

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ 8 MAI 1954 *Guelma*



FACULTÉ DES MATHÉMATIQUES ET DE L'INFORMATIQUE ET DES SCIENCES DE LA MATIÈRE  
DÉPARTEMENT DE : SCIENCES DE LA MATIÈRE

## THÈSE DE DOCTORAT

*Spécialité : Chimie*

*Présenté par : LAHCENE ABDELMALEK*

---

### ***Étude par modélisation moléculaire du complexe d'inclusion de carvacrol avec beta-cyclodextrine***

---

Soutenue le : 08/07/2017 devant le jury :

Président	A. BOUDJAHM	Pr. Université 8 mai 1954 Guelma
Directrice de thèse :	L. NOUAR	Pr. Université 8 mai 1954 Guelma
Examineurs :	A. GHEID	Pr. Université Mohammed Cherif Messaadia
	A. BENDJEDOU	MCA. Université Mohammed Cherif Messaadia
Invitée :	F. MADI	MCA. Université 8 mai 1954 Guelma

★★ ANNÉE 2017 ★★

*A la Mémoire de Ma Mère que Dieu paix à son âme*

*A Ma Chère grand-mère*

*A Mon Père*

*A ma femme et à mes fils Raid et yahia*

*A ma grande sœur*

*A mes sœurs*

*A mes frères et leurs familles*

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

*Je dédie Ce Modeste Travail*

**ABDELMALEK**

# REMERCIEMENTS

*Je voudrais tout d'abord exprimer ma gratitude à*

♥ ALLAH ♥

*qui ma donner le pouvoir pour faire ce Modeste travail.*



*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à M<sup>ME</sup> Professeur NOUAR LEILA pour m'avoir guidé durant mon travail avec une disponibilité permanente et m'avoir fait bénéficier de ses connaissances en chimie Computationnels.*

*J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Monsieur A. BOUDJAHM Professeur à l'Université de Guelma, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.*

*Je tiens à adresser mes vifs remerciements et l'expression de mon profond respect à Monsieur A. GHEID, Professeur à l'université Mohammed Cherif Messaadia de Souk Ahras, et Mesdames, A. BENDJEDOU, maître de conférence A à l'université Mohammed Cherif Messaadia de Souk Ahras, F. MADI, maître de conférence A à l'Université de Guelma, pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'examiner notre travail.*

*Enfin, je remercie sincèrement et vivement mes proches pour la présence et le soutien qu'ils m'ont toujours témoignés, en particulier ma femme, ma grande sœur, ma tante.*



# SOMMAIRE

<b>SOMMAIRE</b>	<b>I</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>V</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>VII</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>IX</b>
<b>RÉSUMÉ</b>	<b>XI</b>
<b>PRÉAMBULE</b>	<b>XIV</b>
<b>Introduction générale</b>	<b>2</b>
<b>I Généralités sur Les Méthodes Quantiques</b>	<b>5</b>
I.1. Introduction . . . . .	6
I.2. Equations et principes fondateurs . . . . .	6
I.2.1. Équation de Schrödinger . . . . .	6
I.2.2. Approximation de Born-Oppenheimer . . . . .	7
I.2.3. Approximation monoélectronique . . . . .	8
I.2.4. Fonctions de base . . . . .	9
I.2.5. Equations de Roothaan . . . . .	11
I.3. Méthodes de la fonctionnelle de la densité . . . . .	13
I.3.1. Théorèmes de Hohenberg et Kohn . . . . .	14
I.3.2. Equations de Kohn et Sham . . . . .	16
I.3.3. Différents types de fonctionnelles . . . . .	17

I.3.3.1	Approximation de la densité locale . . . . .	17
I.3.3.2	Approximation du gradient généralisé . . . . .	17
I.3.3.3	Fonctionnelles hybrides . . . . .	18
I.4.	États excités - théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TDDFT) . . . . .	18
I.4.1.	Excitations verticales . . . . .	19
I.4.2.	Imprécisions sur les états fondamentaux . . . . .	19
I.5.	Méthodes d'analyse de la fonction d'onde . . . . .	20
I.5.1.	Méthodes de décomposition de l'énergie d'interaction . . . . .	20
I.5.2.	Analyse Natural Bond Orbital (NBO) . . . . .	21
I.5.3.	Analyse de Mulliken . . . . .	23
I.5.4.	Les Orbitales Frontières HOMO-LUMO . . . . .	24
I.6.	approche ONIOM . . . . .	25
I.6.1.	Optimisations de géométrie . . . . .	26
I.6.2.	Valeur de test, (S-value test) . . . . .	27
I.7.	Les effets de la solvatation . . . . .	28
I.7.1.	La méthode du « continuum solvation » . . . . .	29
I.7.1.1	L'approche SCRF (Self-Consistent Reaction Field) . . . . .	30
I.7.1.2	La méthode PCM (Polarizable Continuum Model) . . . . .	31
I.7.1.3	La méthode COSMO-PCM (CPCM) . . . . .	32
<b>II</b>	<b>Généralités sur les complexes d'inclusion</b> . . . . .	<b>34</b>
II.1.	Introduction . . . . .	35
II.2.	Les cyclodextrines . . . . .	35
II.2.1.	Historique . . . . .	36
II.2.2.	Structures et propriétés physico-chimiques . . . . .	37
II.2.3.	Les cyclodextrines dans l'industrie . . . . .	41
II.3.	La molécule invitée - Carvacrol . . . . .	42
II.3.1.	Présentation . . . . .	42
II.3.2.	Synthèse . . . . .	43
II.3.3.	Spectre d'action . . . . .	43
II.3.4.	Toxicité . . . . .	44

II.4. Les complexes d'inclusion . . . . .	44
II.5. Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des CD's . . . . .	47
II.5.1. L'énergie électrostatique (interactions électrostatiques) . . . . .	48
II.5.2. L'influence du moment dipolaire des CD's . . . . .	48
II.5.3. Interaction de Van der Waals . . . . .	50
II.5.4. L'interaction hydrophobique . . . . .	53
II.5.5. La liaison d'hydrogène . . . . .	54
II.5.6. Relaxation de la contrainte conformationnelle . . . . .	56
II.5.7. L'exclusion des molécules d'eau de la cavité des cyclodextrines . . . . .	57
II.5.8. L'interaction par transfert de charge . . . . .	58
<b>III Calculs, Résultats et Discussions</b>	<b>61</b>
III.1. Introduction . . . . .	62
III.2. La procédure d'inclusion . . . . .	62
III.3. Analyse des résultats . . . . .	65
III.4. Résultats et discussions . . . . .	67
III.4.1. La minimisation de l'énergie . . . . .	67
III.4.1.1 Calculs semi-empiriques . . . . .	67
III.4.1.2 Calcul ONIOM . . . . .	68
III.4.1.3 Calcul DFT . . . . .	69
III.4.1.4 Les énergies de déformation . . . . .	70
III.4.2. Moment dipolaire . . . . .	70
III.4.3. Paramètres HOMO-LUMO . . . . .	71
III.4.4. Paramètres thermodynamiques . . . . .	73
III.4.5. Transfer de charge . . . . .	75
III.4.6. Structure géométrique . . . . .	76
III.4.7. Analyse spectrale UV . . . . .	80
III.4.8. Analyse NBO . . . . .	81
<b>Conclusion général</b>	<b>85</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>86</b>



# LISTE DES FIGURES

I.1	Illustration de l'ordre d'orthogonalisation des pré-NAO. . . . .	21
I.2	Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO. . . . .	25
I.3	Représentation schématique de la méthode ONIOM à deux et trois couches. . . . .	27
II.1	Structure général d'une cyclodextrine . . . . .	35
II.2	Représentation schématique des cyclodextrines. . . . .	38
II.3	Structures tridimensionnelles des cyclodextrines naturelles ( $\alpha$ , $\beta$ et $\gamma$ ) . .	39
II.4	Représentation d'une unité glucosidique en conformation chaise et représentation schématique de la $\beta$ -cyclodextrine. . . . .	40
II.5	Structure du CARVACROL . . . . .	43
II.6	Schéma de la synthèse des 2 isomères : carvacrol et thymol. . . . .	43
II.7	Description schématique des trois complexes d'inclusions les plus couramment rencontrés entre une (des) cyclodextrine(s) et un substrat. . . .	45
II.8	Description schématique de trois sortes d'interactions d'encapsulation accompagnant la formation de complexe d'inclusion. . . . .	45
II.9	Formation du complexe « Substrat/CD » en fonction de la polarité du solvant. . . . .	46

III.1 Structures géométriques de la $\beta$ -CD (a) et de CAR (b) optimisées par la méthode PM3 . . . . .	63
III.2 Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion pour l'orientation 1 et 2. . . . .	65
III.3 Les énergies de complexation du complexe d'inclusion de CAR/ $\beta$ -CD à différents Positions (a) et angles (b), calculs par la méthode PM3. . . . .	68
III.4 Orbitales frontières HOMO-LUMO de $\beta$ -CD/CAR dans l'eau . . . . .	73
III.5 Les structures optimisées par la méthode B3LYP/6-31G(d) dans le vide . . . . .	77
III.6 Les structures optimisées par la méthode B3LYP/6-31G(d) dans l'eau . . . . .	78

# LISTE DES TABLEAUX

II.1	Caractéristiques physico-chimiques des principales cyclodextrines . . . .	40
III.1	Différentes énergies du complexe CAR/ $\beta$ -CD dans le vide et dans l'eau calculées par la méthode PM3. . . . .	67
III.2	Energies relatives calculées selon la méthode ONIOM2 pour les com- plexes $\beta$ -CD/CAR dans le vide et dans l'eau. . . . .	69
III.3	Différentes énergies du complexe CAR/ $\beta$ -CD dans le vide et dans l'eau calculées par les méthode b3lyp/6-31G(d) et M05-2X 6-31G(d) . . . . .	70
III.4	Le moment dipolaire de complexe $\beta$ -CD/CAR dans le vide et dans l'eau calculé par les méthode b3lyp/6-31G(d) et M05-2X 6-31G(d) . . . . .	71
III.5	Énergies HOMO-LUMO pour le complexe $\beta$ -CD/CAR dans le vide et dans l'eau. . . . .	72
III.6	Paramètres thermodynamiques pour l'orientation 1 et 2 calculés par la méthode PM3. . . . .	74
III.7	Les charges atomiques de Mulliken de carvacrol calculée par NBO . . . .	75
III.8	les Paramètres géométriques du CAR avant et après l'inclusion dans la $\beta$ -CD. . . . .	79
III.9	Les énergies d'excitation verticale (eV), les forces d'oscillation (f) et les configurations d'excitations. . . . .	80

III.10 Les interactions donneur-accepteur et les énergies de stabilisation	
$E^{(2)}$ (kcal/mol) dans le vide. . . . .	82
III.11 Les interactions donneur-accepteur et les énergies de stabilisation	
$E^{(2)}$ (kcal/mol) dans l'eau. . . . .	83

# LISTE DES ABREVIATIONS

<b>Abréviations</b>	<b>Détails</b>
$\alpha$ -CD	<i>Alpha-Cyclodextrine</i>
$\beta$ -CD	<i>Beta-Cyclodextrine</i>
$\gamma$ -CD	<i>Gamma-Cyclodextrine</i>
B3LYP	<i>Becke - 3 paramètres - Lee, Yang, Parr</i>
CAR	<i>carvacrol, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>(OH)(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)</i>
CCSD(T)	<i>Coupled-Cluster Singles and Doubles (and perturbative Triples)</i>
CD	<i>Cyclodextrine.</i>
CGTase :	<i>Cyclodextrine Glycosyl Transférase</i>
CNDO	<i>Complete Neglect of Differential Overlap</i>
CIS	<i>Configuration Interaction Singles</i>
COSMO	<i>COnductor-like Screening MOdel.</i>
CPCM	<i>Cosmo- Polarizable Continuum Model</i>
CPG	<i>Chromatographie en phase gazeuse.</i>
DMF	<i>diméthylformamide.</i>
DMSO	<i>Diméthyle sulfoxyde.</i>
DFT	<i>Density Functional Theory.</i>
GGA	<i>Generalized Gradient Approximation.</i>
HF	<i>Hartree-Fock.</i>
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital.</i>
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography.</i>

IMOMM	<i>Integrated Molecular Orbital and Molecular Mechanics method.</i>
IMOMO	<i>Integrated Molecular Orbital and Molecular Orbital method.</i>
KS	<i>Kohn-Sham.</i>
LCAO	<i>Linear Combination of Atomic Orbital.</i>
LDA	<i>Local Density Approximation</i>
LSDA	<i>Local Spin Density Approximation</i>
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
LYP	<i>Lee, Yang et Parr.</i>
M05-2X	<i>Minnesota Family of the hybrid functionals of Truhlar and Zhao.</i>
MM/MM2/MM3	<i>Molecular Mechanics</i>
MP	<i>méthodes perturbatives de Møller-Plesset</i>
NAO	<i>Natural Atomic Orbital</i>
NBO	<i>Natural Bond Orbital</i>
OM	<i>Orbitale Moléculaire.</i>
ONIOM	<i>Our N-layered Integrated Molecular Orbital and Molecular Mechanic.</i>
P86	<i>Perdew 1986.</i>
PCM	<i>Polarizable Continuum Model</i>
PM3	<i>Parameterized Model number 3.</i>
PW91	<i>Perdew- Wang 1991.</i>
QM	<i>Quantum Mechanics</i>
RMN	<i>Nuclear Magnetic Resonance.</i>
RHF	<i>Restricted Hartree-Fock</i>
SCF	<i>Champ auto-cohérent Self-Consistent Field</i>
SCRF	<i>Self-Consistent Reaction Field</i>
TDDFT	<i>Time-Dependent Density Functional Theory</i>
UHF	<i>Unrestricted Hartree-Fock</i>
UV	<i>Ultraviolet.</i>
VB	<i>Valence Bond</i>
VSEPR	<i>Valence Shell Electron Pair Repulsion</i>

---

## RÉSUMÉ

Dans ce travail, nous avons étudié la complexation du Carvacrol avec la  $\beta$ -cyclodextrine ( $\beta$ -CD/ CAR) en utilisant quelques méthodes de la mécanique quantique dans le but de déterminer les plus importantes forces motrices de la complexation, de la déformation, des énergies HOMO et LUMO.

Selon les résultats obtenus à partir des méthodes PM3, ONIOM2 et DFT dans le vide et dans l'eau, le complexe d'inclusion en orientation 1 est plus favorable que l'orientation 2.

Une fois les complexes d'inclusion les plus stables sont déterminés, une étude des différentes interactions entre les molécules a été réalisée en utilisant l'analyse NBO.

Les études théoriques proposent que l'interaction hydrophobe et la liaison hydrogène jouent un rôle significatif dans la détermination de la stabilité des complexes.

**Mots clés :**  $\beta$ -Cyclodextrin, PM3, ONIOM2, DFT, TD-DFT, NBO.

## ABSTRACT

In this work, we studied the complexation of Carvacrol with  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD/ CAR) Using some methods of quantum mechanics with the aim of determining the most important driving forces of the complexation, deformation, HOMO and LUMO energies.

According to the results obtained from PM3, ONIOM2 and DFT methods in vacuum and in water , The inclusion complex in orientation 1 is more favorable than orientation 2.

Once the most stable inclusion complexes are determined, a study of the different interactions between the molecules was carried out using the NBO analysis.

Theoretical studies propose that hydrophobic interaction and hydrogen bonding play significant role in determining the stability of the complexes.

**Keywords:**  $\beta$ -Cyclodextrin, PM3, ONIOM2, DFT, TD-DFT, NBO.

## ملخص

في هذا العمل قمنا بدراسة آلية تشكيل معقد الإدخال الكارفاكروول و بيتا حلقي ديكسترين باستخدام بعض طرق ميكانيكا الكم وهذا بهدف تحديد أهم قوي تشكيل المعقد و تحديد قوى التشوه و طاقة HOMO و LUMO .

استنادا للنتائج المتحصل عليها من الطرق PM3، ONIOM، DFT في الفراغ و الماء فإن الاتجاه 1 لمعقد الإدخال هو الأكثر استقرارا من الاتجاه 2.

عند الحصول على معقد الإدخال الأكثر استقرارا، نقوم بدراسة مختلف التداخلات بين الجزيئات باستخدام طريقة التحليل NBO.

بينت الدراسة النظرية ان التداخلات الهيدروفوبية و الروابط الهيدروجينية تلعب دورا كبيرا في استقرار معقد الإدخال.

الكلمات الدالة: الكارفاكروول، بيتا حلقي ديكسترين، DFT، TD-DFT، PM3،

NBO، ONIOM

# PRÉAMBULE

Le travail rapporté dans cette thèse, en vue de l'obtention du titre de Docteur à l'université de Guelma, a donné lieu à la publication suivante (voir annexe).

**Titre :** Computational study of inclusion complex formation between carvacrol and  $\beta$ -cyclodextrin in vacuum and in water : Charge transfer, electronic transitions and NBO analysis.

**Réf :** Lahcene Abdelmalek, Madi Fatiha, Nouar Leila, Cherait Mouna, Merabet Nora, Khatmi Djameleddine. *Journal of Molecular Liquids* 224 (2016) 62–71

# **Introduction générale**

## Introduction générale

Les cyclodextrines sont des molécules intéressantes dans le domaine de la Technologie Pharmaceutique vu leur capacité à former des complexes avec des molécules peu hydrosolubles. Elles sont notamment utilisées pour favoriser la solubilité de substances actives insolubles en milieu aqueux, pour augmenter leur biodisponibilité, pour améliorer dans certains cas la stabilité (de molécules ou de formulations), pour diminuer des effets indésirables ainsi que pour leurs propriétés promotrices d'absorption.

Etant donné que de nombreux travaux existent, leur utilité comme excipient n'est plus à démontrer.

L'encapsulation dans les cyclodextrines est gouvernée par des interactions entre les molécules invitées (la molécule complexée) et la molécule hôte ( $\beta$ -CD la molécule complexante) sans établissement d'aucune liaison covalente. Pour étudier la géométrie et identifier les différentes interactions entre ces deux partenaires la modélisation moléculaire retrouvait un grand intérêt dans l'étude des complexes d'inclusion.

La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions. Elle implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab-initio ou semi-empirique, . . .) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. La modélisation moléculaire associée à une représentation infographique des stéréochimies permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées, mais ces deux approches purement théoriques ou expérimentales sont complémentaires.

Le but de nos travaux est d'étudier la géométrie du complexe d'inclusion de

CARVACROL avec la  $\beta$ -cyclodextrine dans le vide et dans l'eau, ainsi que les propriétés électroniques. Pour la stabilité du complexe, des calculs ont été effectués par des diverses méthodes de la mécanique quantique tel que : la méthode semi empirique PM3, la méthode hybride ONIOM2 et la fonctionnelle de la densité DFT.

Nous avons structuré le travail en deux parties :

La première correspond à l'état de l'art. Elle englobe deux chapitres, le premier chapitre présente des généralités sur différentes méthodes de la modélisation moléculaire utilisées dans les calculs numériques.

Dans la deuxième partie, le troisième chapitre nous présentons en détails, la méthodologie suivie, les résultats obtenus ainsi que leur discussion pour les complexes d'inclusion du Carvacrol dans la  $\beta$ -cyclodextrine.

Nous terminons le travail par une conclusion générale.

# Étude Bibliographique

# Chapitre I

## Généralités sur Les Méthodes Quantiques

I.1.	Introduction . . . . .	6
I.2.	Equations et principes fondateurs . . . . .	6
I.2.1.	Équation de Schrödinger . . . . .	6
I.2.2.	Approximation de Born-Oppenheimer . . . . .	7
I.2.3.	Approximation monoélectronique . . . . .	8
I.2.4.	Fonctions de base . . . . .	9
I.2.5.	Equations de Roothaan . . . . .	11
I.3.	Méthodes de la fonctionnelle de la densité . . . . .	13
I.3.1.	Théorèmes de Hohenberg et Kohn . . . . .	14
I.3.2.	Equations de Kohn et Sham . . . . .	16
I.3.3.	Différents types de fonctionnelles . . . . .	17
I.4.	États excités - théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TDDFT) . . . . .	18
I.4.1.	Excitations verticales . . . . .	19
I.4.2.	Imprécisions sur les états fondamentaux . . . . .	19
I.5.	Méthodes d'analyse de la fonction d'onde . . . . .	20
I.5.1.	Méthodes de décomposition de l'énergie d'interaction . . . . .	20
I.5.2.	Analyse Natural Bond Orbital (NBO) . . . . .	21
I.5.3.	Analyse de Mulliken . . . . .	23
I.5.4.	Les Orbitales Frontières HOMO-LUMO . . . . .	24
I.6.	approche ONIOM . . . . .	25
I.6.1.	Optimisations de géométrie . . . . .	26
I.6.2.	Valeur de test, (S-value test) . . . . .	27
I.7.	Les effets de la solvation . . . . .	28
I.7.1.	La méthode du « continuum solvation » . . . . .	29

## I.1. Introduction

La connaissance de la structure électronique des molécules est très importante pour comprendre la géométrie, les propriétés et la réactivité. Les modèles purement classique de l'atome et des molécules ne peuvent rendre-compte de certaines propriétés comme les spectres d'absorption et d'émission. Le besoin d'expliquer ces phénomènes a conduit au développement de la mécanique quantique qui a permis de développer des théories précises et quantitatives de la structure électronique des molécules. Dans ce chapitre, nous allons présenter les fondements théoriques des calculs de chimie quantique que nous avons utilisés au cours de notre travail.

