
| Dans l'eau             |                                   |                                  |
| PBEPBE/6-311G (d, p)   | -20,13                            | -8,86                            |
| CAM-B3LYP/6-311G(d ,p) | -20,14                            | -8,64                            |
| MPW1PW91/6-311G (d, p) | -15,02                            | -5,38                            |
| B3LYP/6-311G (d, p)    | -14,24                            | -4,80                            |

**Tableau 4:** Energies de déformations de la  $\beta$ -CD obtenus par optimisation .

| Méthodes de calcul     | $E_{\text{déf}}$ ( $\beta$ -CD@ A) [Kcal/mol] | $E_{\text{déf}}$ ( $\beta$ -CD@ B) [Kcal/mol] |
|------------------------|---|---|
| Dans le vide           |   |   |
| PBEPBE/6-311G (d, p)   | -2,61   | -1,87   |
| CAM-B3LYP/6-311G(d ,p) | 0,92  | -0,35   |
| MPW1PW91/6-311G (d, p) | -1,19   | -0,67   |
| B3LYP/6-311G (d, p)    | -0,82   | -0,59   |
| Dans l'eau             |   |   |
| PBEPBE/6-311G (d, p)   | -0,097  | 0,26  |
| CAM-B3LYP/6-311G(d ,p) | 3,76  | 2,93  |
| MPW1PW91/6-311G (d, p) | 0,15  | -2,72   |
| B3LYP/6-311G (d, p)    | 1,43  | 2,10  |

**Tableau 5:** Energies de déformation du  $\alpha$ -Terpinéol obtenus par optimisation.

| Méthodes de calcul     | $E_{\text{déf}}(\alpha\text{-Terp@ A})$ [Kcal/mol] | $E_{\text{déf}}(\alpha\text{-Terp@ B})$ [Kcal/mol] |
|------------------------|--|--|
| Dans le vide           |  |  |
| PBEPBE/6-311G (d, p)   | 1,56   | 0,54   |
| CAM-B3LYP/6-311G(d, p) | 1,44   | 0,58   |
| MPW1PW91/6-311G (d, p) | 1,16   | 0,41   |
| B3LYP/6-311G (d, p)    | 1,15   | 0,39   |
| Dans l'eau             |  |  |
| PBEPBE/6-311G (d, p)   | 1,28   | 0,16   |
| CAM-B3LYP/6-311G(d, p) | 1,23   | 0,35   |
| MPW1PW91/6-311G (d, p) | 1,159  | 0,075  |
| B3LYP/6-311G (d, p)    | 0,86   | 0,499  |

**Tableau 6 :** Energies des orbitales frontières (HOMO-LUMO) obtenus par optimisation.

| Méthodes de calcul     | $\Delta E(\text{HOMO-LUMO})$<br>(modèle A) [eV] | $\Delta E(\text{HOMO-LUMO})$<br>(modèle B) [eV] |
|------------------------|---|---|
| Dans le vide           |   |   |
| PBEPBE/6-311G (d, p)   | -4,85   | -4,97   |
| CAM-B3LYP/6-311G(d, p) | -9,11   | -9,21   |
| MPW1PW91/6-311G (d, p) | -6,98   | -7,10   |
| B3LYP/6-311G (d, p)    | -6,45   | -6,54   |
| Dans l'eau             |   |   |
| PBEPBE/6-311G (d, p)   | -4,93   | -5,00   |
| CAM-B3LYP/6-311G(d, p) | -9,14   | -9,40   |
| MPW1PW91/6-311G (d, p) | -7,10   | -5,00   |
| B3LYP/6-311G (d, p)    | -6,53   | -6,65   |