## I.2. Equations et principes fondateurs

### I.2.1. Équation de Schrödinger

La chimie quantique est basée sur la résolution de l'équation de Schrödinger [1] afin de déterminer l'énergie et la fonction d'onde d'une molécule. L'équation de Schrödinger indépendante du temps pour une molécule s'écrit :

$$\hat{H}_{tot} \Psi_{tot}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E_{tot} \Psi_{tot} \quad (\text{I.1})$$

où  $\mathbf{r}$  est le vecteur position pour les électrons et  $\mathbf{R}$  est le vecteur position pour les noyaux. L'opérateur hamiltonien total de la molécule,  $\hat{H}_{tot}$ , s'écrit comme la somme des énergies cinétique et potentielle des noyaux et des électrons.

$$\hat{H} = \hat{T}_N + \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{NN} \quad (\text{I.2})$$

soit en unité atomique,

$$\hat{H}_{tot} = \sum_A^M \frac{\nabla_A^2}{2M} - \sum_i^N \frac{\nabla_i^2}{2} - \sum_i^N \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i^N \sum_{i < j}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_A^M \sum_{A < B}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (\text{I.3})$$

avec  $N$ , le nombre total d'électrons  $i$  et  $j$ , les indexes courants sur les électrons,  $M$  le nombre total de noyaux,  $A$  et  $B$  les indexes courants sur les noyaux. La résolution exacte de l'équation de Schrödinger n'est possible que pour les systèmes hydrogénoïdes (à un électron). Dans tous les autres cas, il faut avoir recours à des approximations.

## I.2.2. Approximation de Born-Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer [2] est utilisée pour simplifier le problème moléculaire en séparant les mouvements électroniques et nucléaires. Cette approximation est basée sur le fait que les électrons, beaucoup moins lourds que les noyaux, peuvent s'adapter quasi instantanément aux déplacements nucléaires. Ainsi, la distribution électronique au sein d'une molécule dépend surtout de la position des noyaux et non pas de leurs vitesses. C'est pourquoi le terme d'énergie cinétique des noyaux,  $\hat{T}_N$  (cf. équation I.2), est négligé lors de la résolution du problème électronique. L'approximation de Born-Oppenheimer permet de résoudre les problèmes nucléaires et électroniques de façon indépendante. On écrit la fonction d'onde totale sous la forme du produit d'une fonction d'onde électronique avec une fonction d'onde nucléaire :

$$\Psi_{BO}(\{r\}; \{R\}) = \psi_e(\{r\}; \{R\})\psi_{nucl}(\{R\}) \quad (\text{I.4})$$

Pour la majorité des systèmes, l'approximation de Born-Oppenheimer introduit seulement une erreur très faible. Une fois placé dans le cadre de cette approximation, le problème est de résoudre d'abord l'équation de Schrödinger électronique (I.7) pour un jeu de coordonnées nucléaires,  $\mathbf{R}$  (cf. équation I.1), devenues des paramètres :

$$\hat{H}_{elec} = \hat{H}_e + \hat{V}_{NN} \quad (\text{I.5})$$

$$\hat{H}\psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) = E_e\psi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \quad (\text{I.6})$$

$$\hat{H}_e = \sum_i^N \frac{\nabla_i^2}{2} - \sum_i^N \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i^N \sum_{i<j}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (\text{I.7})$$

L'opérateur hamiltonien électronique  $\hat{H}_e$  s'écrit :

$$\hat{H}_e = \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} \quad (\text{I.8})$$

Dans un deuxième temps, on résout l'équation de Schrödinger pour les noyaux. La fonction d'onde électronique dépend paramétriquement de la géométrie nucléaire et est une fonction propre de l'hamiltonien électronique. La somme de la valeur propre associée (l'énergie électronique) et du potentiel de répulsion coulombienne  $V_{NN}$  définit un potentiel effectif qui gouverne les mouvements nucléaires. Ceux-ci varient donc

d'un état électronique à un autre. Par conséquent, les noyaux dans l'approximation de Born-Oppenheimer se déplacent sur une surface de potentiel obtenue en résolvant le problème électronique :

$$\{\hat{T}_e + \hat{E}_e + \hat{V}_{NN}\} = E_{BO}\psi_{nucl}(\{\mathbf{R}\}) \quad (\text{I.9})$$

Les solutions de l'équation de Schrödinger nucléaire décrivent la vibration, la rotation et la translation d'une molécule. L'énergie totale dans l'approximation de Born-Oppenheimer  $E_{BO}$ , inclut les énergies électronique, vibrationnelle, rotationnelle et de translation.

### I.2.3. Approximation monoélectronique

La difficulté dans l'équation (I.7) vient du terme de répulsion biélectronique en  $1/r_{ij}$ . Cependant, si on considère une collection de  $N$  électrons dont les mouvements sont indépendants les uns des autres. La fonction d'onde  $\psi_e$  s'écrit comme le produit de fonctions propres  $\phi(i)$  des opérateurs  $\hat{h}(i)$ . Par conséquent, l'hamiltonien du système s'écrit comme la somme de  $N$  hamiltoniens monoélectroniques

$$\hat{H}_e(1, 2, \dots, N) = \sum_{i=1}^N \hat{h}(i) \quad (\text{I.10})$$

Les hamiltoniens monoélectroniques  $\hat{h}(i)$  sont des opérateurs décrivant les énergies cinétique et potentielle de l'électron  $i$ . Mais  $\hat{h}(i)$  peut contenir un terme pour rendre compte de la répulsion biélectronique de façon moyenne. Les fonctions d'onde monoélectroniques  $\phi_i$  sont le produit d'une orbitale spatiale,  $\varphi_i$ , avec une fonction de spin ( $\alpha$  ou  $\beta$ ), ce sont les spin-orbitales moléculaires (ou atomiques) et sont en général délocalisées sur toute la molécule :

$$\phi_i = \begin{Bmatrix} \psi_i(\mathbf{r})\alpha(\omega) \\ \psi_i(\mathbf{r})\beta(\omega) \end{Bmatrix} \quad (\text{I.11})$$

Le principe de Pauli, qui découle de l'indiscernabilité des électrons, énonce que la fonction d'onde d'un système d'électrons (fermions, leur spin est 1/2) doit être antisymétrique respectivement à l'échange de deux électrons quelconques du système.

Dans le cadre de la théorie Hartree-Fock, la fonction d'onde électronique est écrite

sous la forme d'une fonction d'onde monodéterminantale, ce qui lui garantit d'être antisymétrique mais aussi que les électrons soient indistincts. La fonction d'onde déterminantale s'écrit

$$\psi_e = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \bar{\phi}_1(1) & \dots & \bar{\phi}_{\frac{n}{2}}(1) \\ \phi_1(2) & \bar{\phi}_1(2) & \dots & \bar{\phi}_{\frac{n}{2}}(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(n) & \bar{\phi}_1(n) & \dots & \bar{\phi}_{\frac{n}{2}}(n) \end{vmatrix} \quad (\text{I.12})$$

avec  $\langle \phi_i | \phi_j \rangle = \delta_{ij}$ .

$\bar{\phi}_i(j)$  (respectivement  $\phi_i(i)$ ) désigne une orbitale moléculaire avec une fonction de spin  $\beta$  (respectivement  $\alpha$ ).

### I.2.4. Fonctions de base

On considère ici des calculs en couche fermée, i.e., nos états moléculaires ont des nombres d'électrons pairs et tous nos électrons sont appariés de sorte que les orbitales spatiales soient doublement occupées. On peut alors montrer que l'on peut éliminer le spin. Une base dans un espace vectoriel est un jeu de vecteurs (les fonctions de bases) linéairement indépendants permettant d'engendrer tous les vecteurs de l'espace vectoriel considérée. Les fonctions d'onde qui décrivent les molécules sont des vecteurs d'un espace vectoriel infini et complexe. Une base adaptée à cet espace vectoriel devrait contenir une infinité de fonctions de base, cependant cela est impossible à réaliser du point de vue numérique.

Les orbitales moléculaires  $\varphi_i$  sont en fait exprimées comme des combinaisons linéaires d'un nombre fini ( $Q$ ) de fonctions monoélectroniques ( $\chi_r$ ) appelées fonctions de base :

$$\varphi_i = \sum_{r=1}^Q C_{ir} \chi_r \quad (\text{I.13})$$

Lorsque les fonctions de base sont des orbitales atomiques des atomes constituant la molécule, l'équation (I.13) est appelée une combinaison linéaire d'orbitales atomiques (LCAO) [3,4]. On suppose que les atomes gardent en partie leur identité au sein d'une molécule. Au sens strictement mathématique, de nombreux types de fonc-

tions mathématiques peuvent être choisis pour  $\chi_r$ . En pratique, deux types de fonctions sont communément employés. Les fonctions de type Slater sont caractérisées par une discontinuité à l'origine qui donnent une densité électronique correcte :

$$s(\zeta, \mathbf{r}) = Nr^{n-1} \exp(-\zeta r) Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (\text{I.14})$$

Les  $Y_{lm}$  sont les harmoniques sphériques,  $N$  est une constante de normalisation,  $\zeta$  l'exposant de l'orbitale,  $n$  et  $\ell$  et  $m$  les nombres quantiques principal, orbital et magnétique, et  $\mathbf{r}$  le vecteur position de l'électron en prenant comme origine la position du noyau.

Les fonctions gaussiennes sont utiles pour la simplification du calcul des intégrales biélectroniques. La forme générale d'une gaussienne est

$$g(\alpha, r) = Nx^n y^m z^\ell \exp(-\alpha r^2) \quad (\text{I.15})$$

où  $\alpha$  est une constante qui spécifie la taille ou extension spatiale de la fonction et  $N$  est une constante de normalisation. Des combinaisons linéaires de primitives gaussiennes sont utilisées pour former les fonctions de base  $\chi_r$  et sont appelées gaussiennes contractées.

Les fonctions de Slater décrivent de manière plus correcte le comportement des orbitales moléculaires  $\phi_i$  que les fonctions gaussiennes. Ainsi, moins de fonctions de Slater sont nécessaires dans le développement  $\phi_i$  (cf. équation I.13) pour des résultats comparables. Cependant, la meilleure efficacité numérique est obtenue lorsque les fonctions monoélectroniques sont des fonctions gaussiennes. En effet, l'évaluation des intégrales biélectroniques à quatre centres est très difficile et longue si on utilise des fonctions de Slater. Au contraire, ces intégrales deviennent relativement faciles à calculer en base gaussienne car le produit de deux fonctions gaussiennes centrées en deux points différents est une nouvelle fonction gaussienne centrée en un nouveau point.

En pratique, plus la base est grande et complète, plus flexible est la description des orbitales. En effet, moins de restrictions sont imposées aux positions des électrons dans l'espace. Lorsqu'une seule fonction de base est utilisée par orbitale atomique, la base est dite minimale. Si deux fonctions de base sont utilisées, la base est dite double- $\zeta$  (DZ). On peut aussi ajouter des fonctions de polarisation, c-à-d, des fonctions de base

de nombre quantique de moment angulaire supérieur. De telles fonctions accroissent la flexibilité de la base en autorisant les charges électroniques à se délocaliser. De plus, on utilise des orbitales d'exposants petits qui diminuent progressivement lorsque le rayon augmente afin de décrire les régions de l'espace éloignées du noyau. Ces orbitales sont dites diffuses; elles sont importantes pour l'étude d'anions et d'états excités comme des états de Rydberg.

Pour avoir des fonctions  $\chi_r$  alliant les avantages des deux types de fonctions Slater et gaussiennes, il est possible d'utiliser des combinaisons linéaires de gaussiennes pour les  $\chi_r$ . La contraction judicieuse des bases peut réduire les temps de calcul avec une faible perte de précision. Contracter une base réduit le nombre de coefficients,  $C_{ir}$  (cf. équation I.13). Les bases non contractées donnent toujours une énergie plus basse car elles contiennent plus de paramètres variationnels.

### I.2.5. Equations de Roothaan

L'énergie  $E$  d'une fonction d'onde quelconque peut-être calculée comme la valeur moyenne de l'hamiltonien  $\hat{H}$  sur cette fonction d'onde, divisée par la norme de la fonction d'onde,

$$E = \frac{\langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} \quad (\text{I.16})$$

La méthode variationnelle est une approche importante pour trouver des solutions approchées à des équations aux valeurs propres. Le principe variationnel s'énonce comme suit

- soit une fonction d'onde normalisée  $\Psi$  qui satisfasse les conditions aux limites adéquates (la fonction doit tendre vers zéro à l'infini, et son carré doit être intégrable). Alors la valeur moyenne attendue de l'hamiltonien  $\hat{H}$  majore l'énergie exacte de l'état fondamental du système  $\varepsilon_0$ .

$$\frac{\langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} \geq \varepsilon_0 \quad (\text{I.17})$$

Plus la fonction d'onde est proche de la véritable fonction d'onde du système,

plus l'énergie obtenue est basse. La méthode variationnelle utilise une fonction d'essai normalisée qui peut être écrite comme une fonction d'un jeu de paramètres et des coordonnées du système. On fait varier les paramètres pour minimiser l'énergie.

Si le principe variationnel est maintenant appliqué à la solution de l'équation (I.6) avec une fonction d'essai  $\psi_e$  de la forme de celle de l'équation (I.12), où chaque orbitale moléculaire est développée comme dans l'équation (I.13) alors les équations suivantes dérivées par Roothaan et Hall [5,6] sont obtenues

$$\sum_{r=1}^Q (F_{sr} - \varepsilon_i S_{ser}) = 0 \quad i = 1, 2, \dots, Q \quad (\text{I.18})$$

$Q$  étant le nombre de fonctions de base (cf. équation I.13).

Le système d'équations (I.18) s'écrit sous forme matricielle :

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\boldsymbol{\varepsilon} \quad (\text{I.19})$$

où  $\boldsymbol{\varepsilon}$  est une matrice diagonale d'énergies orbitales,  $\varepsilon_i$  est l'énergie de la  $i^{\text{ème}}$  orbitale moléculaire  $\phi_i$ ,  $C$  est la matrice des coefficients des fonctions de base,  $S$  est la matrice de recouvrement et  $F$  est la matrice de Fock. Les éléments de ces matrices s'écrivent :

$$S_{rs} = \langle \chi_r | \chi_s \rangle \quad (\text{I.20})$$

$$F_{rs} = H_{rs}^{\text{ccœur}} + \sum_{\lambda=1}^Q \sum_{\sigma=1}^Q P_{\lambda\sigma} \left[ (rs|\lambda\sigma) - \frac{1}{2}(r\lambda|s\sigma) \right] \quad (\text{I.21})$$

$H^{\text{ccœur}}$  est une matrice représentant l'énergie d'un seul électron dans le champ des noyaux et des autres électrons et  $P$  est la matrice densité :

$$P_{\lambda\sigma} = 2 \sum_{i=1}^{\text{occ}} c_{\lambda i}^* c_{\sigma i} \quad (\text{I.22})$$

$(ij|kl)$  étant une intégrale de répulsion biélectronique.

Pour résoudre les équations de Roothaan-Hall, la matrice de Fock doit être initialisée. Cette matrice nécessite la matrice densité, qui dépend des coefficients du développement des orbitales moléculaires. Ces coefficients sont initialement inconnus. Par conséquent, on utilise une méthode itérative pour résoudre ces équations. D'abord, on choisit un jeu de coefficients départ. Dans la pratique, ce jeu est obtenu en utili-

sant un niveau de calcul plus bas, tel que Hückel étendu, ou bien une méthode semi-empirique. Ces coefficients sont alors utilisés pour construire la matrice de Fock. Les équations de Roothaan-Hall sont résolues en  $\varepsilon$  et un nouveau jeu de coefficients est obtenu. La méthode est répétée jusqu'à ce que les énergies et les coefficients aient convergé. Cette procédure est la méthode du champ auto-cohérent SCF<sup>1</sup>. A la convergence, on obtient l'énergie minimale et les orbitales associées. Dans un traitement Hartree-Fock, chaque électron voit tous les autres électrons dans un champ moyen. Il n'y a pas d'interaction instantanée électron-électron, on ignore donc la corrélation électronique. Les méthodes de plus haut niveau traitent la corrélation électronique.

Dans la théorie Hartree-Fock décrite ci-dessus, connue comme la théorie *restricted Hartree-Fock* (RHF), les électrons sont placés dans les orbitales par paire. Une telle procédure est adaptée aux systèmes dans lesquels les électrons sont tous appariés, i.e., les systèmes à couche fermée. Pour les systèmes contenant un ou plusieurs électrons célibataires tels que les systèmes à couche ouverte, les équations de Roothaan-Hall doivent être modifiées. La théorie dite *spin-unrestricted Hartree-Fock* (UHF) est une approche possible pour traiter ce problème. Celle-ci place les électrons de spin  $\alpha$  et  $\beta$  dans des jeux différents d'orbitales spatiales. Ceci implique deux jeux d'orbitales moléculaires,  $i = 1; 2; \dots; N$ , définis par deux jeux de coefficients. La théorie UHF conduit à la résolution de deux systèmes d'équations de Fock couplés.

### I.3. Méthodes de la fonctionnelle de la densité

La fonction d'onde d'une molécule à  $N$  électrons dépend de  $3N$  coordonnées d'espace et de  $N$  coordonnées de spin. La densité électronique d'une molécule dépend simplement de trois coordonnées  $\mathbf{r} = (x, y, z)$ , vecteur position d'un point donné de l'espace. Autrement dit, il y a une correspondance entre la densité électronique d'un système et l'énergie. Il existe un principe variationnel pour la densité comme nous allons le voir. C'est en 1964 que Pierre Hohenberg et Walter Kohn ont prouvé que les propriétés de l'état fondamental sont définies de façon univoque par la densité élec-

---

1. Self Consistent Field

tronique  $\rho(r)$  [7].  $\rho(r)$  est la densité de probabilité électronique totale, i.e., le nombre d'électron par unité de volume à un point donné de l'espace repéré par le vecteur position  $\mathbf{r}$ . Cette démonstration marque le début du développement des méthodes issues de la théorie de la fonctionnelle de la densité<sup>2</sup>. Le but de ces méthodes est de produire des fonctionnelles mettant en relation la densité avec l'énergie du fondamental.

### I.3.1. Théorèmes de Hohenberg et Kohn

En 1964, Hohenberg et Kohn ont prouvé que :

- chaque observable d'un système en mécanique quantique peut être calculée, en principe de façon exacte, à partir de la densité électronique de l'état fondamental du système. Chaque observable peut être écrite comme une fonctionnelle de la densité de l'état fondamental ;
- la densité électronique de l'état fondamental peut être exactement calculée grâce à un principe variationnel sur la densité. Dans l'approximation de Born-Oppenheimer, l'énergie  $E_0$  de l'état fondamental est une fonctionnelle de la densité,  $E_0 = E_0[\rho]$ . On peut l'écrire

$$E_0[\rho] = T_e[\rho] + V_{ee}[\rho] + V_{ext}[\rho] \quad (\text{I.23})$$

où  $T_e$  est l'énergie cinétique des électrons,  $V_{ee}$  est l'énergie de répulsion entre électrons.  $V_{ext}$  est le potentiel extérieur dû aux noyaux. Connaître le potentiel extérieur détermine le système. Mais Hohenberg et Kohn posent la question inverse :  $V_{ext}$  est-il déterminé de façon univoque par la connaissance de la densité électronique  $\rho(r)$ ? Ils montrent alors qu'il y a une équivalence entre connaître la densité électronique et connaître le potentiel extérieure. Pour faire de la relation formelle de l'équation (I.23) un outil pratique, on a besoin du second théorème de Hohenberg et Kohn et d'une approche développée par Kohn et Sham en 1965 [8]. D'abord, le principe variationnel sur la densité électronique de Hohenberg et Kohn nous permet de prouver que, pour une densité d'essai  $\rho_{essai}(r)$  telle que  $\int \rho_{essai}(\mathbf{r})d\mathbf{r} = N$  et  $\rho_{essai}(\mathbf{r}) \geq 0$  pour tout  $\mathbf{r}$ ,

---

2. Density Functional Theory (DFT)

l'inégalité suivante est vérifiée :

$$E_0 \leq E[\rho_{essai}]$$

où  $E[\rho_{essai}]$  est la fonctionnelle de l'énergie. En d'autres termes, si la densité représente le nombre correct d'électrons  $N$ , l'énergie totale calculée à partir de cette densité ne peut pas être plus basse que l'énergie exacte de l'état fondamental. Les théorèmes de Hohenberg-Kohn ne nous renseignent pas comment calculer l'énergie  $E_0$  à partir de  $\rho$ . C'est pourquoi Kohn et Sham ont présenté en 1965 une méthode pratique pour trouver  $\rho$  et déterminer ensuite  $E_0$ . Ils repartissent la fonctionnelle de l'énergie totale en divers termes :

$$E_0[\rho] = T_s[\rho] + \int [V_{ext}(\mathbf{r}) + V_{coul}(\mathbf{r})]d\mathbf{r} + E_{xc}[\rho] \quad (\text{I.24})$$

où :

- $T_s$  est l'énergie cinétique du système d'électrons ayant la même densité électronique dans l'état fondamental que le système réel mais au sein duquel il n'y a pas d'interactions électron-électron;
- $V_{coul}$  est le terme usuel d'interaction de Coulomb entre les électrons :

$$V_{coul}(\mathbf{r}) = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' \quad (\text{I.25})$$

- $V_{ext}$  est le terme dû au potentiel extérieur venant des noyaux :

$$V_{ext} = - \sum_A^M \frac{Z_A}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_A|} \quad (\text{I.26})$$

- la fonctionnelle  $E_{xc}$  est appelé fonctionnelle d'énergie d'échange-corrélation. Elle est définie par l'équation (I.24).  $E_{xc}$  inclut les contributions énergétiques non prises en compte dans les autres termes : l'échange électronique, la corrélation électronique, une partie de l'énergie cinétique, des corrections du potentiel classique de Coulomb.

### I.3.2. Equations de Kohn et Sham

Des approximations de plus en plus fines de la fonctionnelle d'échange-corrélation continuent d'être publiées. Si on considère qu'on a une approximation raisonnable de cette fonctionnelle, on peut envisager de dériver les équations de Kohn-Sham suivantes

$$\left[ -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + V_{ext}(\mathbf{r}) + V_{coul}(\mathbf{r}) + V_{xc}(\mathbf{r}) \right] \phi_i^{KS}(\mathbf{r}) = \varepsilon_i \phi_i^{KS}(\mathbf{r}) \quad (\text{I.27})$$

où  $V_{xc}$  est le potentiel d'échange-corrélation défini comme une dérivée fonctionnelle de l'énergie d'échange-corrélation,  $E_{xc}$  :

$$V_{xc}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})}$$

L'équation aux valeurs propres (I.27) est très similaire à l'équation aux valeurs propres de la méthode Hartree-Fock (cf. équation I.18). Cependant, l'opérateur de Fock est un opérateur non-local, c'est-à-dire qui diffère pour chaque électron, alors que l'opérateur de Kohn-Sham dépend seulement de  $\mathbf{r}$ . Il est le même pour tous les électrons. On résout le système d'équations de Kohn-Sham à l'aide de la procédure itérative du champ autocohérent ou SCF. Les orbitales issues de cette résolution permettent de calculer la densité totale :

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N |\phi_i^{KS}(\mathbf{r})|^2$$

Il est à noter que les orbitales  $\phi_i^{KS}(\mathbf{r})$  ne sont pas de réelles orbitales. Aux orbitales Kohn-Sham et leurs énergies associées ne correspondent pas de système physique réel. De plus, la fonction d'onde totale Kohn-Sham est une fonction mono-déterminantale et ne peut pas permettre une bonne représentation des situations où plus d'un déterminant est nécessaire pour décrire le système (par exemple, les cas où les molécules se dissocient en atomes). Cependant, elles sont toujours très proches des orbitales Hartree-Fock et elles sont utilisées souvent au même titre. Il nous reste alors à approximer de façon raisonnable la fonctionnelle  $E_{xc}[\rho]$ .

### I.3.3. Différents types de fonctionnelles

#### I.3.3.1 Approximation de la densité locale

Les premières mises en œuvre de la méthode Kohn-Sham utilisaient des approximations locales de l'énergie d'échange-corrélation. Ces fonctionnelles sont issues de l'analyse du gaz homogène d'électrons :

$$E_{xc} = \int \rho(\mathbf{r}) V_{xc}[\rho(\mathbf{r})] d\mathbf{r} \quad (\text{I.28})$$

Il existe deux approches de cette méthode : la version *Local Density Approximation* (LDA) et la version polarisée de spin *Local Spin Density Approximation* (LSDA) où les densités électroniques  $\rho_\alpha(\mathbf{r})$  et  $\rho_\beta(\mathbf{r})$  remplacent la densité totale  $\rho(\mathbf{r})$ . Les fonctionnelles locales dérivées du gaz d'électrons donnent des résultats corrects car elles sous-estiment l'énergie d'échange et surestiment l'énergie de corrélation. Les fonctionnelles LDA et LSDA sont connues pour donner des longueurs de liaison trop courtes, pour surestimer les énergies de liaison et pour produire des liaisons hydrogène trop faibles. Cependant, si l'hypothèse du gaz homogène d'électrons peut se justifier dans certains cas, ce n'est pas la méthode de choix pour traiter les systèmes moléculaires.

#### I.3.3.2 Approximation du gradient généralisé

Les approximations LDA et LSDA sont appropriées pour des systèmes dont la densité varie lentement en fonction du vecteur position. Un moyen d'améliorer la fonctionnelle de corrélation est de la rendre dépendante à la fois de la densité locale  $\rho$  et des variations locales de cette densité, c'est-à-dire du gradient de la densité (cf. équation I.29).

$$E_{xc} = \int \rho(\mathbf{r}) V_{xc}[\rho(\mathbf{r}), \nabla(\mathbf{r})] d\mathbf{r} \quad (\text{I.29})$$

La plupart des fonctionnelles corrigées de gradient est construite comme l'addition d'une correction à une fonctionnelle LDA. La plus populaire des fonctionnelles d'échange a été développée par Becke en 1988 [9]. Usuellement abrégée "B", elle contient un paramètre empirique ajuste sur les énergies d'échange connues des six atomes de gaz rares. Les corrections à l'énergie de corrélation les plus usitées sont P86

de Perdew (1986) [10], PW91 de Perdew et Wang (1991) [11] ou LYP de Lee, Yang et Parr (1988) [12]. Les fonctionnelles de types GGA ont prouvé leur efficacité pour les calculs moléculaires de structures par rapport à LDA. Cependant des problèmes persistent sur des données énergétiques très utiles en chimie quantique, telles que les énergies d'atomisation, les énergies de liaison, les hauteurs de barrière des états de transition.

### I.3.3.3 Fonctionnelles hybrides

A grande distance, les fonctionnelles de type LDA et GGA décroissent de façon exponentielle au lieu d'être en  $-1/r$ . Ce mauvais comportement est corrigé pour les fonctionnelles hybrides. Cette approche permet de mieux rendre compte de l'énergie d'échange. En effet, on calcule ici un terme d'échange exact comparable à l'échange Hartree-Fock mais calcule à partir des orbitales Kohn-Sham. Les fonctionnelles hybrides contiennent un terme d'échange LDA et le terme d'échange exact. Les plus utilisées sont celles dites B3 [13] pour leurs trois paramètres  $a, b, c$  ajustés sur des énergies d'atomisation que contient leur forme générale

$$E_{xc} = aE_x^{\text{HF}} + (1 - a)E_x^{\text{LSDA}} + bE_x^{\text{GGA}} + cE_c^{\text{LSDA}} + cE_c^{\text{GGA}} \quad (\text{I.30})$$

Prenons comme exemple la fonctionnelle B3LYP : ses performances sont bonnes, ce qui fait d'elle une des plus populaires. Le bon comportement de la fonctionnelle B3LYP est attribué à la compensation d'erreurs entre les composantes HF et BLYP de la fonctionnelle [14]. Le modèle B3LYP est défini par

$$E_{xc}^{\text{B3LYP}} = 0.2E_x^{\text{HF}} + 0.8E_x^{\text{LSDA}} + 0.72E_x^{\text{B}} + 0.19E_c^{\text{VWN}} + 0.81E_c^{\text{LYP}} \quad (\text{I.31})$$

## I.4. États excités - théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TDDFT)

Calculer des données sur les états électroniques excités des molécules est important si on veut comprendre ce qui se passe au niveau microscopique en spectroscopie et en photochimie. La prédiction ou l'interprétation du spectre de nombreuses molécules, en particulier les molécules de tailles moyennes ou grandes, est une tâche ardue

pour les méthodes de calcul théorique. La théorie de la fonctionnelle de la densité de Hohenberg-Kohn-Sham a montré son efficacité pour atteindre un grand nombre de propriétés de l'état fondamental avec une précision qui peut rivaliser avec des méthodes ab initio corrélées beaucoup plus coûteuses. Par ailleurs, Gunnarsson et Lundqvist [15] ont prouvé que l'existence du théorème de Hohenberg-Kohn pouvait être étendue aux états non-dégénérés les plus bas en énergie de chaque représentation irréductible du groupe de symétrie de la molécule. Pour atteindre tous les états excités, la possibilité d'étendre les succès de la DFT au traitement des excitations moléculaires est à présent très prometteuse. La TDDFT [16–18] est une généralisation du formalisme de la fonctionnelle de la densité. Cette généralisation offre une voie rigoureuse pour le calcul de spectres d'excitation électronique.

#### **I.4.1. Excitations verticales [19]**

Jusqu'ici la tâche principale des calculs de TDDFT a été de déterminer et d'interpréter des spectres électroniques d'absorption. Dans ce cadre, la plupart des calculs de validation de la méthode donne pour les fonctionnelles de type LDA et GGA des erreurs de l'ordre de 0.4 eV. Les fonctionnelles hybrides peuvent être encore plus précises mais la plage d'erreur est moins stable. En comparaison, pour environ le même coût de calcul, la méthode CIS<sup>3</sup> engendre des erreurs de l'ordre de 1 à 2 eV. Les forces d'oscillateur sont le plus souvent de qualité médiocre mais la forme globale des spectres calculés est en général correcte.

#### **I.4.2. Imprécisions sur les états fondamentaux [20]**

En TDDFT, les énergies des orbitales sont très sensibles aux détails de la surface de potentiel. Ainsi le mauvais comportement des fonctionnelles LDA et GGA aux grandes distances peut poser des problèmes. Ces problèmes ne sont pas très importants si l'on traite les excitations de basses énergies des électrons de valence mais les énergies des états diffus de la partie basse du spectre sont souvent sous estimées. Pour

---

3. Configuration Interaction Singles

les mêmes raisons, les énergies d'excitations sur les états Rydberg sont très mal reproduites.

## I.5. Méthodes d'analyse de la fonction d'onde

Une fois que l'on a obtenu des solutions précises à l'équation de Schrödinger, il faut pouvoir revenir à leur sens chimique. Il existe plusieurs méthodes pour relier la fonction d'onde et l'énergie, par exemple, la notion de distribution de charge moléculaire ou encore à différents termes d'interactions énergétiques entre fragments d'une même molécule. Nous allons présenter quelques méthodes d'analyse de la fonction d'onde dans cette section.

### I.5.1. Méthodes de décomposition de l'énergie d'interaction

La compréhension et l'interprétation de la liaison chimique en terme d'interactions interatomiques covalentes et électrostatiques est un aspect fondamental de la chimie théorique. De nombreux modèles chimiques comme la méthode VSEPR<sup>4</sup>, la conservation de la symétrie orbitale, la théorie des orbitales frontières, etc... parlent de liaison covalente et de liaison ionique. Dans l'approche *valence-bond* (VB), la liaison chimique est analysée en termes ioniques et covalents. Une liaison purement ionique est le résultat d'une attraction 100% électrostatique entre atomes chargés alors qu'une liaison purement covalente est formée entre deux atomes identiques et neutres. La liaison chimique entre deux atomes différents A-B est le résultat d'interactions de type covalent et de type ionique. Les analyses en terme de liaisons covalente et électrostatique (ou ionique) sont souvent faites sans l'étude explicite des contributions énergétiques à la liaison (électrostatique, polarisation, transfert de charge, échange). La discussion basée sur les électronégativités des atomes ou sur les charges partielles atomiques pourrait être enrichie par le calcul des contributions covalentes et électrostatiques à la liaison. Les méthodes de décomposition de l'énergie d'interaction sont des méthodes d'analyse quantitative de la structure électronique des complexes et des

---

4. Valence Shell Electron Pair Repulsion

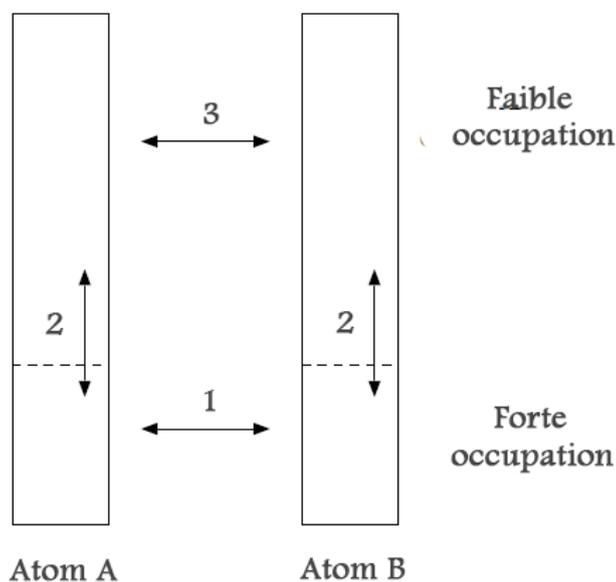
propriétés qui en découlent (géométrie, réactivité)

### I.5.2. Analyse Natural Bond Orbital (NBO)

Le concept d'orbitales naturelles développé par Weinhold *et al.* [21] utilise la matrice densité pour distribuer les électrons dans des orbitales dans le but de calculer des charges et de caractériser des liaisons. La matrice densité  $\rho$  d'un système à plusieurs centres A, B, C..., peut s'écrire :

$$\rho = \begin{pmatrix} \rho^{AA} & \rho^{AB} & \rho^{AC} & \dots \\ \rho^{AB} & \rho^{BB} & \rho^{BC} & \dots \\ \rho^{AC} & \rho^{BC} & \rho^{CC} & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots \end{pmatrix} \quad (\text{I.32})$$

Les orbitales naturelles atomiques<sup>5</sup> pour l'atome A dans le système moléculaire sont celles qui diagonalisent le bloc  $\rho^{AA}$ , les NAO pour l'atome B sont celles qui diagonalisent le bloc  $\rho^{BB}$  et ainsi de suite. Les NAO doivent être orthogonalisées. En pratique, la procédure pour obtenir des NAO orthogonales est la suivante (cf. Fig.I.1)



**FIGURE I.1:** Illustration de l'ordre d'orthogonalisation des pré-NAO.

---

5. Natural Atomic Orbitals (NAO)

- chaque bloc atomique ( $\rho^{AA}, \rho^{BB}, \dots$ ) dans la matrice densité est diagonalisé pour produire un jeu de NAO non-orthogonales, souvent notées pré-NAO.
- les pré-NAO de tous les centres avec des nombres d'occupation, les valeurs propres issues de la diagonalisation par bloc, élevés sont orthogonalisées entre elles par une procédure qui va permettre de maximiser à ressemblance entre les orbitales de départ et les orbitales obtenues à la fin de l'orthogonalisation.
- pour chaque centre indépendamment, les pré-NAO avec une faible occupation sont orthogonalisées aux pré-NAO avec des nombres d'occupations élevés par une procédure de type Schmidt.
- Enfin, toutes les pré-NAO du système avec de faibles occupations sont orthogonalisées entre elles.

Les orbitales ainsi obtenues sont appelées les NAO et à présent, les éléments diagonaux de la matrice densité dans la base des NAO sont les populations électroniques des orbitales. Additionner les populations des orbitales d'un même centre donne la charge atomique. Dans la base des NAO, les liaisons entre atomes peuvent être identifiées parmi les éléments extra-diagonaux de la matrice densité grâce à la méthode suivante.

- Les NAO qui, pour un bloc atomique de la matrice densité, ont des nombres d'occupations très proches de 2 sont considérées comme étant des orbitales de cœur. Leurs contributions à la matrice densité sont éliminées.
- Les NAO qui, pour un bloc atomique de la matrice densité, ont des nombres d'occupations élevés (par exemple, la convention peut être : nombres d'occupations  $> 1.90$ ) sont identifiées comme des paires-libres. Leurs contributions à la matrice densité sont éliminées.
- Chaque paire d'atomes est alors considérée, les sous-blocs correspondant sont diagonalisés. Les orbitales naturelles de liaison NBO sont les vecteurs propres qui ont d'importants nombres d'occupation ( $> 1.90$ ).
- Si la somme des nombres d'occupation des orbitales de cœur, des paires libres et des orbitales de liaison est inférieure au nombre d'électrons, les seuils de

définition d'une NBO sont abaissés petit à petit. On peut aussi chercher des liaisons à trois centres.

Une fois que les NBO sont identifiées, elles sont écrites comme des combinaisons linéaires des NAO. Elles donnent une vision localisée des orbitales décrivant les liaisons.

### I.5.3. Analyse de Mulliken

Pour construire un modèle simple pour calculer les charges que nous voulons attribuer à chaque atome de la molécule, considérons une molécule diatomique AB. Les orbitales moléculaires sont la combinaison linéaire de deux orbitales atomiques  $\chi_A$  et  $\chi_B$  centrées sur A et B respectivement. Considérons une orbitale moléculaire  $\phi_i$  contenant  $n_i$  électrons :

$$\phi_i = c_{iA} \cdot \chi_A + c_{iB} \cdot \chi_B \quad (\text{I.33})$$

La norme au carré de  $\phi_i$  s'écrit :

$$\|\phi_i\|^2 = c_{iA}^2 + c_{iB}^2 + 2c_{iA}c_{iB}S_{AB} \quad (\text{I.34})$$

$S_{AB}$  étant le recouvrement entre les deux orbitales atomiques. On peut considérer que  $c_{iA}^2$  représente la probabilité de trouver un électron, situé dans  $\phi_i$ , localisé sur l'atome A et  $c_{iB}^2$  de le trouver localisé sur l'atome B. Le terme de recouvrement restant représente plus ou moins une probabilité de délocalisation sur A et B. L'hypothèse de Mulliken, est de considérer que l'on peut partager cette partie restante par moitié sur chacun des atomes A et B. Les probabilités de présence de l'électron sur chacun des atomes s'écrivent alors :

$$P_{iA} = c_{iA}^2 + c_{iA}c_{iB}S_{AB} \quad \text{et} \quad P_{iB} = c_{iB}^2 + c_{iA}c_{iB}S_{AB} \quad (\text{I.35})$$

Si on a  $n_i$  électrons sur l'orbitale moléculaire numéro  $i$ , et si l'on a  $N$  orbitales moléculaires contenant des électrons, on peut calculer la population électronique donc la charge électronique se trouvant sur chacun des atomes ; par exemple sur A :

$$q_A = -e \sum_i n_i P_{iA} \quad (\text{I.36})$$

Si on a  $n_i$  électrons sur l'orbitale moléculaire numéro  $i$ , et si l'on a  $N$  orbitales moléculaires contenant des électrons, on peut calculer la population électronique donc la

charge électronique se trouvant sur chacun des atomes ; par exemple sur A :

$$q_A = -e \sum n_i P_{iA} \quad (\text{I.37})$$

Soit encore en généralisant :

$$q_A = -e \sum_i \sum_B n_i \left( c_{iA}^2 + c_{iA} \cdot c_{iB} \cdot S_{AB} \right) \quad (\text{I.38})$$

ou en charge nette :

$$Q_A = eZ_A - e \sum_i \sum_{B \neq A} n_i \left( c_{iA}^2 + c_{iA} \cdot c_{iB} \cdot S_{AB} \right) \quad \text{avec :} \quad \sum_A Q_A = 0 \quad (\text{I.39})$$

### I.5.4. Les Orbitales Frontières HOMO-LUMO

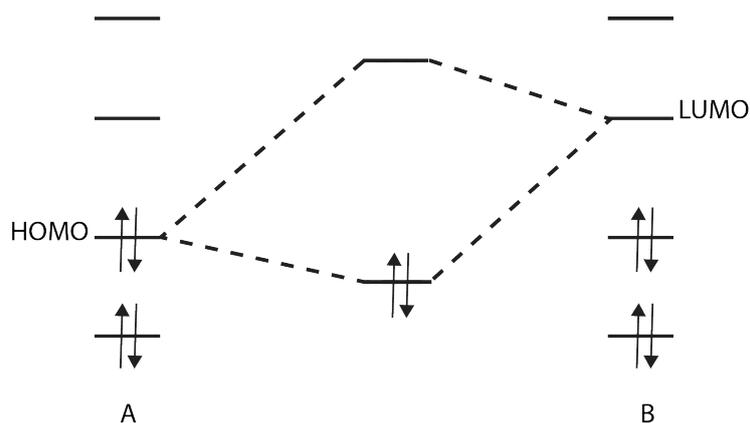
Lorsque deux atomes se combinent, deux orbitales atomiques donnent naissance à deux orbitales moléculaires : une orbitale d'énergie inférieure (orbitale liante) et une autre orbitale d'énergie supérieure (orbitale antiliante). Si  $n_A$  et  $n_B$  sont les nombres des OM de A et B, le calcul des OM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

Une première simplification peut être faite en remarquant qu'une interaction à 2 électrons est stabilisante et une interaction à 4 électrons est déstabilisante. Fukui (prix Nobel 1981) a alors introduit en 1952 une approximation [22] puisque plus les orbitales sont proches, plus leur interaction est forte, on ne considèrera que les interactions correspondantes aux deux paires d'OM occupées voisines, et on négligera tout le reste.

La plus haute OM occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO) sont appelées par Fukui orbitales frontières car elles séparent les orbitales occupées des orbitales vacantes (cf. Fig I.2)

Le problème devient encore plus simple dans le cas d'une réaction à fort caractère ionique. En effet, un réactif nucléophile (ou n'importe quel composé riche en électrons) donne facilement des électrons.

Il réagit donc essentiellement par sa HOMO, qui est particulièrement haute en énergie. Inversement, un réactif électrophile (composé pauvre en électrons) tend à recevoir des électrons qu'il ne pourra loger que dans une orbitale vacante.