**Tableau 7** : Energies des orbitales frontières :  $\Delta E(\text{HOMO-LUMO})$  par single point.

| Méthodes de calcul                    | $\Delta E(\text{HOMO-LUMO})$<br>(modèle A) [eV] | $\Delta E(\text{HOMO-LUMO})$<br>(modèle B) [eV] |
|---------------------------------------|---|---|
| Dans le vide                          |   |   |
| PBEPBE/6-311G <sup>++</sup> (d ,p)    | -4,50   | -4,62   |
| CAM-B3LYP/6-311G <sup>++</sup> (d ,p) | -8,20   | -8,23   |
| MPW1PW91/6-311G <sup>++</sup> (d ,p)  | -6,26   | -6,35   |
| B3LYP/6-311G <sup>++</sup> (d ,p)     | -5,93   | -6,00   |
| M062X/6-311G <sup>++</sup> (d ,p)     | -7,48   | -7,51   |
| WB97xb/6-311G <sup>++</sup> (d ,p)    | -9,41   | -9,42   |
| Dans l'eau                            |   |   |
| PBEPBE/6-311G <sup>++</sup> (d ,p)    | -4,58   | -4,67   |
| CAM-B3LYP/6-311G <sup>++</sup> (d ,p) | -8,27   | -8,30   |
| MPW1PW91/6-311G <sup>++</sup> (d ,p)  | -6,31   | -4,67   |
| B3LYP/6-311G <sup>++</sup> (d ,p)     | -5,98   | -6,03   |
| M062X/6-311G <sup>++</sup> (d ,p)     |   | -7,62   |
| WB97xb/6-311G <sup>++</sup> (d ,p)    |   |   |