**FIGURE I.2:** *Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.*

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

## I.6. approche ONIOM

La méthode ONIOM<sup>6</sup> est un peu à part [23, 24]. Cette méthode correspond à un schéma dit soustractif s'écrit

$$\hat{H}(S) = \hat{H}_{MM}(S) + \hat{H}_{QM}(I) - \hat{H}_{MM}(I) \quad (\text{I.40})$$

Faute de terme de couplage, nous ne devons pas définir ici un hamiltonien  $\hat{H}_{QM/MM}$ . ONIOM est une méthode d'extrapolation. On réalise séparément des calculs quantiques (haut niveau de calcul, H) et de mécanique moléculaire (bas niveau, B) pour obtenir  $E_{MM}(S)$ ,  $E_{QM}(I)$  et  $E_{MM}(I)$ . Les énergies et leurs dérivées issues des différents calculs sont ensuite combinées pour engendrer une surface de potentiel pour le système complet. Les interactions entre le centre réactionnel et son environnement ne sont prises en compte que dans  $E_{MM}(S)$ . Comme nous travaillons avec un champ de force classique, la fonction d'onde du centre réactif n'est pas polarisée par l'environnement et seuls les effets stériques sont comptabilisés. Facile à mettre en œuvre, ONIOM est appropriée lorsque les effets stériques sont prédominants. Toutefois, si les effets électroniques de l'environnement sur le centre actif sont essentiels à la description du

6. Our N-layered Integrated molecular Orbital/molecular Mechanics approach

système, il faut se tourner vers une autre méthode de QM/MM ou utiliser comme bas niveau de calcul une méthode également quantique. En effet, l'équation I.40 peut être généralisée :

$$\hat{H}(S) = \hat{H}_B(S) + \hat{H}_H(I) - \hat{H}_B(I) \quad (\text{I.41})$$

Il est aussi intéressant de penser que l'on peut étendre l'approche ONIOM à un nombre plus important de couches : d'abord une région traitée au niveau MM pour décrire les effets stériques et électroniques de la partie externe du système, puis un niveau de calcul intermédiaire décrivant les effets électroniques des groupes fonctionnels ou des ligands proches du centre actif, et enfin une méthode précise pour rendre compte de la corrélation électronique sur le centre actif qui est la région la plus importante du système. Les méthodes ONIOM3(B3LYP :HF :MM3) et ONIOM3(CCSD(T) :MP2 :MM3) ont été employées par Svensson *et al.* pour décrire l'addition oxydante du dihydrogène sur  $Pt(P^tBu)_3)_2$  [23]. Elles ont donné des résultats sur l'énergie d'activation et sur l'énergie de réaction d'une précision de l'ordre de quelques kcal/mol pour un coût respectivement de 4% et 40% celui du calcul B3LYP. ONIOM est une généralisation de la méthode IMOMM/IMOMO<sup>7</sup> [6,25]. La méthode IMOMM/IMOMO est limitée à une partition du système en deux couches. ONIOM étend ce concept à  $n$  couches, les calculs avec  $n = 2, 3$  étant en pratique les plus répandus.(cf. Fig. I.3)

### I.6.1. Optimisations de géométrie

Une fois l'énergie ONIOM définie, les dérivées premières de l'énergie sont faciles à obtenir s'il n'existe aucune liaison entre les diverses couches. Les atomes du système modèle ont les mêmes coordonnées que les atomes correspondants du système réel, même au cours d'une optimisation de géométrie :

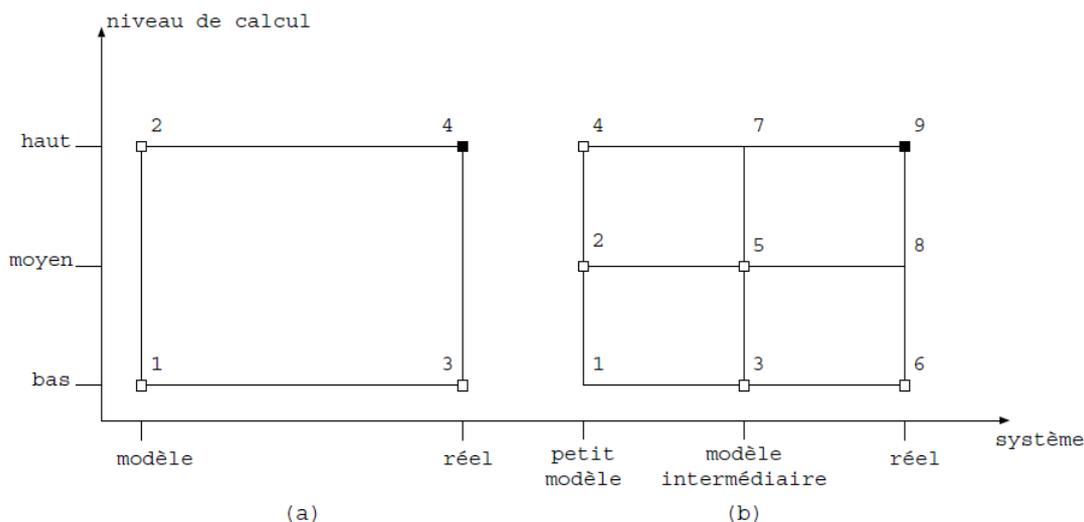
$$\frac{\partial E_{ONIOM2}(S)}{\partial \mathbf{r}} = \frac{\partial E_B(S)}{\partial \mathbf{r}} - \frac{\partial E_B(I)}{\partial \mathbf{r}} + \frac{\partial E_H(I)}{\partial \mathbf{r}} \quad (\text{I.42})$$

avec  $\mathbf{r}$  le 3N-vecteur position des atomes du système.

Si l'on utilise des atomes de liaison qui n'existent pas dans le système réel pour

---

7. Integrated Molecular Orbital and Molecular Mechanics method/Integrated Molecular Orbital and Molecular orbital



**FIGURE I.3:** Représentation schématique de la méthode ONIOM à deux et trois couches. (a) Deux couches :  $E_{\text{ONIOM}2} = E_3 - E_1 + E_2$ ; (b) trois couches :  $E_{\text{ONIOM}3} = E_6 - E_3 + E_5 - E_2 + E_4$ .

satuer le système modèle le problème de leurs positions se pose. Dans la méthode ONIOM, un atome de liaison est connecté à la couche H (couche traitée au haut niveau de calcul) avec les mêmes valeurs d'angles et d'angles dièdres que l'atome hôte de l'atome de liaison. On note LAH ces atomes de la couche H remplacés par les atomes de liaison dans le système modèle. Il reste à déterminer les distances de liaison entre les atomes de liaison et les atomes de la couche H. On utilise la matrice jacobienne  $\mathbf{J}$  qui correspond à la conversion du système de coordonnées du système modèle en celui du système réel. Les dérivées premières de l'énergie ONIOM sont alors

$$\frac{\partial E_{\text{ONIOM}2}(S)}{\partial \mathbf{r}} = \frac{\partial E_{\text{B}}(S)}{\partial \mathbf{r}} - \frac{\partial E_{\text{B}}(I)}{\partial \mathbf{r}} \mathbf{J} + \frac{\partial E_{\text{H}}(S)}{\partial \mathbf{r}} \mathbf{J} \quad (\text{I.43})$$

### I.6.2. Valeur de test, (S-value test)

Une des questions difficiles dans l'utilisation de ONIOM est le choix des différentes couches et des niveaux de calcul à appliquer. La première chose est de décider du haut niveau de calcul. En effet, le calcul du système réel à ce niveau est le but à atteindre. Il existe deux cas où les résultats ONIOM convergent vers les résultats ciblés. Le premier cas est lorsque la méthode B est proche de la méthode H. Le deuxième cas est lorsque la taille du système modèle (I) approche celle du système réel (S). Il y

a donc deux possibilités à envisager pour améliorer un calcul ONIOM. Une approche systématique pour trouver une combinaison ONIOM correcte est concevable grâce à la valeur de test. Prenons une énergie relative  $\Delta E$ , telle qu'une énergie de dissociation ou d'interaction. La valeur de test pour un certain niveau de calcul est définie comme la différence de  $\Delta E$  entre les systèmes réel et modèle :

$$\Delta S_{\text{niveau}} = \Delta E_{\text{niveau}}(S) - \Delta E_{\text{niveau}}(I) \quad (\text{I.44})$$

En utilisant  $\Delta S$ , on peut écrire l'erreur  $\Delta D$  de l'extrapolation ONIOM,  $\Delta E_{\text{ONIOM2}}$ , par rapport au calcul-cible  $\Delta E_H(S)$  :

$$\begin{aligned} \Delta D &= \Delta E_H(S) - \Delta E_{\text{ONIOM2}} \\ &= [\Delta E_H(S) - \Delta E_H(I)] - [\Delta E_B(S) - \Delta E_B(I)] \\ &= \Delta S_H - \Delta S_B \end{aligned}$$

En pratique, on cherche à reproduire les résultats des calculs cibles pour une série de composés. Obtenir  $\Delta E_H(S)$  exige le calcul au haut niveau de calcul sur le système réel, c'est-à-dire, le calcul coûteux que l'on veut éviter grâce à ONIOM. L'idée est en fait de calculer les valeurs  $\Delta S$  à différents niveaux y compris au haut niveau de calcul, mais seulement sur une série test de plus petits composés que le système envisagé. Les valeurs  $\Delta S_H$  pour ce jeu de composés sont comparées à des valeurs de  $\Delta S$  correspondant à des potentiels bas niveaux de calcul. La méthode la plus proche de la valeur  $\Delta S_{\text{cible}}$  donnera les résultats ONIOM les plus précis. On peut donc calibrer la méthode ONIOM sur un jeu de molécules plus petites que la molécule d'intérêt.

## I.7. Les effets de la solvation

Il est intéressant de pouvoir comparer des propriétés moléculaires obtenues à l'aide d'outils quantiques à des données expérimentales. Très souvent ces dernières sont obtenues en phase condensée. L'effet du solvant joue un rôle important notamment avec la formation de liaisons hydrogènes, d'interactions hydrophobes ou hydrophiles, ... Il est donc nécessaire d'inclure ces effets de manière précise dans les calculs quantiques. Les méthodes de chimie théorique sont de très puissants outils quant

à la compréhension des interactions soluté-solvant, la prédiction des structures, des spectres, ainsi que pour la description de la réactivité en phase liquide [27].

### I.7.1. La méthode du « continuum solvation »

La possibilité d'intégrer les effets dus au solvant pour le calcul des différentes propriétés des systèmes chimiques reste un challenge dans la chimie quantique, car cela implique l'intervention de la mécanique statistique et donc, l'ajout de difficultés d'ordre supérieur. La majorité des réactions chimiques et biologiques ont cependant lieu en solution, et le désir du chimiste théorique est donc celui de pouvoir posséder et utiliser des modèles permettant de tenir compte des effets dus au solvant.

Tomasi et Persico [28–30] ont proposé de diviser les différentes approches possibles du traitement des effets de solvant en quatre catégories :

- Equation d'état viriel, fonctions de corrélation.
- Simulation de type Monte Carlo ou de dynamique moléculaire.
- Traitements de type continuum.
- Traitements moléculaires.

L'idée de modéliser les interactions électrostatiques dues au solvant en plaçant le soluté dans une cavité de taille définie date des travaux de Kirkwood [31] et Onsager sur les effets de solvation sur les molécules polaires [32].

A partir de l'équation de Laplace (ou de Poisson), et sous certaines conditions limites, plusieurs modèles ont été par la suite proposés [33]. Dans cette approche, le soluté, traité de manière quantique, est placé dans une cavité entourée de molécules de solvant considérées comme un continuum. Ce modèle de continuum simple est le modèle de la cavité d'Onsager, souvent dénommé « modèle SCRF », pour « Self-Consistent Reaction Field » [34].

Les modèles de type « continuum » impliquent toutes sortes de formes de cavité contenant le soluté, et le solvant se trouvant en-dehors est traité comme un milieu continu, caractérisé par quelques-unes seulement de ses propriétés comme sa constante diélectrique, par exemple. Le champ électrique produit par les particules

chargées comprenant le soluté interagit alors avec ce milieu, produisant une polarisation, ce qui se reflète sur les fonctions d'onde du soluté.

La cavité représente la portion de l'espace où la densité de solvant est nulle et où le soluté prend place. Il est bien connu que la réponse d'un milieu diélectrique continu à toute distribution de charge consiste en une distribution de charge de surface à l'interface entre les deux. Le problème, non trivial, consiste dès lors à calculer cette charge de surface; la partie la plus difficile étant de résoudre l'équation de Poisson avec une telle condition de manière analytique simple.

$$4\pi\sigma(r) = (\varepsilon - 1)n(r)E^-(r) \quad (\text{I.45})$$

### I.7.1.1 L'approche SCRF (Self-Consistent Reaction Field)

où  $n(r)$  est le vecteur normal de la surface en un point  $r$  et  $E^-(r)$  est le champ électrique total à l'intérieur de la surface en ce point. Les charges d'écran  $\sigma$  devant se calculer de manière itérative (elles viennent s'ajouter aux cycles SCF de la molécule isolée), les méthodes incluant les effets de solvation requièrent donc des temps de calculs plus longs.

L'approche la plus simple utilise des séries de Taylor pour représenter l'expansion classique multipolaire de la structure électronique. Cette expansion est tronquée au terme dipolaire et seules les interactions des charges atomiques et des dipôles avec le milieu sont donc prises en compte. L'approche SCRF utilise une cavité idéale (sphérique ou ellipsoïdale) qui permet une solution analytique pour le calcul de l'énergie d'interaction entre le multipôle du soluté et celui du continuum.

Ces simplifications conduisent à des problèmes de précision, et cette méthode est très sensible au choix du rayon de la cavité, mais pas tant à la constante diélectrique (pour les solvants particulièrement polaires).

Ce modèle est implémenté en standard dans les programmes comme « GAMESS » ou le « GAUSSIAN » de la manière la plus simple possible :

- Utilisation d'une cavité sphérique.

- Le potentiel électrostatique du soluté est représenté par sa charge ou par le moment dipolaire.

L'interaction électrostatique du soluté ne peut être résumée en ces deux termes uniquement. Au final, la restriction de la cavité sphérique n'est donc pas représentative de la véritable forme du solvant, et seul dans les cas spéciaux de molécules particulièrement sphériques, le modèle SCRF peut se montrer suffisant.

### **I.7.1.2 La méthode PCM (Polarizable Continuum Model)**

Récemment, une approche de type continuum utilisant une généralisation du formalisme de Born pour l'interaction entre les charges atomiques partielles et le milieu diélectrique a été proposé [35]. Dans le principe, les monopoles centrés sur les atomes génèrent tous les multipôles requis pour représenter la distribution électronique.

Une méthode plus sophistiquée encore, dénommée « Polarizable Continuum Model » (PCM) a été développée par Tomasi et ses collaborateurs [29, 30]; celle-ci permet de travailler avec des cavités de forme plus réaliste, avec une surface découpée en une sorte de mosaïque constituée de petits polygones sphériques. L'interaction électrostatique entre le soluté et le solvant est dans ce cas décrit par un ensemble de charges ponctuelles polarisables, placées au centre de chaque petit morceau. Ce modèle est donc beaucoup plus versatile en termes de description réaliste de la cavité et plus précis en ce qui concerne l'énergie due à l'interaction électrique entre le soluté et le milieu environnant.

La méthode PCM place ainsi le soluté dans une cavité formée par l'union de sphères centrées sur chaque atome et le potentiel électrostatique du soluté est décrit par la production d'une charge apparente sur la surface de la cavité, ce qui implique un plus grand réalisme pour l'interaction électrostatique. Le traitement par ordinateur divise la surface en de petits morceaux sur lesquels la charge (et sa contribution au gradient) est évaluée. Sur la base de différentes études, on a défini la taille de ces sphères comme ayant un volume équivalent à environ 1,2 fois le rayon de Van der Waals [29, 34].

### I.7.1.3 La méthode COSMO-PCM (CPCM)

Le modèle COSMO-PCM (CPCM) représente quant à lui une approche différente basée sur l'implémentation du « Conductor like Screening Model (COSMO) of solvation » [33,34]. Dans le modèle COSMO, le milieu environnant est décrit par un conducteur et non plus par un milieu diélectrique, permettant de fixer les conditions limites initiales. Les termes d'énergie calculés en premier lieu pour le conducteur, sont ensuite divisés par un facteur de scaling décrit par la fonction :

$$f(\varepsilon) = \frac{\varepsilon}{\varepsilon + X} \quad (\text{I.46})$$

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  $\varepsilon$  est le constant diélectrique (ici de l'eau), ce qui permet de revenir au milieu diélectrique originel.

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 hexadécapôles 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.

Il est généralement reconnu que les erreurs de cavité sont plus faibles dans la méthode COSMO-PCM (CPCM) que dans la méthode PCM seule, ceci étant dû à l'utilisation, dans COSMO, de conditions limites exprimées en termes de potentiel électrostatique plutôt qu'en termes de champ électrique.

Ces modèles ont cependant 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). Malgré cela, ces méthodes de solvation peuvent être utilisées (approche du continuum; méthodes SCRF

et PCM) afin d'améliorer les énergies et les géométries des espèces chimiques intervenant dans mécanismes réactionnels, par exemple.

# Chapitre II

## Généralités sur les complexes d'inclusion

II.1. Introduction . . . . .	35
II.2. Les cyclodextrines . . . . .	35
II.2.1. Historique . . . . .	36
II.2.2. Structures et propriétés physico-chimiques . . . . .	37
II.2.3. Les cyclodextrines dans l'industrie . . . . .	41
II.3. La molécule invitée - Carvacrol . . . . .	42
II.3.1. Présentation . . . . .	42
II.3.2. Synthèse . . . . .	43
II.3.3. Spectre d'action . . . . .	43
II.3.4. Toxicité . . . . .	44
II.4. Les complexes d'inclusion . . . . .	44
II.5. Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des CD's . . . . .	47
II.5.1. L'énergie électrostatique (interactions électrostatiques) . . . . .	48
II.5.2. L'influence du moment dipolaire des CD's . . . . .	48
II.5.3. Interaction de Van der Waals . . . . .	50
II.5.4. L'interaction hydrophobique . . . . .	53
II.5.5. La liaison d'hydrogène . . . . .	54
II.5.6. Relaxation de la contrainte conformationnelle . . . . .	56
II.5.7. L'exclusion des molécules d'eau de la cavité des cyclodextrines . . . . .	57
II.5.8. L'interaction par transfert de charge . . . . .	58

## II.1. Introduction

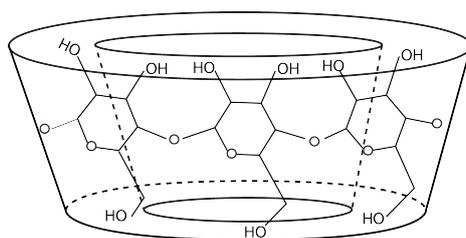
la chimie supramoléculaire a été considérée comme l'une des plus importantes et les plus prometteuses de la science moderne. La formation et la stabilisation des structures supramoléculaires est basée principalement sur des interactions intermoléculaires telles que les forces électrostatiques, liaisons hydrogènes et les interactions de Van Der Waals.

Les complexes d'inclusions formés à partir des cyclodextrines sont considérés parmi les structures les plus intéressantes en raison de la diversité des structures et le nombre important de leurs applications.

Nous nous sommes intéressés dans cette étude au système  $\beta$ -cyclodextrine / Carvacrol. Dans ce chapitre nous allons donner quelques éléments sur les constituants de ce système.

## II.2. Les cyclodextrines

Les cyclodextrines (CDs) (cf. Fig II.1) sont des oligosaccharides cycliques composés de sous-unités glucopyranose, les plus communs étant formés de six, sept ou huit sous-unités, respectivement nommées  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\gamma$ -CDs. La conformation de ces sous-unités confère à la molécule une structure annulaire en cône tronqué.



**FIGURE II.1:** Structure générale d'une cyclodextrine

La cavité ainsi constituée présente un environnement carboné apolaire et plutôt hydrophobe, tandis que l'extérieur présente de nombreux groupements hydroxyles, conduisant à une bonne solubilité des cyclodextrines en milieu aqueux. Grâce à cette cavité apolaire, les cyclodextrines sont capables de former des complexes d'inclusion

en milieu aqueux avec une grande variété de molécules-hôtes hydrophobes, la formation de complexe supposant une bonne adéquation entre la taille de molécule hôtes et celle de la cyclodextrine.

Grace à leur non-toxicité démontrée pour l'organisme humain, les cyclodextrines sont utilisées très fréquemment dans l'industrie alimentaire, pharmaceutique et cosmétique.

Depuis un certain nombre d'années ; il y a un intérêt grandissant pour la modification de ses oligosaccharides : en agissant sur les diverses sous-unités les constituant, leurs propriétés peuvent varier, allant d'une meilleure solubilité dans l'eau à un caractère amphiphile par greffage de molécule hydrophobes ou autres...

### II.2.1. Historique

L'histoire des cyclodextrines a commencé il y a plus d'un siècle. En 1891, A. Villiers rapporte l'obtention de 3g d'une substance cristalline, à partir de la digestion bactériologique de 1 kg d'amidon [36]. Il détermine la composition de cette substance comme étant  $((C_6H_{10}O_5)_2, 3H_2O)$  et met en évidence la présence de deux produits (probablement l' $\alpha$ - et la  $\beta$ -cyclodextrine). Il les baptise « celluloses » en raison de la similarité entre leurs propriétés physico-chimiques et celles de la cellulose (résistance à l'hydrolyse acide et propriétés non réductrices).

La souche microbienne responsable de leur formation est isolée 20 ans plus tard par F. Schradinger qu'il dénomme alors *Bacillus Macerans*. Il décrit le mode de préparation et de purification de ces dextrans (appellation générale des produits de dégradation de l'amidon), et les nomment plus personnellement « dextrans de Schradinger » [37,38]. Il parvient à distinguer les deux produits, désignés  $\alpha$  et  $\beta$ -dextrans, par leur capacité à former des complexes avec des molécules de diiode de couleur différente, respectivement gris-vert et rouge-pourpre [39]. Vers 1930, malgré des expériences aujourd'hui discutables, H. Pringsheim montre que ces produits ont la propriété de former des complexes avec divers composés organiques [40,41].

C'est dans les années 30 que la structure des cyclodextrines commence à être

élucidée. En effet, à cette époque K. Freudenberg et son équipe arrivent à la conclusion que les «dextrines de Schradinger» sont des oligosaccharides cycliques, constitués d'un enchainement d'unités glucopyranose, l' $\alpha$  et la  $\beta$ -cyclodextrine possédant respectivement 6 et 7 unités, liées par des liaisons  $\alpha$ -(1,4) glycosidiques [42,43]. En 1948, la  $\gamma$ -cyclodextrine est découverte et sa structure élucidée par cette même équipe grâce aux rayons X [44].

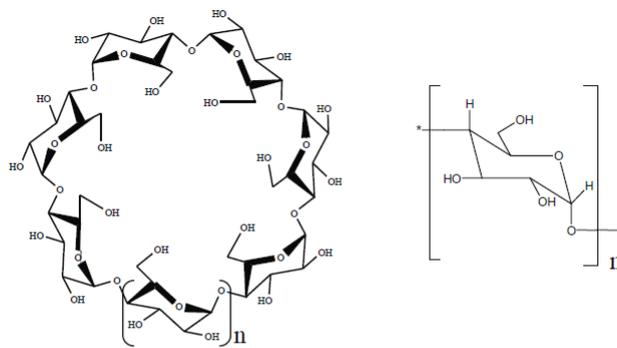
Au début des années 50, le groupe de F. Cramer étudie de manière intensive les propriétés d'inclusion des cyclodextrines [45]. Et c'est ainsi qu'en 1953, K. Freudenberg, F. Cramer et H. Plieninger déposent le tout premier brevet sur l'application des cyclodextrines dans la formulation de composés à visée biologique [46]. Ils y démontrent que la complexation par les cyclodextrines permet la protection de substances facilement oxydables par l'oxygène de l'air, l'augmentation de la solubilité dans l'eau de composés peu solubles, la réduction de la perte de substances très volatiles, etc... A partir de ce moment là, l'étude des cyclodextrines prend un essor considérable : fabrications industrielles, synthèse de cyclodextrines modifiées, synthèse de complexes d'inclusion, etc... Dans les années 1980-90, J. Szejtli apporte une importante contribution dans la chimie des cyclodextrines [47,48].

Alors que dans les années 1970, les cyclodextrines n'étaient disponibles qu'en petites quantités et à des prix très élevés (environ 2000 US \$/kg pour la  $\beta$ -cyclodextrine), elles sont aujourd'hui produites à hauteur d'environ 10000 tonnes/an et ont vu leurs prix nettement diminués (quelques \$/kg pour la  $\beta$ -cyclodextrine) [49]. De nombreux dérivés sont maintenant produits industriellement et d'autres sont disponibles commercialement en plus petites quantités.

## II.2.2. Structures et propriétés physico-chimiques

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques issus de la dégradation de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) par une enzyme d'origine bactérienne, la cyclodextrine glucosyltransférase (CGTase). Les trois cyclodextrines les plus fréquemment rencontrées sont l' $\alpha$ -, la  $\beta$ - et la  $\gamma$ -cyclodextrine constituées respectivement de 6, 7 et 8

unités glucopyranosidiques (cf.Fig.II.2).

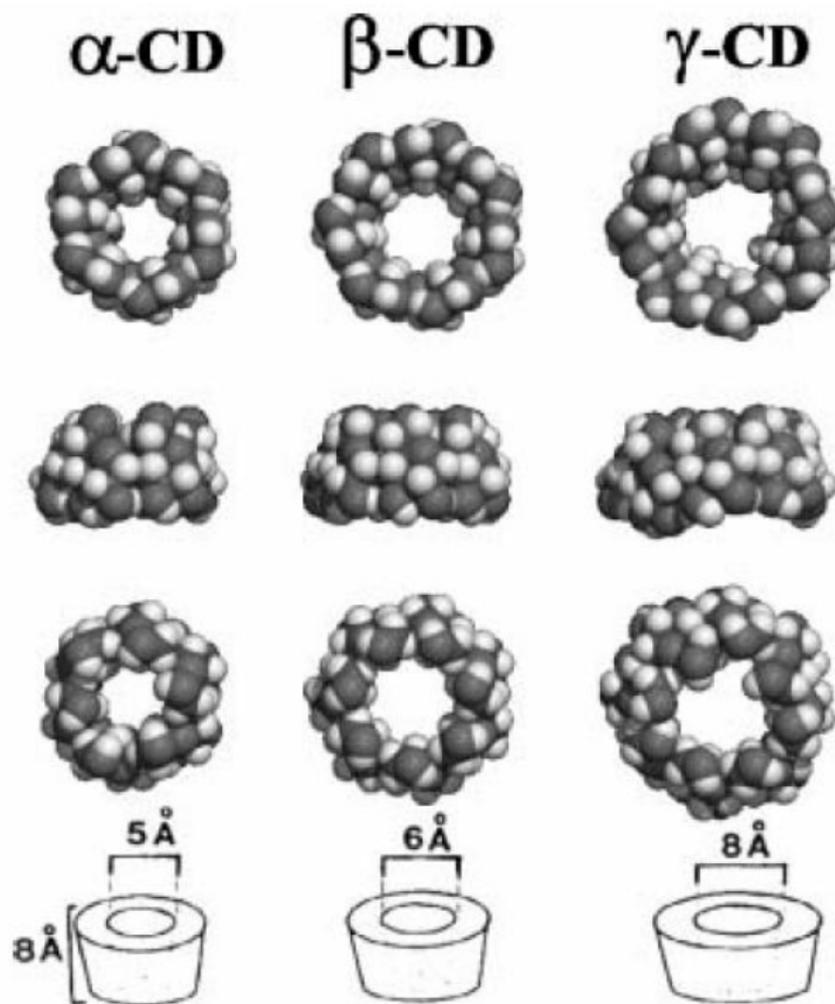


$n = 1$  : 6 unités  $\alpha$ -cyclodextrine  
 $n = 2$  : 7 unités  $\beta$ -cyclodextrine  
 $n = 3$  : 8 unités  $\gamma$ -cyclodextrine

**FIGURE II.2:** *Représentation schématique des cyclodextrines.*

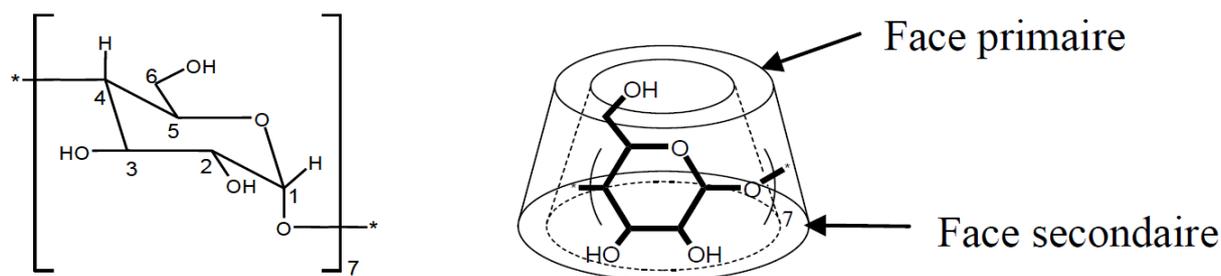
Ces unités, en conformation chaise sont reliées entre elles par des liaisons glycosidiques  $\alpha$ - (1,4). Cet arrangement explique la forme des cyclodextrines qui ressemble à celle d'un cône tronqué ou d'un abat-jour, possédant une cavité centrale.

Les structures tridimensionnelles des cyclodextrines ont pu être obtenues à partir de l'étude de leurs monocristaux par diffraction des rayons X, ce qui a permis de mettre en évidence cette structure tronconique et de déterminer les dimensions de leurs cavités (cf.Fig.II.3) [50].



**FIGURE II.3:** Structures tridimensionnelles des cyclodextrines naturelles ( $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ) avec de haut en bas, une vue de la face des hydroxyles secondaires (« face secondaire»), une vue latérale et, une vue de la face des hydroxyles primaires (« face primaire »). En bas, les dimensions respectives des cyclodextrines obtenues d'après les données cristallographiques.

Toutes les fonctions hydroxyles des unités glucose sont situées à l'extérieur de la cavité, plus précisément au niveau des deux ouvertures conférant ainsi à la cyclodextrine un caractère hydrophile [51]. Plus particulièrement, les groupes hydroxyles primaires (OH-6) sont situés au niveau de la plus petite des deux ouvertures (« face primaire ») tandis que les groupes hydroxyles secondaires (OH-2 et OH-3) sont localisés au niveau de l'ouverture opposée (« face secondaire ») (cf. Fig. II.4).



**FIGURE II.4:** Représentation d'une unité glucosidique en conformation chaise et représentation schématique de la  $\beta$ -cyclodextrine.

La cavité de la cyclodextrine est apolaire car tapissée par des atomes de carbone et d'hydrogène, ainsi que des liaisons étheroxyde. Les doublets non-liants des atomes d'oxygènes formant les liaisons glycosidiques sont dirigés vers l'intérieur de la cavité. De ce fait, la cavité possède une densité électronique élevée et un caractère de base de Lewis. La paroi extérieure est hydrophile tandis que la paroi intérieure est apolaire et hydrophobe [49]. Les principales caractéristiques physico-chimiques des cyclodextrines  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  sont rassemblées dans le tableau suivant [51].

**TABLE II.1:** Caractéristiques physico-chimiques des principales cyclodextrines

	$\alpha$ -cyclodextrine	$\beta$ -cyclodextrine	$\gamma$ -cyclodextrine
Nombre d'unités glucoses	6	7	8
Formule Brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse molaire ( $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau ( $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	145	18,5	232
$\phi$ cavité ( $\text{\AA}$ ) (petite face-grande face)	4,3-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
Hauteur du cône ( $\text{\AA}$ )	$7,9 \pm 0,1$	$7,9 + 0,1$	$7,9 + 0,1$
Volume approx. de la cavité ( $\text{\AA}^3$ )	174	262	427
Nombre moyen de molécules d'eau	6 – 8	12	13

Notons la faible solubilité dans l'eau de la  $\beta$ -cyclodextrine en comparaison des deux autres. Ceci s'explique par la rigidité de la structure due à la présence d'une ceinture complète de sept liaisons hydrogènes au niveau de la couronne secondaire. Ces liaisons hydrogènes mettent en jeu un groupe hydroxyle d'une unité glucose

(OH-2) avec un autre groupe hydroxyle (OH-3) de l'unité adjacente [49]. Dans le cas de l' $\alpha$ -cyclodextrine cette ceinture de liaison hydrogène est incomplète car une unité glucose se trouve en position distordue par rapport aux autres unités glucoses. Moins rigide que la  $\beta$ 'cyclodextrine, l' $\alpha$ -cyclodextrine possède ainsi une plus grande solubilité dans l'eau. De la même façon, la très grande solubilité de la  $\gamma$ -cyclodextrine est due sa très grande flexibilité

### II.2.3. Les cyclodextrines dans l'industrie

La propriété d'inclusion des cyclodextrines, mise en évidence dans les années 1930 et largement acceptée à partir des années 1950, est à l'origine de la plupart des applications industrielles. Grâce à cette propriété, les cyclodextrines sont impliquées dans différents domaines industriels, tels que la pharmacie, la chimie analytique, l'environnement, la cosmétique, le textile, l'alimentation, etc. . . .

Dans le domaine pharmaceutique les cyclodextrines sont généralement utilisées pour améliorer la solubilité de médicaments [52]. En raison de leur capacité à changer les propriétés des molécules invitées par la formation d'un complexe d'inclusion, elles agissent généralement en tant que système de transport de molécules bioactives à travers les membranes biologiques. On les trouve aussi pour le masquage des effets secondaires, ainsi que le stockage et l'absorption du médicament, les cyclodextrines étant dégradables par une enzyme, l' $\alpha$ -amylase, provenant de micro-organismes de la flore intestinale [53]. La plupart des médicaments à base de cyclodextrines sont administrés par voie orale (tablettes, dragées, sirops. . .). Elles peuvent encore éliminer une odeur ou un goût désagréable.

Elles jouent un grand rôle dans les sciences environnementales, notamment pour la solubilisation de contaminants organiques, pour l'enrichissement et le déplacement des polluants organique et des métaux lourds du sol de l'eau et de l'atmosphère. Les cyclodextrines sont utilisés dans le traitement de l'eau afin d'éliminer les agents contaminants comme le phénol, le *p*-chlorophénol ou le benzène [52]. Elles sont également présentes dans la formulation de certains pesticides [52].

Les cyclodextrines ont trouvé de nombreuses applications dans le domaine alimentaire, elles forment des complexes d'inclusion avec une variété de molécules comprenant des arômes, des graisses et des colorants. Elles sont utilisées pour masquer des composants indésirables, ou relarguer des constituants désirés tels que les arômes [54].

Dans l'industrie cosmétique, ses principaux avantages sont la stabilisation et le contrôle des odeurs, la diminution de la volatilité des parfums et les procédés permettant d'augmenter la conversion d'une substance liquide à sa forme solide par précipitation du complexe d'inclusion. On peut les trouver dans les dentifrices, les crèmes corporelles, les adoucissants... [52]

Le « finissage » du textile est aussi un secteur où les cyclodextrines attirent l'attention. Elles peuvent être directement greffées sur les textiles dans le but toujours d'éliminer ou masquer des odeurs gênantes, comme la fumée de cigarette. Elles permettent aussi de renforcer la prise de colorants par le tissu afin de réduire la quantité de colorant perdue au lavage [55].

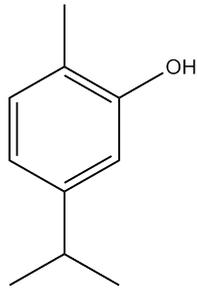
Les cyclodextrines sont également très utilisées dans les techniques séparatives (HPLC, CPG) ou elles servent d'additifs dans les phases stationnaires ou mobiles pour améliorer les séparations [56].

## **II.3. La molécule invitée - Carvacrol**

### **II.3.1. Présentation**

Le carvacrol, ou cymophénol,  $C_6H_3CH_3(OH)(C_3H_7)$  (cf.Fig.II.5), est un phénol monoterpénoïde. Il a un arôme chaud et piquant, se trouve dans les huiles essentielles obtenues notamment à partir de l'origan, du thym ou de la majolain [57].

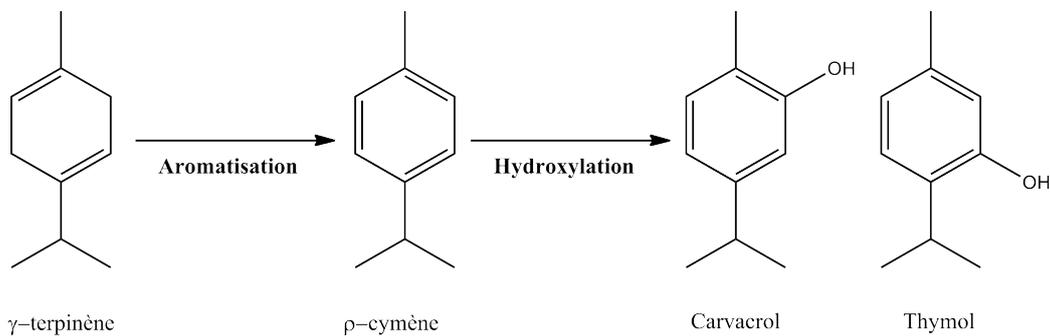
le carvacrol est un constituant qui confère des propriétés antibactériennes à l'huile essentielle qui le contient [58]. Il serait aussi antiseptiques, antioxydants, antispasmodiques, antifongiques, anti-inflammatoires,expectorants, antitussifs et immunomodulateurs [59].



**FIGURE II.5:** Structure du CARVACROL

### II.3.2. Synthèse

Le  $\gamma$ -terpinène et le  $p$ -cymène (deux terpènes) sont les précurseurs du thymol et du carvacrol [60]. Contrairement à ces derniers, ils ne possèdent pas de pouvoir antibactérien [61]. Au sein de la plante, l' $\gamma$ -terpinène subit une aromatisation donnant ainsi le  $p$ -cymène. L'hydroxylation du  $p$ -cymène aboutit à la formation du carvacrol ou du thymol [60]



**FIGURE II.6:** Schéma de la synthèse des 2 isomères : carvacrol et thymol.

### II.3.3. Spectre d'action

Le carvacrol a une action bactériostatique et bactéricide à spectre large démontrée sur des bactéries à Gram+ comme *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Bacillus cereus*, etc...; Et des bactéries à Gram- comme *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, et *Klebsiella pneumoniae* [62–67].

De plus, le carvacrol permet d'inhiber la formation d'un biofilm par certaines bactéries

comme *S. aureus*, *S. enterica serovar Typhimurium*, *S. epidermidis*, *E. coli* et *L. monocytogenes* [68]. En effet, même s'il s'agit d'une molécule lipophile, le carvacrol possède aussi une relative caractéristique hydrophile. Cette propriété hydrophile permet la diffusion du carvacrol au travers de la matrice polysaccharidique du biofilm. Il aide à la réduction du biofilm par destruction partielle de son architecture et diminue la viabilité des cellules qui le composent [68].

Le carvacrol a une action inhibitrice sur la croissance de *C. albicans* voire même une action fongicide à concentration deux fois supérieure [66,67,69,70].

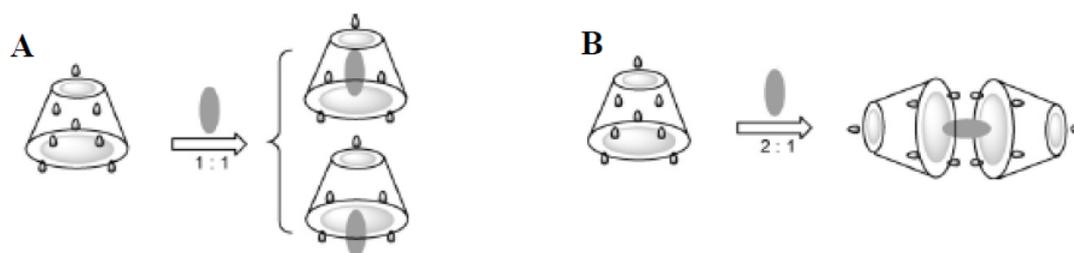
### II.3.4. Toxicité

La toxicité générale du carvacrol varie entre 0.1 à 0.8 g/kg [59]. Donc c'est une molécule de faible toxicité.

## II.4. Les complexes d'inclusion

Le caractère amphiphile des cyclodextrines leur permet de solubiliser dans l'eau des molécules hydrophobes par formation de complexes d'inclusion. Un complexe d'inclusion est une association d'au moins deux molécules dont l'une, le substrat (ou « invité ») est encapsulée de façon totale ou partielle par l'autre, le récepteur (ou « hôte ») sous l'effet d'interactions faibles [72]. Aucune liaison covalente n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée et douce du complexe formé. Les cyclodextrines, ainsi que d'autres types de molécules comme les éthers couronnes [73], les calixarènes [74], les cryptands [75], etc... peuvent jouer le rôle de molécule hôte.

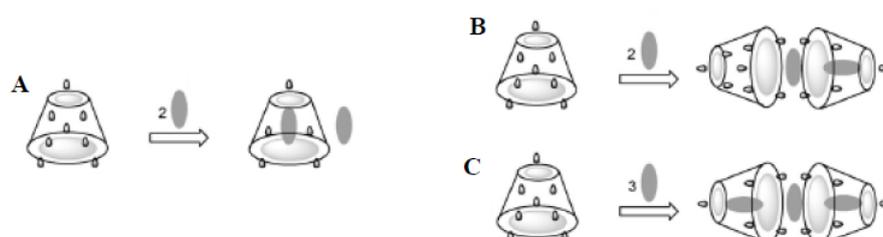
La cavité apolaire des cyclodextrines est occupée par des molécules d'eau, énergétiquement défavorable (association polaire-apolaire). Ces molécules sont donc facilement substituées par une molécule invitée appropriée, moins polaire que l'eau [47]. Selon la taille de la molécule, les cyclodextrines peuvent inclure partiellement ou en totalité le composé invité (cf.Fig.II.7-A). Cette propriété peut aussi conduire à des complexes comportant plusieurs molécules invitées ou inversement plusieurs cyclodextrines (cf.Fig.II.7-B).



**FIGURE II.7:** Description schématique des trois complexes d'inclusions les plus couramment rencontrés entre une (des) cyclodextrine(s) et un substrat.

Le plus souvent il s'agit de complexe d'inclusion 1 :1 (Figure II.7-A), toutefois il existe aussi les complexes 2 :1 (Figure II.7-B), 1 :2 , ou 2 :2, et plus rarement des complexes d'ordre supérieur [76].

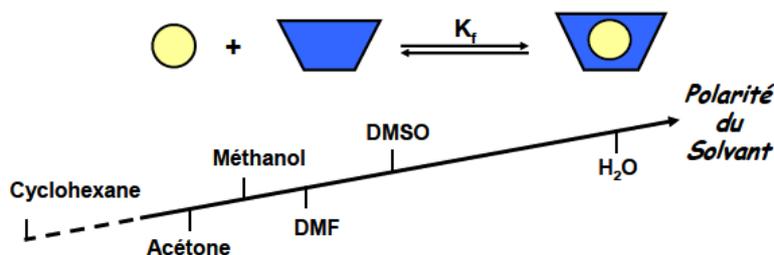
Dans certains cas la formation de complexes d'inclusion coexiste avec un autre type d'association supramoléculaire. Des molécules de substrat autres que celles incluses, peuvent en effet être incorporées dans l'espace interstitiel formé par des liaisons hydrogène intermoléculaires entre deux cyclodextrine (Figure II.8-B et -C), ou même rester à proximité de la cyclodextrine (Figure II.8-A). Il s'agit alors d'interactions d'encapsulation [72].



**FIGURE II.8:** Description schématique de trois sortes d'interactions d'encapsulation accompagnant la formation de complexe d'inclusion.

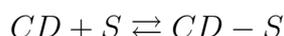
Comme déjà évoqué, la formation de complexe d'inclusion ne fait intervenir aucune liaison covalente mais uniquement des interactions faibles. Les énergies mises en jeu pour la formation des complexes d'inclusion sont de faibles amplitudes, du fait de diverses interactions (van der Waals, interactions hydrophobes, effets électroniques et facteurs stériques) [47]. La synergie de ces faibles interactions conduit à un équilibre dynamique entre le substrat (S) encapsulé et la cyclodextrine (CD). Aussi, les

constantes de dissociation des complexes « S/CD » dépendent fortement de la nature du solvant (cf.Fig.II.9). La complexation entre le substrat et la cyclodextrine est d'autant plus forte que la polarité du solvant est élevée. Dans ces conditions, l'eau est donc le solvant le plus approprié pour complexer un substrat [77].



**FIGURE II.9:** Formation du complexe « Substrat/CD » en fonction de la polarité du solvant.

En solution, le complexe étant régi par ces interactions faibles, un équilibre s'établit entre les formes dissociées et associées. Cet équilibre thermodynamique s'exprime par une constante d'association  $K_a$  (ou constante de stabilité  $K_s$ ). Dans le cas d'une cyclodextrine notée CD et d'un substrat S, on peut écrire l'équilibre suivant :



Equilibre1

La stabilité du complexe peut être exprimé par sa constante d'association  $K_a$  (ou de stabilité  $K_s$ ) ainsi que sa constante de dissociation  $K_d$  :

$$K_a = 1/K_d = [CD - S]/([CD].[S])$$

Equilibre2

où  $[CD-S]$ ,  $[CD]$  et  $[S]$  sont les concentrations respectives du complexe, de la cyclodextrine et du substrat.

La formation d'un complexe d'inclusion entre une cyclodextrine et une molécule invitée confère à ce complexe des propriétés physico-chimiques et biologiques différentes de celles de la cyclodextrine et de la molécule incluse prise séparément. Parmi les principales modifications, on peut citer [77] :

- La modification de la solubilité du soluté
- La modification des propriétés spectrales de l'hôte et de l'invité : déplacement chimique en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en spectrophotométrie UV, intensité de fluorescence, etc. . .
- La modification de la réactivité chimique : protection à l'oxydation ou à la réduction, à l'hydrolyse, à la dégradation thermique ou photochimique, etc. . .
- La diminution de la diffusion et de la volatilité

## II.5. Forces impliquées dans les complexes d'inclusion des CD's

Comprendre les interactions non covalentes est d'une grande importance en chimie supramoléculaire et biochimie. A la différence des systèmes naturels, les systèmes « hôte-invité » synthétiques peuvent être décrits et analysés, expérimentalement et théoriquement, d'une manière précise. Les cyclodextrines sont parmi les molécules hôtes les plus utilisées en chimie supramoléculaire.