**Tableau 8** : Descripteurs de réactivité globaux obtenus par optimisation et single point(++).

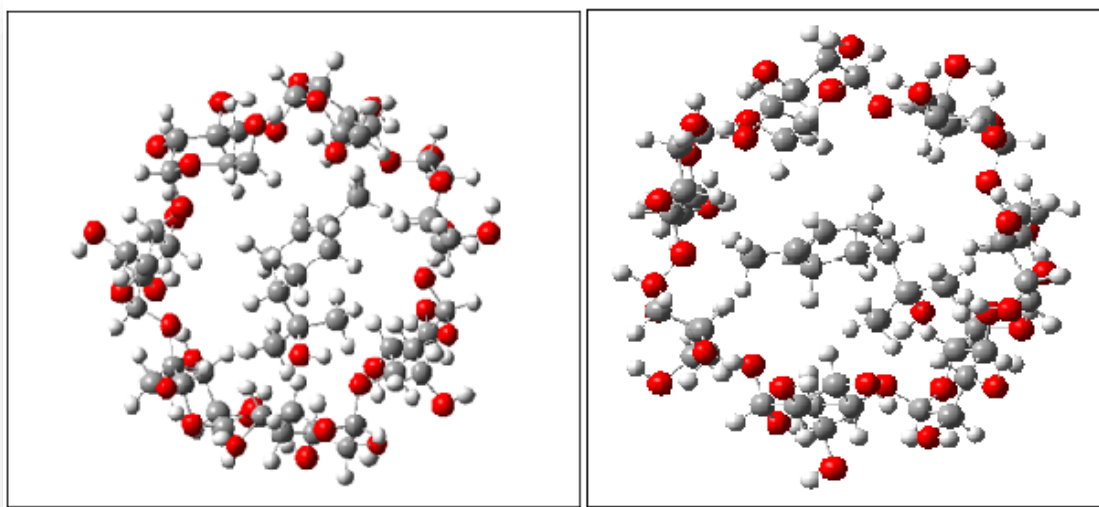
| Méthodes de calcul                    | Modèle A   |             |               | Modèle B   |             |               |
|---------------------------------------|------------|-------------|---------------|------------|-------------|---------------|
| Dans le vide                          |            |             |               |            |             |               |
|                                       | $\mu$ [eV] | $\eta$ [eV] | $\omega$ [eV] | $\mu$ [eV] | $\eta$ [eV] | $\omega$ [eV] |
| PBEPBE/6-311G(d ,p)                   | -3,14      | 2,42        | 2,03          | -3,08      | 2,48        | 1,91          |
| CAM-B3LYP/6-311G(d ,p)                | -3,48      | 4,55        | 1,33          | -3,38      | 4,60        | 1,242         |
| MPW1PW91/6-311G(d ,p)                 | -3,28      | 3,49        | 1,54          | -3,17      | 3,55        | 1,42          |
| B3LYP/6-311G(d ,p)                    | -3,32      | 3,23        | 1,70          | -3,22      | 3,27        | 1,58          |
| PBEPBE/6-311G <sup>++</sup> (d ,p)    | -3,43      | 2,25        | 2,60          | -3,41      | 2,31        | 2,51          |
| CAM-B3LYP/6-311G <sup>++</sup> (d ,p) | -4,03      | 4,10        | 1,97          | -4,00      | 4,11        | 1,95          |
| MPW1PW91/6-311G <sup>++</sup> (d ,p)  | -3,71      | 3,13        | 2,19          | -3,65      | 3,17        | 2,10          |
| B3LYP/6-311G <sup>++</sup> (d ,p)     | -3,66      | 2,96        | 2,26          | -3,62      | 3,00        | 2,18          |
| M062X/6-311G <sup>++</sup> (d ,p)     | -4,22      | 3,74        | 2,38          | -4,19      | 3,75        | 2,34          |
| Dans l'eau                            |            |             |               |            |             |               |
| PBEPBE/6-311G(d ,p)                   | -2,98      | 2,46        | 1,80          | -2,99      | 2,50        | 1,79          |
| CAM-B3LYP/6-311G(d ,p)                | -3,32      | 4,57        | 1,20          | -3,22      | 4,70        | 1,10          |
| MPW1PW91/6-311G(d ,p)                 | -3,05      | 3,55        | 1,30          | -2,99      | 2,50        | 1,79          |
| B3LYP/6-311G(d ,p)                    | -3,10      | 3,26        | 1,47          | -3,05      | 3,32        | 1,39          |
| M062X/6-311G(d ,p)                    | -3,48      | 4,33        | 1,40          | -3,43      | 4,38        | 1,34          |
| PBEPBE/6-311G <sup>++</sup> (d ,p)    | -3,21      | 2,29        | 2,24          | -3,20      | 2,33        | 2,19          |
| CAM-B3LYP/6-311G <sup>++</sup> (d ,p) | -3,79      | 4,13        | 1,73          | -3,81      | 4,15        | 1,74          |
| MPW1PW91/6-311G <sup>++</sup> (d ,p)  | -3,47      | 3,15        | 1,90          | -3,20      | 2,33        | 2,19          |
| B3LYP/6-311G <sup>++</sup> (d ,p)     | -3,42      | 2,99        | 1,95          | -3,39      | 3,01        | 1,91          |
| M062X/6-311G <sup>++</sup> (d ,p)     | -3,48      | 4,33        | 1,40          | -4,04      | 3,81        | 2,14          |