Comme elles ont une cavité hydrophobique aux dimensions appropriées, elles peuvent former avec un certain nombre de molécules invitées des complexes, nommés « complexes d'inclusion ». Cette propriété a été largement utilisée en science pharmaceutique, catalyse, la séparation technologique et d'autres applications intéressantes. En plus, les complexes d'inclusion sont considérés comme le modèle idéal d'imitation des interactions « enzyme-substrat ».

Il est important de noter que la quantification des forces agissantes produites dans la reconnaissance moléculaire des CD's est fondamentalement importante pas uniquement en chimie des CD mais aussi dans toute la chimie supramoléculaire. Cela s'est traduit par la réalisation de beaucoup de travaux sur le sujet. Malheureusement et malgré le nombre considérable d'études, les forces agissantes produites durant la complexation n'ont pas encore été bien identifiées et souvent les résultats publiés sont controversés.

Les principales forces agissantes :

### II.5.1. L'énergie électrostatique (interactions électrostatiques)

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

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

Les CD's sont des molécules neutres, alors que l'interaction **ion-ion** ne peut pas avoir lieu dans le phénomène de complexation, sauf dans le cas où la CD soit substituée d'une manière appropriée [78]. En revanche, l'interaction **ion-dipôle** est souvent présente pour la raison apparente liée à la polarité de la CD. Malheureusement l'existence de cette interaction est très difficile à montrer.

Ainsi et à titre d'exemple, l'interaction ion-dipôle devrait augmenter quand la charge de l'ion augmente, ce qui permet de prédire que les anions bivalents tels que  $\text{SO}_4^{-2}$  et  $\text{NO}_3^{-2}$  sont liés plus fermement à la CD que les anions  $\text{ClO}^{-4}$  et  $\text{NO}^{-3}$ . Cependant, les complexes avec  $\text{ClO}^{-4}$  et  $\text{NO}^{-3}$  sont observés expérimentalement au contraire des complexes avec  $\text{SO}_4^{-2}$  et  $\text{NO}_3^{-2}$  qui n'ont pas été détectés [79].

En effet, une forte interaction ion-dipôle en solution aqueuse n'est pas nécessairement favorable lors d'une complexation parce que dans ces conditions, l'interaction entre les substrats et l'eau est aussi forte. Néanmoins, des complexes issus de la complexation des CD's avec des ions moléculaires de quelques espèces, ont été observés en phase gazeuse, à l'aide de la spectroscopie de masse. Apparemment, dans ces systèmes l'interaction ion-dipôle joue le rôle primordial.

### II.5.2. L'influence du moment dipolaire des CD's

Un calcul semi-empirique CNDO/2 réalisé par Chujo et al [80,81], a fourni des valeurs élevées des moments dipolaires des CD's allant de 10 à 20 D. Quelques années

plus tard, on reitérant les calculs, plusieurs autres auteurs ont trouvé que les moments dipolaires des CD's sont très susceptibles à l'environnement chimique, et même, de petites valeurs ont été obtenus.

Habituellement, le calcul des moments dipolaires, avec les méthodes *ab initio*, des cyclodextrines optimisées donnent de faibles valeurs allant de 2 à 4 D [82]. Notant que le moment dipolaire des CD's passe du côté le plus large (face secondaire) vers le côté le plus étroit (face primaire) du cône. Ce moment dipolaire devrait jouer un grand rôle dans le phénomène d'inclusion.

La contribution de cette propriété a été élucidée dans divers travaux, nous citons à titre d'exemple, l'étude réalisée par Hamai *et al*, dont laquelle l'augmentation d'acidité de quelques dérivés phénoliques tels que le 4-nitrophénol, 4-cyanophénol et le 4-bromophénol, après complexation avec l' $\alpha$ -CD, a été attribuée aux moments dipolaires des phénols qui sont toujours dirigés du groupement hydroxyle vers le substituant para [83].

Dans un autre travail développé par Chujo, la complexation d' $\alpha$ -CD avec plusieurs benzènes disubstitués comme l'acide benzoïque, l'acide para hydroxy benzoïque et le para nitro phénol, traités avec la méthode CNDO/2, a montré que la disposition des moments dipolaires dans les complexes, des molécules hôtes et invitées est anti parallèle.

L'amplitude du moment dipolaire de la molécule invitée augmente au fur et à mesure que celle de la molécule hôte (CD), mais dans la direction opposée [84]. Ainsi, les auteurs ont pu montrer que l'interaction « dipôle-dipôle » joue, à la fois, un rôle essentiel dans la stabilisation du complexe, et dans la détermination de l'orientation.

Sur la base des analyses par corrélation, Daviers *et al* [85] ont pu montrer l'importance de l'interaction dipôle-dipôle. Dans leurs études, les valeurs de la constante de Hammett  $\sigma$  ont été choisies pour déterminer les effets électroniques des substituants des composés du benzène substitués en positions 1 et 4. Ils ont trouvé que dans la forme neutre du benzène di-substitué en 1, 4, le groupement avec une grande valeur  $\sigma$ , se positionne sur le petit diamètre de la CD du fait d'une interaction favorable dipôle-

dipôle.

Ce résultat a été obtenu dans d'autres systèmes similaires, mais aussi plusieurs exceptions à cette règle ont été observées, telles que la complexation de l' $\alpha$ -CD avec les composés aromatiques substitués, les sulfides, les sulfoxydes, les sulfones et les cétones, cela est dû probablement à des empêchements stériques.

Cependant l'acide 4-nitrobenzoïque ou le 4-nitro benzaldehyde ont été trouvés qu'ils avaient des petites valeurs de constantes de binding avec la  $\beta$ -CD par rapport à l'acide benzoïque ou le benzaldehyde. En revanche la constante de binding de la  $\beta$ -CD avec le 4-nitrophénol ou le 4-nitroaniline est plus forte que celle avec l'aniline ou le phénol [86]. Evidemment, ces comportements ont été attribués à la direction du dipôle de la molécule invitée et à l'interaction **dipôle-dipôle** entre la molécule hôte et invité.

### II.5.3. Interaction de Van der Waals

Dans le domaine de complexation avec les CD's, l'interaction de Van der Waals représente soit les forces combinées d'induction et de dispersion ou seulement la force de dispersion.

La force d'induction ou l'interaction « dipôle induit – dipôle », représente l'interaction induite par un moment dipolaire d'une molécule avec un moment dipolaire permanent d'une autre molécule. Alors que la force de dispersion ou la force de London-Eisenstiz, est obtenue par la synchronisation du mouvement électronique des deux molécules. Ce fait produit un moment dipolaire induit orienté de telle manière qu'il provoque une attraction entre les deux molécules. La présence de ces deux forces dans le processus de complexation est raisonnable.

Comme le moment dipolaire des CD's est considéré relativement élevé, il n'est pas étonnant de trouver que la force d'induction est plus importante dans la complexation.

Ceci a été confirmé grâce aux études de Cassu et Rava [87], les auteurs mentionnent que la force d'induction peut être considérée comme la force motrice la plus importante lors d'une complexation avec les CD's, du fait qu'elle est toujours présente même dans

les meilleurs exemples illustratifs de la force de dispersion comme dans les cas des complexes CD obtenus avec les substrats Xénon ou Krypton [88,91]. Ainsi, pour éviter les complications nous utiliserons les termes d'interaction de Van der Waals au lieu des forces d'induction ou de dispersions dans ce qui suit.

Plusieurs auteurs ont rapporté la présence de l'interaction de Van der Waals dans les complexes des CD, mais avec des arguments peu convaincants et pas toujours corrects. A titre d'exemple, une interaction hydrophobique entre deux molécules non polaires ait lieu, généralement, avec une enthalpie positive; l'observation d'une valeur négative de l'enthalpie d'échange a été considérée comme synonyme de l'existence d'interactions de Van der Waals au lieu des interactions hydrophobiques [92,93].

Toutefois, il existe une méthode raisonnable pour démontrer la présence de ce type d'interaction. Il s'agit de l'analyse par corrélation entre la force de binding et les caractéristiques structurales des substrats. Par exemple, chaque induction ou dispersion dépend de la polarisabilité, qui est reliée à la forme moléculaire et la densité électronique et ainsi aux corrélations variables, telles que, la réfraction molaire, le volume moléculaire, la surface et le poids moléculaire. Cette corrélation entre la force de binding et les propriétés précédentes est, au minimum, indicative de l'importance des interactions de Van der Waals dans la complexation [94,95].

En effet, beaucoup d'études ont révélé la présence de ces interactions dans les cavités des CD's. Plus intéressant, quelques fois les interactions de Van der Waals ont été jugées plus forte que les interactions hydrophobiques dans le cas ou une grande partie de la molécule invitée se retrouve à l'intérieure de la cavité. En plus, le fait que les CD's peuvent former des complexes stables avec les molécules invitées dans les solvants organiques purs comme le DMF, DMSO, et même le heptane, cela démontre évidemment que les interactions de van der Waals sont essentiellement importantes [96,97].

Les méthodes de simulation moléculaire telles que la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire se sont avérées très efficaces pour montrer l'existence des interactions de Van der Waals dans le phénomène d'inclusion de plusieurs substances.

Il est important de savoir que dans les calculs, l'amplitude de l'interaction de Van der Waals est souvent estimé à la base du potentiel de Lennard-Jones. Cependant l'amplitude des interactions électrostatiques est évaluée à partir des charges atomiques.

Intéressamment, plusieurs calculs révèlent que les interactions électrostatiques possèdent une contribution négligeable dans la stabilité des complexes. Cette conclusion a été élaborée, à la fois, sur la base de la faiblesse de l'amplitude de l'interaction électrostatique calculée et sur le fait que les énergies de binding calculées à des valeurs de constantes diélectriques différentes, ont été trouvées presque les mêmes [98]. Ce résultat n'est pas difficile à comprendre car l'interaction « dipôle-dipôle » est le terme le plus important dans les interactions électrostatiques entre la CD et les substrats.

Les résultats précédents sont toujours valables, malgré que les plupart des calculs aient été effectués en phase gazeuse, et l'effet de solvation n'a pas été pris en considération.

On peut mentionner également que les interactions de Van der Waals existent aussi entre les molécules de solvant et les substrats de la CD. En effet, ce type d'échange est la raison pour laquelle l'interaction « ion-dipôle » est non significative lors d'une complexation, ce qui a été déjà mentionné. Cependant, comme la polarisabilité de l'eau est plus faible que celle des composés organiques se trouvant dans la cavité de la CD, il est sûr que les interactions de Van der Waals peuvent être plus fortes entre la CD et les substrats que celle entre l'eau et le substrat. En conséquence, les interactions de Van der Waals donneraient une contribution positive dans la stabilité des complexes. Le même effet a été démontré par la complexation des CD's avec les ions inorganiques tels que  $ClO_4^-$  et  $NO_3^-$ . Apparemment, l'interaction hydrophobique ne peut donner de contribution dans ces systèmes. Comme l'interaction « ion-dipôle » peut être forte entre l'eau et les ions que celle entre la CD et les ions, l'unique force motrice possible dans la formation du complexe est l'interaction de Van der Waals [99].

## II.5.4. L'interaction hydrophobique

Le rôle de l'interaction hydrophobique dans le domaine de complexation est un problème controversé. Cela n'est pas étrange, car le sujet de l'interaction hydrophobique est aussi controversé [100,101].

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

Dans les études expérimentales, l'association de molécules non polaires dans l'eau est souvent trouvée avec un échange d'enthalpie positive et échange d'entropie positive. Ceci a été longtemps pris comme une signature expérimentale de l'interaction hydrophobique. En conséquence des échanges d'enthalpie et d'entropie négatives, dans les complexes de CD, semble indiqué que l'interaction hydrophobique n'est pas une force motrice importante dans la reconnaissance moléculaire.

La conclusion précédente est gênante dans une certaine mesure. Comme l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine est fortement non polaire, il est dur de comprendre pourquoi l'interaction hydrophobique ne contribue pas d'une manière significative dans la complexation. L'observation expérimentale est parfois, suspectée de ne pas être suffisamment représentative, probablement à cause des propriétés hydrophobiques faibles des molécules invitées. Ainsi, l'étude du complexe  $\alpha$ -CD/adamantanecarboxylate a donné une valeur d'entropie positive, ce résultat est censée régler le problème [102]. Malheureusement, la reinvestigation du système a montré que l'échange d'entropie est encore négatif [103].

En effet, ce problème peut être réglé, si on note qu'ils existent plusieurs interactions autres que l'interaction hydrophobique, sont impliquées dans le processus de complexation. Comme l'interaction est de nature attractive et elle tend à limiter la liberté conformationnelle du complexe, il est, donc, possible que les enthalpies et entropies totales de la complexation soit tous deux négatives malgré la présence de l'interaction hydrophobique. Cependant, les valeurs négatives des enthalpies et entropies ne

sont pas synonyme d'une forte interaction de Van der Waals par rapport à l'interaction hydrophobique, parce que les interactions telles que les fortes énergies d'exclusion de molécules d'eau de la cavité contribuent aussi d'une manière négative dans les enthalpies et entropies de la complexation. Néanmoins, la seule source possible de l'entropie positive est l'interaction hydrophobique [104–106].

En conséquence, il semble valable de prétendre l'importance de l'interaction hydrophobique si l'entropie d'échange total de la complexation est effectivement positive.

La présence des interactions hydrophobiques n'est pas uniquement basée sur le critère thermodynamique, il existe plusieurs autres méthodes servant à montrer l'implication de ces types d'interactions. L'évidence la plus contraignante en faveur de la présence de l'interaction hydrophobique, est l'observation répétée que la partie non polaire des molécules invitées est souvent enfoncée à l'intérieure de la cavité. Cette caractéristique structurale conforme avec le fait que les complexes CD peuvent nettement affecter l'équilibre tautomérique de la molécule invitée avec une complexation préférentielle avec le tautomère le moins polaire [107].

L'implication des interactions hydrophobiques peut être montrée par des analyses de corrélation. En générale l'augmentation de l'hydrophobicité des substituants de la molécule invitée augmente la complexation avec les CD's [108]. Quelques fois, la corrélation entre la force de « binding » et le nombre des atomes de carbone d'une série homologues de substrats sont aussi pris comme évidence d'une interaction hydrophobique. Ainsi, un incrément d'environ 3.0 kJ/mol dans l'énergie libre standard lors d'une complexation est observé pour chaque groupe méthylène [109].

### II.5.5. La liaison d'hydrogène

La liaison hydrogène résulte de l'interaction électrostatique entre un atome d'hydrogène (H), lié par covalence à un autre atome électronégatif (O, N, S) (donneur) et un deuxième atome électronégatif possédant une paire d'électrons non partagés (accepteur) ( $-O-H \cdots O = C$ ). L'énergie de la liaison hydrogène est environ dix fois supérieure à celle de la force de Van der Waals. La liaison hydrogène joue un rôle considérable

dans la stabilisation des édifices protéiques et des acides nucléiques, dans les échanges de protons et elle est à l'origine des particularités de la molécule d'eau. Les liaisons hydrogène sont souvent intermoléculaires. Elles peuvent être intramoléculaires si la nature des atomes et la géométrie de la molécule le permettent.

Dans la chimie de la CD, l'importance de la liaison hydrogène a été bien établie dans la complexation en phase solide. Un nombre de structures cristallines des complexes CD ont montré clairement la présence des liaisons hydrogène entre les substrats et les hydroxyles de la CD. Les études computationnelles ont montré aussi l'avantage énergétique dans l'adoption d'une conformation à liaison hydrogène dans le complexe. Souvent, la liaison hydrogène hôte-invitée concerne uniquement les hydroxyles primaires O(6)-H de la CD parce qu'ils sont flexibles et peuvent tourner autour de la liaison C(5)-C(6) au contraire des atomes secondaires O(2) et O(3) qui sont rigides à cause de la géométrie des unités glycosidiques. Cependant, il a été mentionné que quelques fois il y a aussi des interactions C-H...O [110], C-H...N [111], C-H... $\pi$  [112] entre le mur de la cavité de la CD et les molécules invitées, cette énergie a été estimée avec des calculs *ab initio* (de 0.7 à 1.1 kcal/mol). Bien que la valeur soit très inférieure de la valeur de la liaison hydrogène conventionnelle, elle est sensiblement au dessus des énergies de contact de Van der Waals [113].

En revanche, le rôle de la liaison hydrogène dans la complexation en solution est encore controversé. Apparemment, la raison primaire de ce problème est que l'eau concourt avec les CD pour former des liaisons hydrogène avec les molécules invitées. Les calculs de dynamique moléculaire réalisés sur les complexes  $\alpha$ -CD/acide parahydroxybenzoïque et l' $\alpha$ -CD/parachlorophenol en milieu aqueux, indiquent clairement que les liaisons hydrogène sont rarement formées entre le substrat et la CD [114]. Ainsi, ils ont conclu que la liaison hydrogène joue un rôle mineur dans la complexation. En outre, dans l'étude du complexe solide  $\alpha$ -CD/4-fluorophenol, le groupement hydroxyle du substrat est totalement enfoncé à l'intérieur de la cavité du CD, alors qu'en solution aqueuse, il est localisé à l'extérieur, ce qui indique la formation de liaisons hydrogène avec les molécules d'eau. Ce comportement est reproduit dans des études

semi empiriques [115,116].

Néanmoins, des exemples de la présence de liaisons d'hydrogène dans la complexation avec les CD's en solution aqueuse, sont montrés par quelques auteurs. A titre d'exemple, le complexe  $\gamma$ -CD/ acide pamoïque présente des valeurs élevées de la constante de « binding », provenant de l'établissement d'une liaison d'hydrogène entre le carboxylate du substrat et un groupement OH secondaire de la CD [117]. De même, en 1992 Hamai étudiait la complexation du heptakis (2, 3, 6-tri-O-méthyl)- $\beta$ -CD (TM- $\beta$ -CD) avec le para et meta-chlorophenol dans les solvants organiques tel que le cyclohexane avec une variété de méthodes spectroscopiques, et il a conclu que le OH phénolique est lié aux autres oxygènes de la molécule hôte.

Récemment, Chen et al étudiant la dépendance du pH de la complexation du 3-hydroxynaphtalène-2-acide carboxylique avec la  $\beta$ -CD. Ils ont trouvé qu'avec l'augmentation du pH (pH <11), la constante de binding qui décroît probablement à cause de la déprotonation du substrat est plus hydrophilique. Cependant, à pH >11 la constante de binding augmente avec l'augmentation du pH. Ce comportement est dû à la formation d'une liaison d'hydrogène entre le groupement OH secondaire déprotonée de la CD et l'hydroxyle du substrat dans le domaine du pH. Intéressamment, après la perméthylisation de la  $\beta$ -CD en TM $\beta$ -CD, la constante de « binding » à pH >11, change légèrement avec l'augmentation des valeurs de pH, semblablement à cause du complexe TM $\beta$ -CD qui ne peut pas être déprotonée dans les mêmes conditions [118]. Ainsi, il a été conclu que la liaison d'hydrogène joue un rôle important dans la complexation.

### II.5.6. Relaxation de la contrainte conformationnelle

Les calculs ont montré que la géométrie de la molécule de la CD dans son état solide ne correspond pas à son niveau d'énergie minimum de l'état gazeux et vraisemblablement en solution aussi [119]. Ce résultat est conforme avec le fait que la conformation des CD's dans l'état solide sont souvent moins symétrique que celles en solution [120]. Probablement, l'emballage cristallin et la présence de molécules d'eau dans

l'état solide mène à cette disposition.

En 1970, on a supposé que la déformation de la conformation symétrique de la molécule de CD dans l'état solide constitue un stock d'énergie, d'où la relaxation durant la complexation ce qui permet de la considérer comme force motrice dans le processus [121, 122]. Malheureusement, ce point de vue a été critiqué plus tard.

En effet, le postulat précédent n'est pas approprié dans le cas d'une complexation en solution. Bien qu'il soit probablement vrai que la CD dans l'état solide possède une énergie conformationnelle élevée que celle en solution, la thermodynamique de la complexation en solution n'implique pas l'énergie de l'état solide de la CD. Ainsi, la relaxation de la contrainte conformationnelle n'est pas une force motrice de la complexation en solution.

Cependant, l'idée d'un ajustement induit durant le processus de complexation dérivé du postulat précédent, est en principe correcte [123, 124]. Comme il a été montré par des auteurs, les molécules de CD subissent un changement conformationnelle significative durant la formation du complexe dont le rôle primaire dans la complexation est apparemment d'optimiser des possibilités pour d'autres modes d'interactions. Néanmoins, il a été montré que le mécanisme de l'ajustement-induit est un comportement expérimental, et n'est pas une force motrice dans la CD complexation.

### **II.5.7. L'exclusion des molécules d'eau de la cavité des cyclo-dextrines**

Comme les cavités des CD sont non polaires, les molécules d'eau à l'intérieure des cavités devraient manquer du complément énergétique dû aux liaisons d'hydrogène stabilisantes disponibles à l'extérieure, dans le volume de la solution aqueuse [125]. De ce fait, les molécules d'eau dans les cavités de la CD ont un niveau d'énergie élevé que ceux de la solution aqueuse. Durant la formation des complexes d'inclusions, les molécules d'eau sont renvoyées de la cavité vers l'extérieure. Cela a permis de la postuler comme une force motrice menant à la formation des complexes.

Cependant, quelques auteurs ont été en désaccord avec le postulat précédent. S'appuyant sur le fait que les molécules d'eau à l'intérieure de la cavité possèdent une énergie élevée, c'est-à-dire, elles sont riches en enthalpies, elles devraient, donc, avoir plus de liberté conformationnelle que les molécules d'eau en solution en raison du manque de liaisons d'hydrogène [126, 127].