*Annexe 4*

*Structures géométriques du*

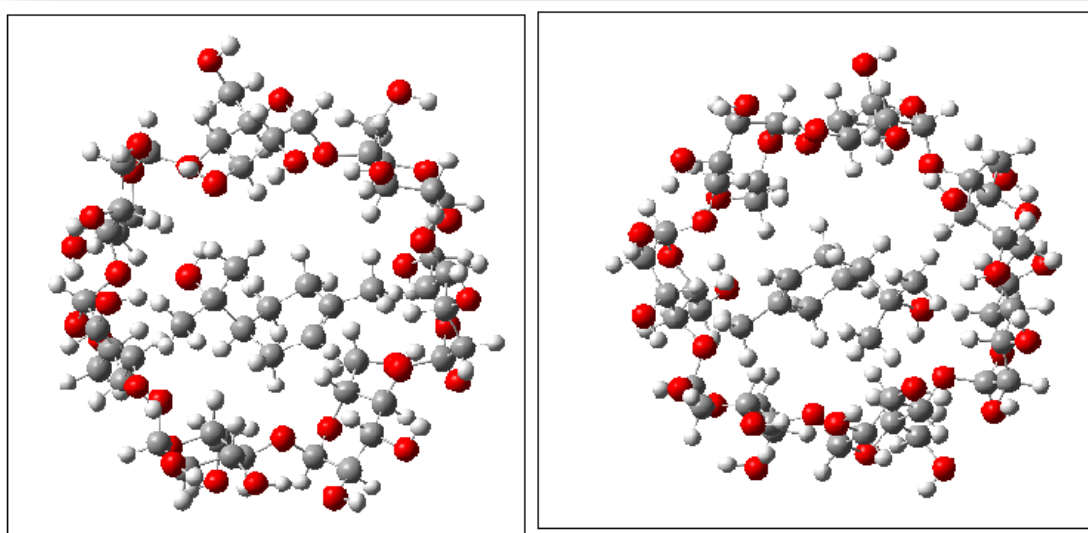
*Complexe  $\alpha$ -Terp@ $\beta$ -CD*

## Structures du Modèle A dans le vide



PBEPBE/6-311G(d, p)

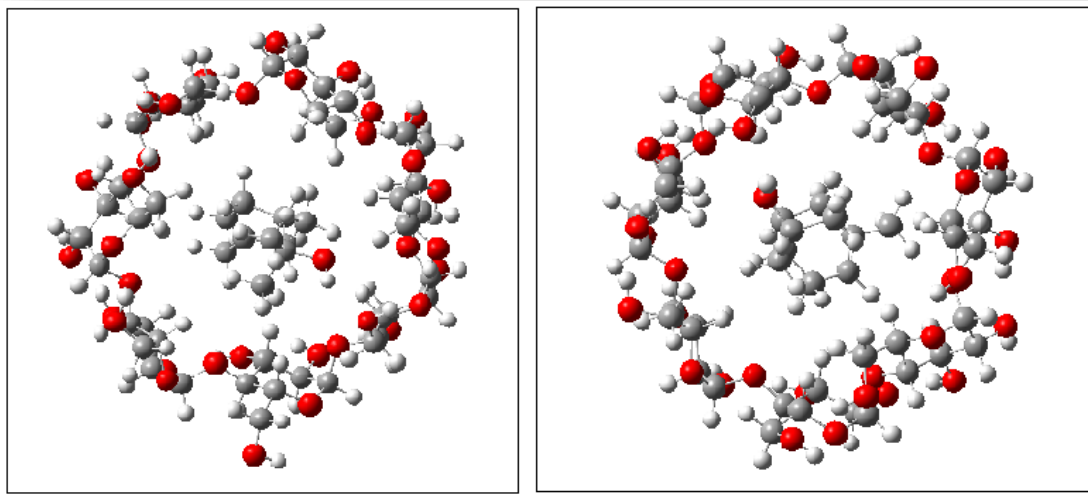
MPW1PW91/6-311G(d, p)



B3LYP/6-311G(d, p)

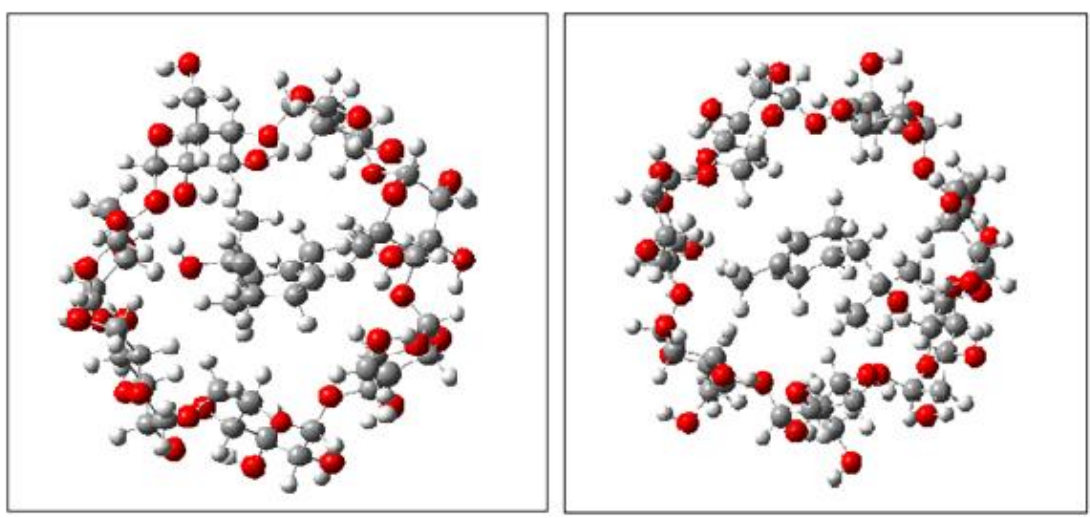
CAM-B3LYP/6-311G(d, p)