Ainsi, malgré l'exclusion de molécules d'eau de la cavité, celle-ci est accompagnée d'une enthalpie d'échange négative, en revanche, l'énergie libre d'échange du processus n'est pas nécessairement négative. Comme il a été montré précédemment, la réorganisation des molécules de solvants est un processus de compensation enthalpie-entropie sans contribution d'énergie libre. En conclusion, l'exclusion de molécules d'eau de la cavité n'est pas une force motrice de la complexation.

### **II.5.8. L'interaction par transfert de charge**

L'interaction par transfert de charge est au fait un type d'interaction de Van der Waals [128, 129] Comme dans le champ de la chimie de la CD l'interaction de Van der Waals est expliquée comme la combinaison des forces d'inductions et de dispersions, il apparait nécessaire de discuter le rôle de l'interaction de transfert de charge séparément. Comme il est connu, différemment la force d'induction dans la quelle la distribution électronique de la molécule impliquée dans l'interaction est tordue dans la molécule elle-même. Dans l'interaction par transfert de charge, les électrons se retrouvant sur l'orbitale occupée de plus haute énergie d'une molécule sont transférés sur l'orbitale inoccupée de plus basse énergie de l'autre molécule.

Dans la chimie de CD, l'interaction par transfert de charge a été observée entre le groupe substitué de la CD et les molécules invitées, ou directement entre le squelette de la CD et le substrat. Cependant, l'implication de l'interaction par transfert de charge comme une force motrice dans la complexation n'a été mentionné que récemment dans l'étude de Liu et al. Ainsi, le complexe  $\alpha$ -CD/4-nitrophenolate est beaucoup plus stable que le  $\alpha$ -CD/4-nitrophenol. Cette stabilité ne peut être expliquée sur la base de considérations hydrophobiques ou les interactions électrostatiques. Bien que

Connors ait expliqué le comportement précédent d'une façon phénoménologique telle que la densité électronique de l'accepteur (substrat) est plus grande dans le complexe  $\alpha$ -CD/4-nitrophenolate [130]. Les calculs de Liu montrent que la forte interaction dans  $\alpha$ -CD/4-nitrophenolate est due probablement dans le fait que  $\alpha$ -CD/4-nitrophenolate est un meilleur groupe donneur que le  $\alpha$ -CD/4-nitrophenol. Ainsi, l'interaction par transfert de charge est influente dans la complexation.

## **Résultats et Discussions**

# Chapitre **III**

## Calculs, Résultats et Discussions

<i>III.1. Introduction</i> . . . . .	62
<i>III.2. La procédure d'inclusion</i> . . . . .	62
<i>III.3. Analyse des résultats</i> . . . . .	65
<i>III.4. Résultats et discussions</i> . . . . .	67
<i>III.4.1. La minimisation de l'énergie</i> . . . . .	67
<i>III.4.1.1 Calculs semi-empiriques</i> . . . . .	67
<i>III.4.1.2 Calcul ONIOM</i> . . . . .	68
<i>III.4.1.3 Calcul DFT</i> . . . . .	69
<i>III.4.1.4 Les énergies de déformation</i> . . . . .	70
<i>III.4.2. Moment dipolaire</i> . . . . .	70
<i>III.4.3. Paramètres HOMO-LUMO</i> . . . . .	71
<i>III.4.4. Paramètres thermodynamiques</i> . . . . .	73
<i>III.4.5. Transfer de charge</i> . . . . .	75
<i>III.4.6. Structure géométrique</i> . . . . .	76
<i>III.4.7. Analyse spectrale UV</i> . . . . .	80
<i>III.4.8. Analyse NBO</i> . . . . .	81

### III.1. Introduction

La  $\beta$ -cyclodextrine est une molécule hôte appelée aussi molécule cage. Par sa structure et le caractère légèrement plus lipophile de sa cavité par rapport à l'extérieur plus hydrophile, la  $\beta$ -CD est capable de former des complexes d'inclusion avec des molécules ou des parties de molécules appelées molécules invitées [131]. La cavité apolaire de la  $\beta$ -CD est occupée par des molécules d'eau, ce qui la rend énergétiquement défavorable (interactions polaire – apolaire). Ces molécules d'eau peuvent donc être facilement substituées par une molécule invitée appropriée, moins polaire que l'eau.

Le Carvacrol (CAR) (5-isopropyl-2-méthylphénol) est un monoterpène qui constitue des huiles essentielles de l'origan, du thym ou de la marjolaine [57]. Il a des effets biologiques très importants comme un agent antimicrobien et antioxydant. Récemment Emerson H. Santos et coworkers [57] ont étudié expérimentalement le complexe d'inclusion CAR/ $\beta$ -CD à l'aide de deux méthodes telles que le pétrissage (kneading) et la lyophilisation (freeze-drying). Les résultats obtenus montrent que la complexation entre la  $\beta$ -CD et le CAR est une réaction exothermique mais sa géométrie n'a pas été illustrée, l'objectif principal de ce travail est de déterminer le meilleur arrangement du CAR dans la  $\beta$ -CD.

Nous proposons donc, d'envisager une étude théorique du complexe CAR/ $\beta$ -CD en utilisant un ensemble de méthodes de calculs computationnels spécifiquement pour déterminer sa structure géométrique optimale et la nature des interactions intermoléculaires entre les molécules hôte et invitée. Ces méthodes sont également utilisées pour décrire les changements subis par le CAR suite de la complexation, ainsi que quelques propriétés électroniques et thermodynamiques.

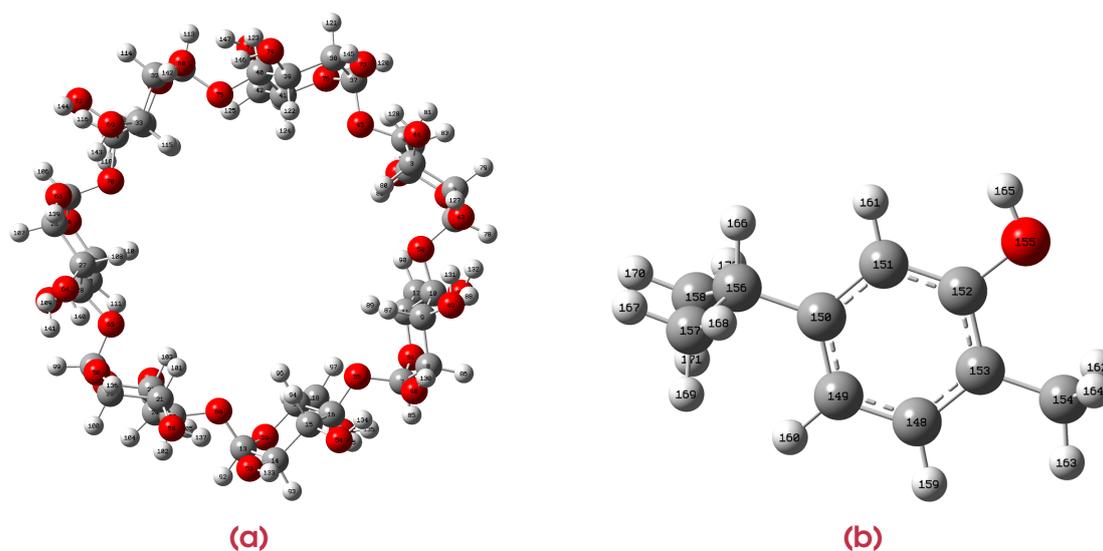
### III.2. La procédure d'inclusion

La publication récente de Liu « cyclodextrin quantum chemistry » [132] rapporte la méthode la plus efficace dans la mise en œuvre d'une procédure, de formation d'une manière théorique, d'un complexe d'inclusion. La première étape consiste à choisir les

modes d'introduction de la molécule invitée à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine.

Divers facteurs contribuent au choix du mode d'introduction, on peut citer : la symétrie de la molécule invitée, sa taille, la présence des cycles hydrophobes, groupements polaires et surtout l'intuition du chimiste.

La deuxième étape est de construire la structure du CAR en utilisant l'interface graphique du logiciel Hyperchem 7.5 (package de modélisation moléculaire) [133]. Le programme assigne des données standards à la structure dessinée (angle, longueur, . . .) et la transforme en une molécule à trois dimensions, tandis que la structure de la  $\beta$ -Cyclodextrine a été extraite du logiciel Chem-Office 3D ultra (version10, Cambridge Software) [134] en se basant sur les différentes données cristallographiques fournies par les auteurs. La  $\beta$ -Cyclodextrine (cf.Fig. III.1a) et Le CAR (cf.Fig.III.1b) ont été optimisés avec la méthode semi empirique PM3. Cette méthode a été considéré comme un outil puissant dans l'étude conformationnelle des complexes et a la haute efficacité des calculs computationnels des systèmes de CD [135–137], pour cela elle a été choisi dans notre travail pour localiser le minimum globale du processus d'inclusion du CAR et la  $\beta$ -CD.



**FIGURE III.1:** Structures géométriques de la  $\beta$ -CD (a) et de CAR (b) optimisées par la méthode PM3

La modélisation a été réalisée par Docking de la structure optimisée de la molécule invitée dans la cavité de la  $\beta$ -CD. Les atomes d'oxygène glucosidiques de la  $\beta$ -cyclodextrine sont placés sur le plan XY et leur centre a été défini comme le centre du système de coordination puis l'invité a été placé sur l'axe Z.

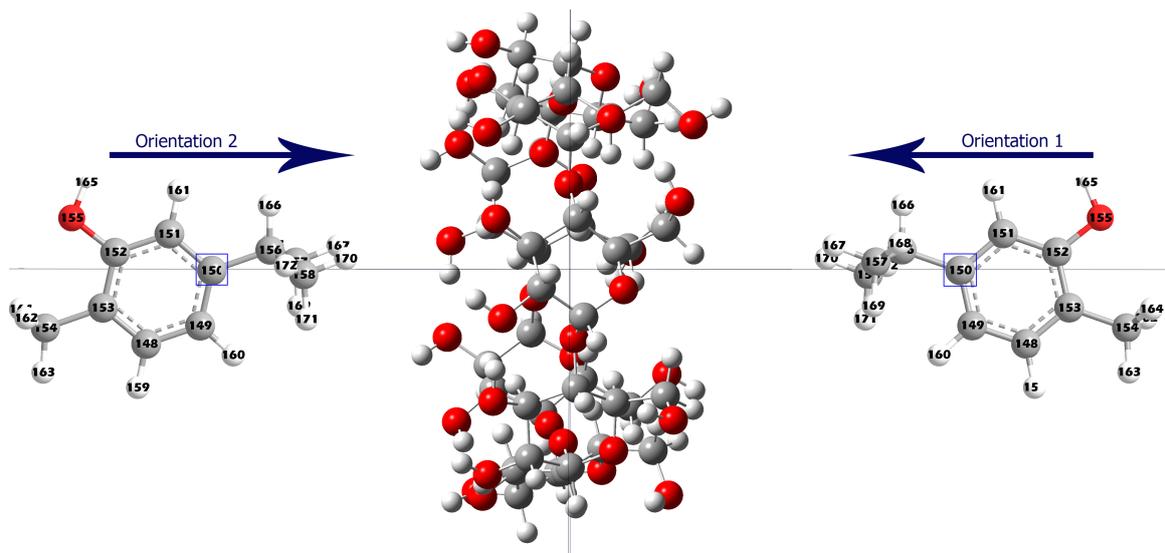
La molécule de la  $\beta$ -cyclodextrine a été maintenue dans une position fixe tandis que la molécule invitée approche de cavité de la  $\beta$ -CD le long de l'axe Z.

L'inclusion a été imitée en déplaçant la molécule invitée à partir de 8Å au -8Å par paliers de 1Å. Afin de trouver une structure encore plus stable du complexe, nous faisons tourner la molécule invitée pour trouver l'angle optimale à chaque étape, par balayage  $\theta$  tournant autour de l'axe Z, à intervalle de 30° à partir de 0° à 360°.

Pour chaque étape, la géométrie du complexe a été entièrement optimisée par la méthode semiempirique PM3.

Pour obtenir des résultats biologiques plus précis il faut prendre compte des effets du solvant, pour cela on utilise le modèle PCM et l'eau comme solvant.

Deux orientations ont été prises en compte : l'orientation dans laquelle le CAR pointe vers les hydroxyles primaires de la  $\beta$ -CD est appelée "orientation 1", l'autre, dans laquelle l'invité pointe vers les hydroxyles secondaires de la  $\beta$ -CD est appelée "orientation 2" (cf.Fig.III.2).



**FIGURE III.2:** *Système de coordonnées utilisé pour définir le processus d'inclusion pour l'orientation 1 et 2.*

### III.3. Analyse des résultats

Pour quantifier l'interaction entre l'hôte et l'invité, nous avons évalué l'énergie de complexation ( $\Delta E$ ) en utilisant l'équation (III.1) :

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

Où ;  $E_{\text{Complexe}}$ ,  $E_{\beta\text{-CD libre}}$  et  $E_{\text{carvacrol libre}}$  représentent respectivement, l'énergie totale du complexe, l'énergie de la  $\beta$ -CD libre et de la CAR libre optimisées.

L'énergie de déformation pour chaque composant (la molécule hôte ou la molécule invitée) tout au long de la formation du complexe, est définie comme la différence entre l'énergie du composant totalement optimisé par rapport à son énergie dans le complexe (Eq.III.2) [138].

$$E_{\text{DEF}}(\text{Composant}) = E(\text{Composant})_{\text{opt}}^{\text{sp}} - E(\text{Composant})_{\text{opt}} \quad (\text{III.2})$$

Avec  $E(\text{Composant})_{\text{opt}}^{\text{sp}}$ ,  $E(\text{Composant})_{\text{opt}}$  représentent respectivement l'énergie single point (point fixe) du composant pris à partir du complexe optimisé et l'énergie du composant libre.

Pour une compréhension plus approfondie de la reconnaissance moléculaire, les deux structures les plus stables optimisées par la méthode PM3 pour les complexes

CAR/ $\beta$ -CD ont été également optimisées en utilisant une approche hybride développée par Morokuma et ses collègues [139], appelée ONIOM "Our own N-layer Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics". Dans la terminologie de Morokuma et collègues [139,140], le système complet est appelé «réel» et traité avec un faible niveau de la théorie. La couche interne est appelé «modèle» et traité à la fois avec le niveau haut et bas de la théorie. L'énergie ONIOM2 est décrite comme l'équation.III.3) [139] :

$$E^{ONIOM} = E(\text{haut,modèle}) + E(\text{bas,réel}) - E(\text{bas,modèle}) \quad (\text{III.3})$$

Où  $E(\text{haut,modèle})$  est l'énergie de la couche interne (CAR) au niveau de théorie élevé,  $E(\text{bas,réel})$  est l'énergie du système réel au bas niveau de théorie (le complexe) et  $E(\text{bas,modèle})$  est l'énergie du modèle (CAR) au bas niveau de théorie, la  $\beta$ -CD représente la couche externe.

De plus, pour améliorer la précision des résultats théoriques obtenus par la méthode hybride ONIOM2, les structures géométriques ont été entièrement optimisées à un niveau de calcul plus élevé telle que la DFT. La fonctionnalité B3LYP [141–146] a été employée car c'est la densité fonctionnelle la plus utilisée et la plus populaire.

En plus de la fonctionnelle mentionnées ci-dessus, nous avons également utilisé la densité M05-2x du Minnesota fonctionnelle, un membre de la famille M05 de la densité fonctionnelle développé par Zhao, Truhlar et Schultz, qui a donné de bons résultats [147,148].

Enfin, des calculs NBO ont été effectués pour quantifier les interactions intermoléculaires, en particulier l'établissement de liaisons hydrogène entre les molécules  $\beta$ -CD et CAR via la détermination de l'énergie de stabilisation  $E^{(2)}$ .

Toute les calculs ont été réalisé avec GAUSSIAN 09W [150].

## III.4. Résultats et discussions

### III.4.1. La minimisation de l'énergie

Dans notre étude, nous avons considéré uniquement les complexes d'inclusion de stoechiométrie 1 : 1 formés entre une molécule de la  $\beta$ -CD et une molécule de CAR.

#### III.4.1.1 Calculs semi-empiriques

Les calculs semi-empiriques effectués par la méthode PM3 et les variations de l'énergie de complexation dans le processus d'inclusion de  $\beta$ -CD et de CAR à différentes distances sont montrées dans la Figure (III.3a) et à différents angles  $\theta$  sont représentés sur la Figure (III.3b). Le minimum énergétique de l'orientation 1 est localisé à  $-3\text{\AA}$  et  $30^\circ$ , tandis que dans l'orientation 2 il est localisé à  $2\text{\AA}$  et  $210^\circ$ .

Toutes les énergies obtenues sont négatives, ce qui démontre que le processus d'inclusion du complexe CAR/ $\beta$ -CD est thermodynamiquement favorable.

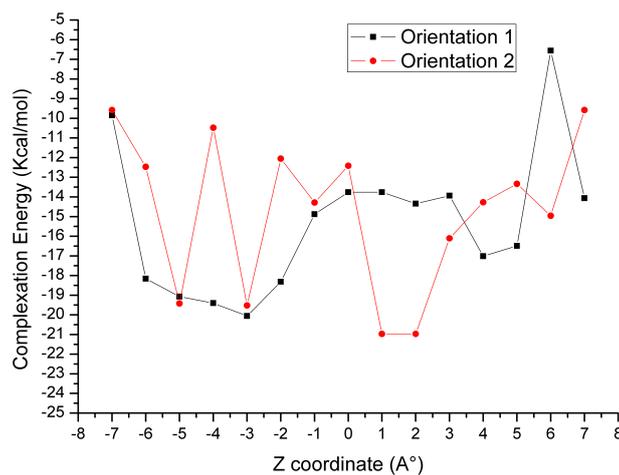
Les énergies calculées par la méthode semi-empirique PM3 pour les structures les plus stables dans le vide et en solution aqueuse sont mentionnées dans le tableau (III.1).

**TABLE III.1:** Différentes énergies du complexe CAR/ $\beta$ -CD dans le vide et dans l'eau calculées par la méthode PM3.

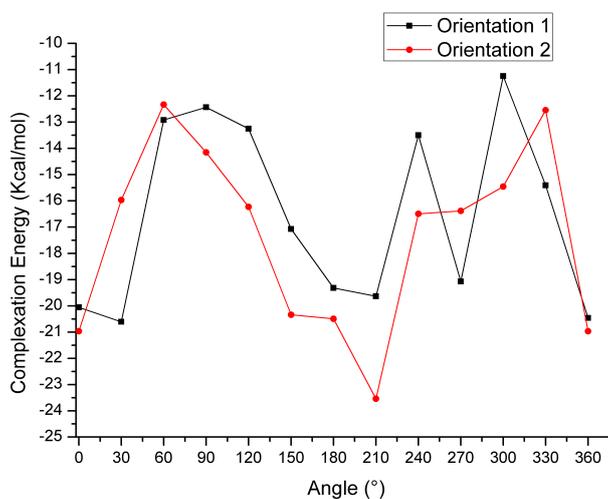
	Dans le Vide		Dans l'Eau	
	Orientation 1	Orientation 2	Orientation 1	Orientation 2
<b>PM3</b>				
$\Delta E_{\text{complexation}}$ (Kcal/mol)	-20.60	-23.53	-25.12	-23.09
$E_{DEF}(\beta\text{CD})$ (Kcal/mol)	1.46	1.10	1.33	3.58
$E_{DEF}(\text{CAR})$ (Kcal/mol)	0.40	0.37	0.59	0.41

Dans le vide; nous avons trouvé que l'orientation 2 présentait l'énergie de complexation la plus élevée, alors que l'orientation 1 présentait l'énergie de complexation la plus faible; Cependant les énergies de complexation diffèrent de 2,93 kcal /mol.

Ces résultats sont en contraste avec l'énergie de complexation dans l'eau qui est en faveur de l'orientation 1 avec un gap énergétique de 2,03 kcal /mol. Cette diffé-



(a)



(b)

**FIGURE III.3:** Les énergies de complexation du complexe d'inclusion de CAR/ $\beta$ -CD à différents Positions (a) et angles (b), calculs par la méthode PM3.

rence est plus faible par rapport à la différence entre les deux orientations du complexe  $\beta$ -CD/CAR dans le vide. Alors les effets de solvation conduisent à l'inversion de l'orientation de complexation de la solution au vide.

### III.4.1.2 Calcul ONIOM

Dans cette approche notre complexe d'inclusion est réparti en deux régions distinctes. Comparée à la molécule invitée, la  $\beta$ -Cyclodextrine comprend un nombre important d'atomes, elle joue le rôle d'environnement dans le complexe d'inclusion, elle peut donc être traitée avec un calcul quantique QM de bas niveau telle que la méthode Hartree-Fock (HF).

En revanche la partie de taille moins importante (Carvacrol) sera l'objet d'un calcul de haut niveau, avec la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant des bases différentes auxquelles des orbitales de polarisation leurs en étaient associées. Les résultats obtenus pour tous ces calculs énergétiques sont regroupés dans le tableau (III.2). Il est intéressant de noter que les résultats indiquent que l'orientation 1 est nettement plus favorable que l'orientation 2 dans le vide et dans l'eau. On remarque que l'énergie de complexation est aussi en faveur de l'orientation 1 avec un écart énergétique entre les deux orientations de 8,05 kcal/mol dans le vide et de 3,73 kcal/mol dans l'eau ce qui est une seconde confirmation de sa meilleure stabilité selon l'étude PM3 dans l'eau.

**TABLE III.2:** *Energies relatives calculées selon la méthode ONIOM2 pour les complexes  $\beta$ -CD/CAR dans le vide et dans l'eau.*

	Dans le Vide		Dans l'Eau	
	Orientation 1	Orientation 2	Orientation 1	Orientation 2
<b>ONIOM2</b>				
<b>(B3LYP/6-31G(d) :HF/3-21G*)</b>				
$\Delta E_{complexation}$ (Kcal/mol)	-20.92	-12.87	-13.45	-9.72
$E_{DEF}(\beta CD)$ (Kcal/mol)	2.10	1.38	1.31	2.54
$E_{DEF}(CAR)$ (Kcal/mol)	0.78	1.01	0.64	0.67

### III.4.1.3 Calcul DFT

Pour valider l'énergie de complexation observée par la méthode ONIOM2 et pour accéder aux performances de diverses fonctions de DFT, nous avons optimisées les géométries des minimums dans les deux orientations obtenus par la méthode ONIOM2 Par les fonctions B3LYP/6-31G(d) et M05-2x/6-31G(d).