## Structures du Modèle B dans le vide



PBEPBE/6-311G(d, p)

MPW1PW91/6-311G(d, p)



B3LYP/6-311G(d, p)

CAM-B3LYP/6-311G(d, p)

*Annexe 5*  
*Spectres infrarouge*

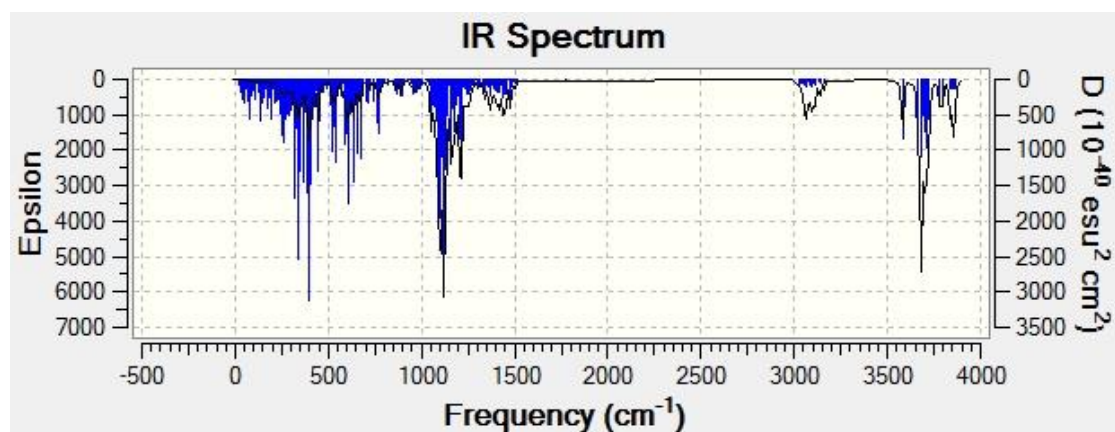


Figure 1: Spectre infrarouge modèle A en solution, M06-2X/6-311G(d, p)

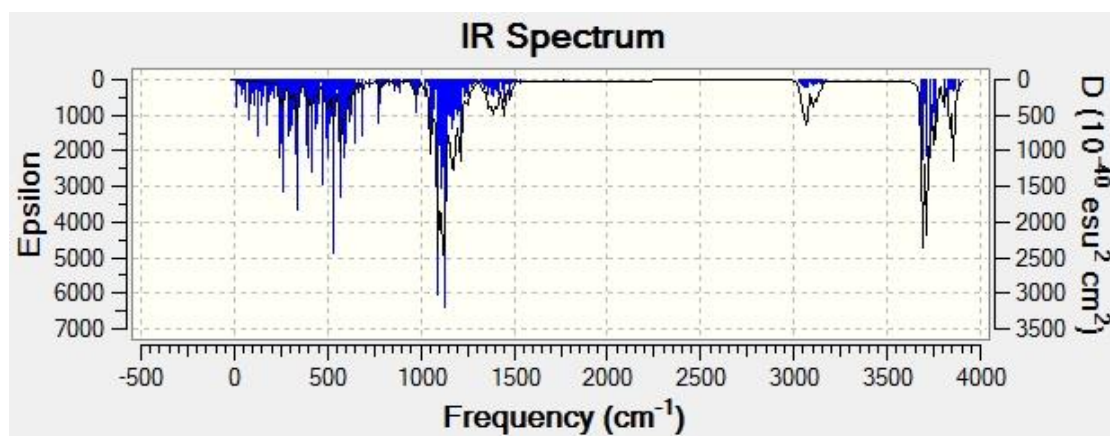


Figure 2: Spectre infrarouge modèle B en solution, M06-2X/6-311G(d, p)

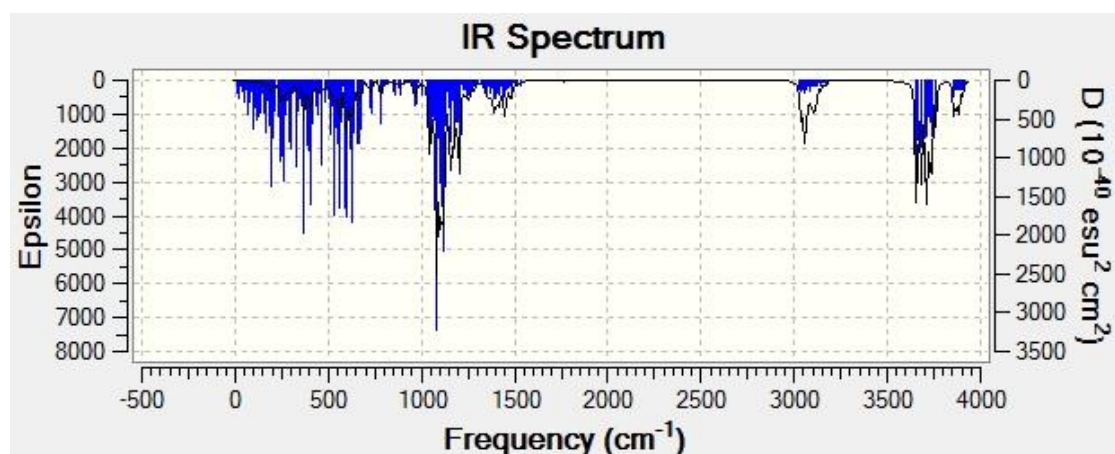


Figure 3: Spectre infrarouge modèle B en solution, Wb97-XD/6-311G(d, p)

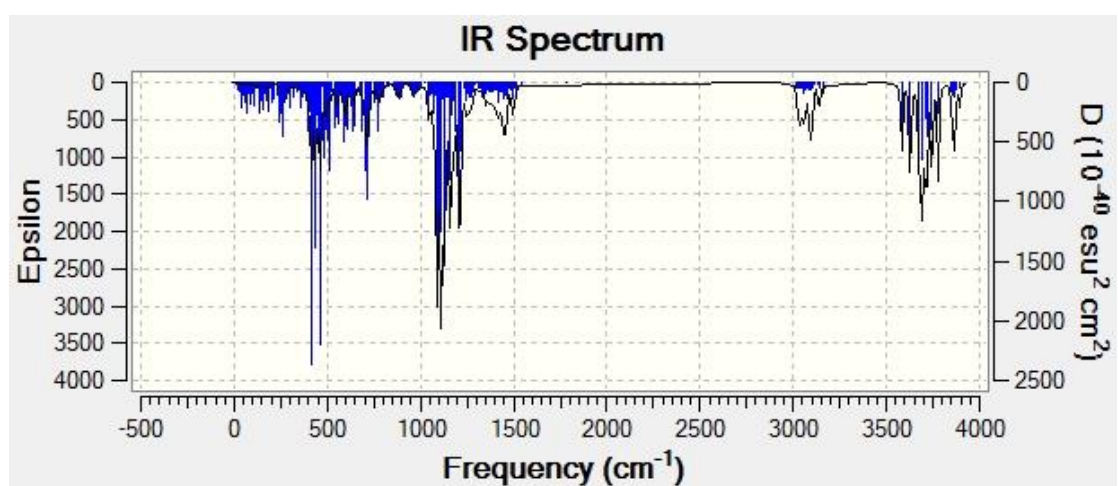


Figure 4: Spectre infrarouge modèle A dans le vide Wb97-XD/6-311G(d, p)