Les énergies de complexation calculées pour les complexes d'inclusion sont fournies dans le tableau (III.3). Par toutes les méthodes, l'énergie de complexation calculée pour l'orientation 1 dans le vide et dans l'eau est fortement favorable. La différence d'énergie dans le vide et dans l'eau est respectivement 5,55 et 3,66 kcal/mole pour B3LYP/6-31G(d), 6,95 et 7,4 kcal/mol pour M05-2x/6-31G (d). La différence d'énergie

**TABLE III.3:** Différentes énergies du complexe CAR/ $\beta$ -CD dans le vide et dans l'eau calculées par les méthode *b3lyp/6-31G(d)* et *M05-2X 6-31G(d)*

	Dans le Vide		Dans l'Eau	
	Orientation 1	Orientation 2	Orientation 1	Orientation 2
<b>B3LYP/6-31G(d)</b>				
$\Delta E_{complexation}$ (Kcal/mol)	-11.62	-6.07	-7.91	-4.25
$E_{DEF}(\beta\text{CD})$ (Kcal/mol)	0.98	1.02	0.77	1.23
$E_{DEF}(\text{CAR})$ (Kcal/mol)	0.53	0.33	0.35	0.28
<b>M05-2X/6-31G(d)</b>				
$\Delta E_{complexation}$ (Kcal/mol)	-25.13	-18.18	-22.61	-15.21
$E_{DEF}(\beta\text{CD})$ (Kcal/mol)	1.59	1.39	1.16	1.90
$E_{DEF}(\text{CAR})$ (Kcal/mol)	0.64	0.36	0.40	0.32

relative des complexes optimisés a le même ordre de grandeur que celle obtenue par la méthode ONIOM2. Ainsi, nous pouvons conclure que les calculs DFT confirment les résultats de calcul par la méthode ONIOM2.

#### III.4.1.4 Les énergies de déformation

La déformation des molécules hôte et invité est un facteur important impliquant la stabilité des complexes d'inclusion avec les cyclodextrines. Les résultats des énergies de déformation calculées par les différentes méthodes dans le vide et dans l'eau sont donnés dans les tableaux III.1, III.2 et III.3. Nous constatons que déformation de la molécule de la  $\beta$ -CD est supérieure à celle de la molécule du CAR dans les orientations 1 et 2 dans le vide et dans l'eau, cela explique sa disponibilité d'adapter une conformation plus flexible pour inclure la molécule invitée en exerçant des interactions mutuelles.

#### III.4.2. Moment dipolaire

Les moments dipolaires des complexes d'inclusion  $\beta$ -CD/CAR avec B3LYP/6-31G(d) et M05-2x/6-31G (d) dans le vide et dans l'eau sont mentionnés dans le tableau III.4.

**TABLE III.4:** Le moment dipolaire de complexe  $\beta$ -CD/CAR dans le vide et dans l'eau calculé par les méthode *b3lyp/6-31G(d)* et *M05-2X 6-31G(d)*

	Dans le Vide		Dans l'Eau	
	Orientation 1	Orientation 2	Orientation 1	Orientation 2
<b>B3LYP/6-31G(d)</b>				
$\mu$ (Debye)	7.55	5.24	10.20	6.74
<b>M05-2X/6-31G(d)</b>				
$\mu$ (Debye)	7.40	5.64	10.47	7.00

On remarque que :

**Dans le vide :** le moment dipolaire pour l'orientation 2 est moins de 2.31D et 1.76D que l'orientation 1 calculé par les méthodes B3LYP/6-31G(d) et M05-2X/ 6-31(d) respectivement.

**Dans l'eau :** le moment dipolaire pour l'orientation 2 est moins de 3.46 D et 3.47D que l'orientation 1 calculé par les méthodes B3LYP/6-31G(d) et M05-2X/ 6-31G(d) respectivement.

Les résultats obtenus montrent clairement que le complexe d'inclusion de l'orientation 1 est plus polaire que le complexe de l'orientation 2.

### III.4.3. Paramètres HOMO-LUMO

D'après la théorie des orbitales frontières, le transfert de charge peut avoir lieu principalement par le passage des électrons de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) du nucléophile vers la plus basse vacante (LUMO) de l'électrophile.

Les résultats des énergies HOMO et LUMO obtenus par PM3, B3LYP/6-31G(d) et M05-2x/6-31G(d) dans le vide et dans l'eau des complexes sont résumés dans le tableau (III.5). Les HOMO représentent la capacité à donner de l'électron et le LUMO comme accepteur d'électrons représente la capacité d'obtenir un électron. Les termes les plus importants dans ce type d'interaction sont apportés par le transfert de charge partielle entre l'HOMO d'un composant et le LUMO d'un autre.

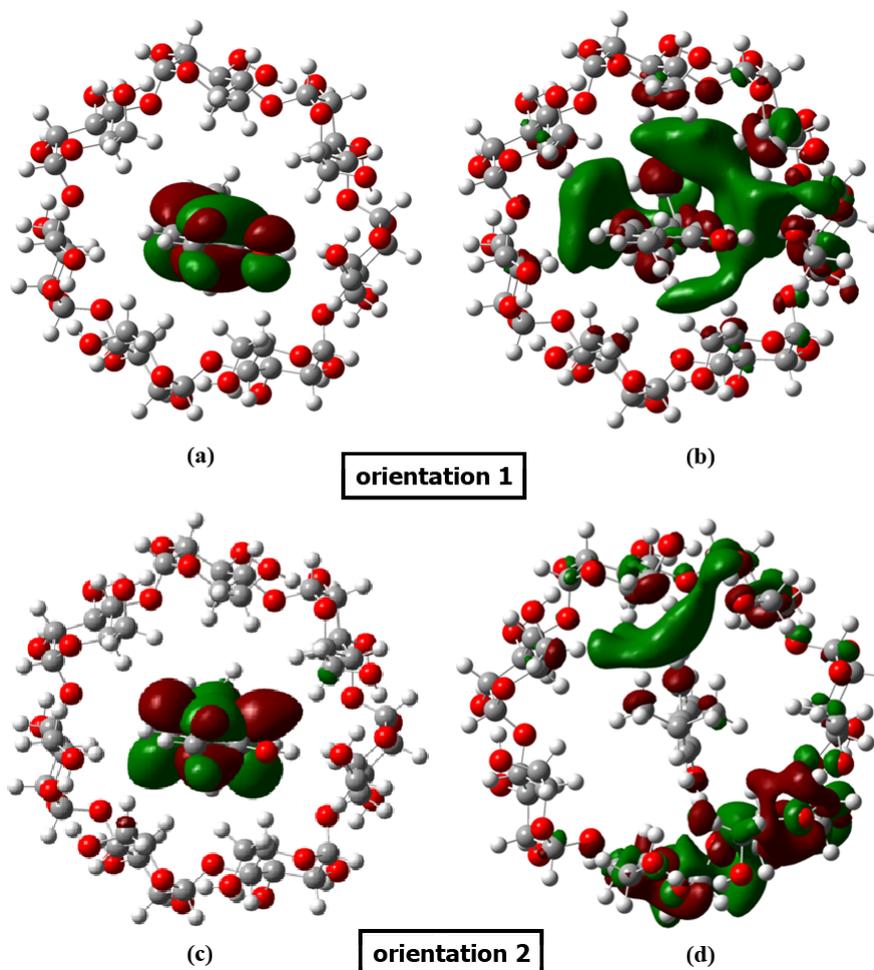
L'écart  $\Delta(E_{HOMO} - E_{LUMO})$  est une importante échelle de stabilité [151] et les

**TABLE III.5: Énergies HOMO-LUMO pour le complexe  $\beta$ -CD/CAR dans le vide et dans l'eau.**

	Dans le Vide		Dans l'Eau	
	Orientation 1	Orientation 2	Orientation 1	Orientation 2
<b>PM3</b>				
HOMO (eV)	-9.02	-9.02	-9.16	-9.19
LUMO (eV)	0.18	0.21	0.04	0.03
$\Delta$ (HOMO-LUMO) (eV)	-9.20	-9.23	-9.20	-9.22
<b>B3LYP/6-31G(d)</b>				
HOMO (eV)	-5.71	-5.95	-5.77	-5.92
LUMO (eV)	0.02	-0.13	0.02	-0.07
$\Delta$ (HOMO-LUMO) (eV)	-5.73	-5.82	-5.79	-5.85
<b>M05-2X/6-31G(d)</b>				
HOMO (eV)	-7.30	-7.61	-7,34	-7.44
LUMO (eV)	0.88	0.66	0.92	0.89
$\Delta$ (HOMO-LUMO) (eV)	-8,18	-8,27	-8,26	-8.33

valeurs chimiques élevées  $\Delta(E_{HOMO} - E_{LUMO})$  tendent à avoir une stabilité plus élevée. Le  $\Delta(E_{HOMO} - E_{LUMO})$  de l'orientation 1 (sous vide et dans l'eau) est supérieur à celui de l'orientation 2. Ces résultats concordent bien avec les résultats de l'énergie de complexation. Les orbitales frontières de  $\beta$ -CD/CAR dans l'eau obtenue par B3LYP/6-31G(d) sont représentés sur la Figure (III.4).

On voit dans la figure (III.4) que ces résultats indiquent que l'orbitale HOMO est localisée sur la CAR et que l'orbitale LUMO est localisée sur les molécules hôte et invité, ce qui signifie que des interactions mutuelles sont établies entre le CAR et la  $\beta$ -CD.



**FIGURE III.4:** Orbitales frontières HOMO-LUMO de  $\beta$ -CD/CAR dans l'eau obtenue par B3LYP/6-31G(d), HOMO : (a) et (c), LUMO : (b) et(d).

### III.4.4. Paramètres thermodynamiques

Il est bien connu que les méthodes semi-empiriques sous-estiment l'énergie électronique d'interaction de répulsion nucléaire ( $\Delta E_{ele-nuc}$ ) et donc un traitement de corrélation électronique est nécessaire. Basé sur une méthodologie séquentielle utilisée par M.A.S. Costa *et al.* Pour les complexes supramoléculaires de cyclodextrines [152], la contribution de l'énergie électronique et de répulsion nucléaire ( $\Delta E_{ele-nuc}$ ) a été évaluée par des calculs B3LYP/6-31G(d) en utilisant les géométries totalement optimisées par PM3.

Les fréquences ont également été utilisées pour l'évaluation de l'énergie interne ( $\Delta E_{int}$ ) et la correction thermique à l'énergie libre de Gibbs ( $\Delta G$ ), à l'aide des formules bien connues de la thermodynamique statistique. On calcule l'enthalpie ( $\Delta H$ ) et l'éner-

gie libre de Gibbs ( $\Delta G$ ) des processus d'inclusion en utilisant les équations ci-dessous :

$$\Delta H = \Delta E_{ele-nuc} + \Delta E_{int}$$

$$\Delta G = \Delta E_{ele-nuc} - \Delta G_T$$

$$\text{où } \Delta G = \Delta E_{int} - T\Delta S$$

où  $\Delta E_{int}$  et  $\Delta G_T$  sont respectivement la correction thermique à l'enthalpie et l'énergie libre de Gibbs et  $T\Delta S$  le terme entropique. Les propriétés thermodynamiques effectuées à 1 atm et à 298,15 K sont résumées dans le tableau (III.6). On peut observer que  $\Delta H$  a des valeurs négatives pour le complexe d'inclusion CAR/ $\beta$ -CD dans les orientations 1 et 2 ce qui explique que l'association de CAR à  $\beta$ -CD est exothermique. De plus la variation d'entropie est également négative pour les complexes ; ceci est dûe à la diminution du degré de liberté de translation et de rotation lors de la complexation de la molécule CAR avec la  $\beta$ -CD.

**TABLE III.6: Paramètres thermodynamiques pour l'orientation 1 et 2 calculés par la méthode PM3.**

	Dans le Vide		Dans l'Eau	
	Orientation 1	Orientation 2	Orientation 1	Orientation 2
$\Delta H^0$ (Kcal/mol)	-10.27	-4.09	-6.62	-4.44
$\Delta G^0$ (Kcal/mol)	3.58	13.15	10.64	11.54
$\Delta S^0$ (cal/K)	-66.29	-77.63	-82.89	-78.65

Les résultats thermodynamiques obtenus ont été effectués à 25 °C, ce qui indique que  $\Delta G$  est positif dans le vide et dans l'eau et qui signifie que la formation du complexe d'inclusion CAR/ $\beta$ -CD n'est pas spontanée. En effet, les résultats expérimentaux obtenus par Emerson H. Santos *et al* [57], donnent que le complexe d'inclusion CAR/ $\beta$ -CD est plus stable (basse température) à 10 °C. De plus, on peut voir que le changement d'entropie ( $\Delta S$ ) des orientations 1 et 2 est aussi négatif dans le vide et dans l'eau, cela indique que le processus d'inclusion est un processus exothermique et enthalpie contrôlée.

### III.4.5. Transfer de charge

Les charges atomiques de Mulliken calculées par l'approche NBO (Natural Bond Orbital) de CAR libre et encapsulé et dans le vide et dans l'eau sont présentées dans le tableau (III.7).

**TABLE III.7:** Les charges atomiques de Mulliken de carvacrol calculée par NBO

N° atome	Dans le Vide			Dans l'Eau		
	libre	Orientation 1	Orientation 2	libre	Orientation 1	Orientation 2
C148	-0.193	0.224	-0.215	-0.212	-0.211	-0.212
C149	-0.189	-0.280	-0.266	-0.209	-0.213	-0.212
C150	0.197	-0.027	-0.018	0.186	0.179	0.178
C151	-0.271	-0.323	-0.311	-0.284	-0.286	-0.284
C152	0.292	0.345	0.342	0.281	0.303	0.299
C153	0.147	-0.084	-0.084	0.138	0.127	0.130
C154	-0.518	-0.689	-0.686	-0.527	-0.522	-0.523
O155	-0.641	-0.710	-0.719	-0.660	-0.667	-0.669
C156	-0.165	-0.259	-0.262	-0.161	-0.158	-0.158
C157	-0.435	-0.668	-0.662	-0.445	-0.447	-0.449
C158	-0.435	-0.672	-0.669	-0.445	-0.447	-0.444
H159	0.122	0.249	0.236	0.137	0.135	0.135
H160	0.118	0.226	0.223	0.134	0.133	0.133
H161	0.112	0.216	0.220	0.144	0.137	0.138
H162	0.163	0.248	0.246	0.162	0.163	0.163
H163	0.146	0.238	0.232	0.159	0.157	0.158
H164	0.163	0.246	0.246	0.162	0.163	0.163
H165	0.408	0.511	0.503	0.432	0.434	0.433
H166	0.121	0.237	0.244	0.133	0.137	0.137
H167	0.138	0.230	0.238	0.144	0.146	0.147
H168	0.147	0.228	0.225	0.146	0.147	0.147
H169	0.144	0.227	0.220	0.148	0.148	0.149
H170	0.138	0.229	0.234	0.144	0.146	0.146
H171	0.144	0.226	0.240	0.148	0.148	0.148
H172	0.147	0.235	0.221	0.146	0.147	0.147

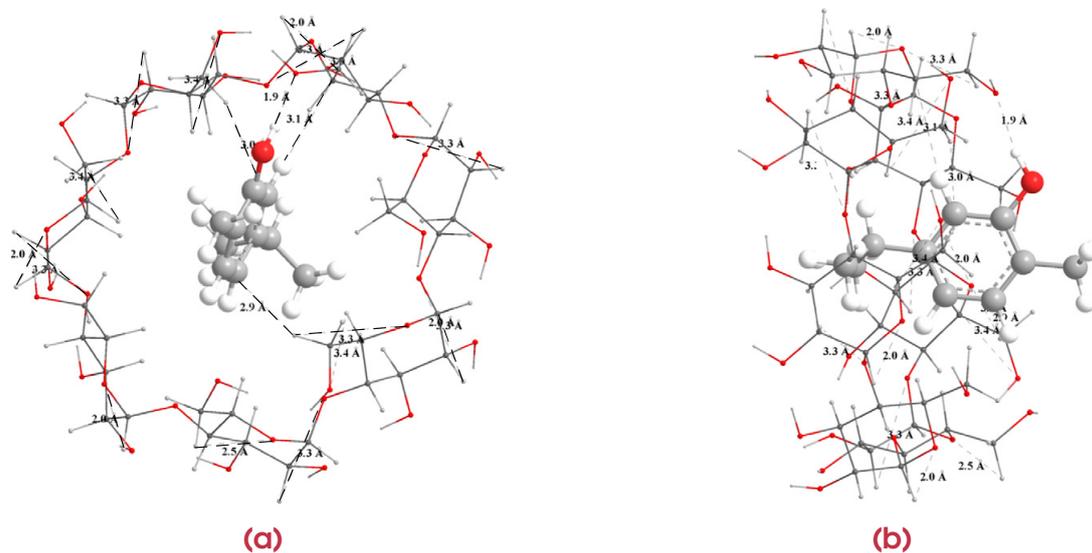
On peut voir à partir du tableau (III.7) que :

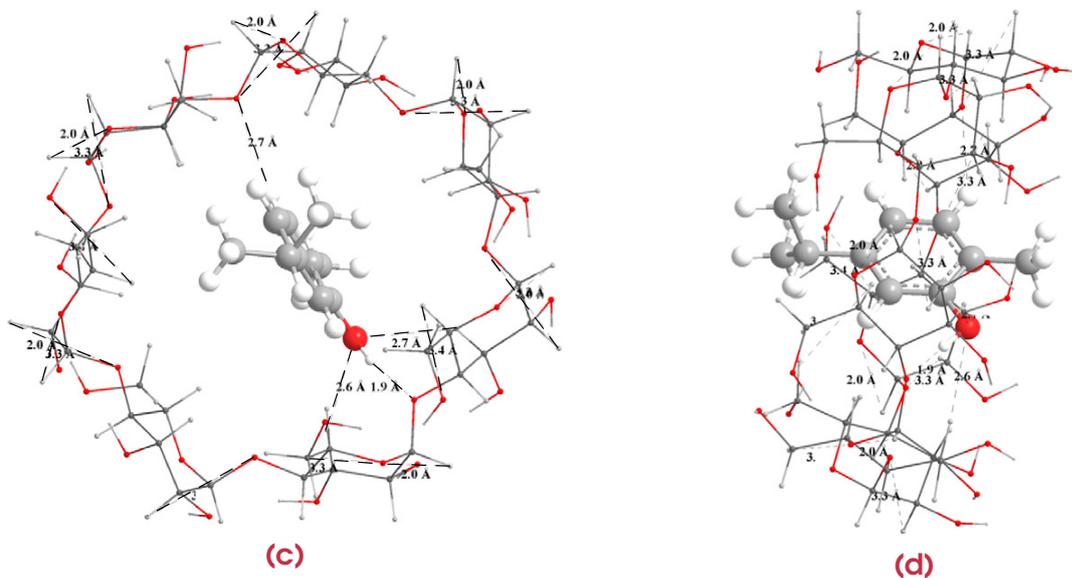
- toutes les charges atomiques de CAR sont changées lors de la complexation avec la  $\beta$ -CD.
- la modification importante est observée dans C149, C150, C153, C154, C157 et C158.

- La charge atomique négative est augmentée après l'interaction avec  $\beta$ -CD par 0.07e et 0.08e pour l'orientation 1 et 2 respectivement.
- les atomes H du CAR interagissent largement avec le comportement interne de la  $\beta$ -CD en augmentant ses charges atomiques.

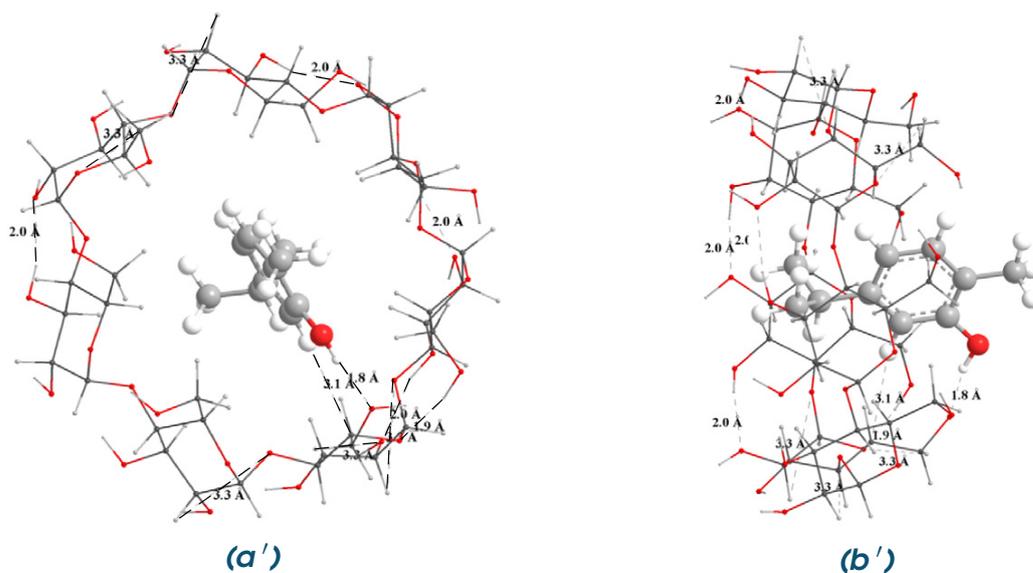
### III.4.6. Structure géométrique

Les structures moléculaires optimisées par B3LYP/6-31G(d) et MO5-2x/6-31G(d) pour l'orientation 1 et 2, dans le vide et dans l'eau sont présentées dans les figure (III.5) et (III.6). Toutes les géométries des complexes obtenues par toutes les méthodes dans l'eau ont presque la même géométrie que celle obtenue dans le vide, dans lesquelles la molécule CAR est insérée partiellement dans la cavité de la cyclodextrine. On peut aussi relever de la (III.5) et (III.6), plusieurs liaisons hydrogène intermoléculaires. Dans l'orientation 1, le groupe méthyle de la molécule invitée est situé à l'extérieur de la cavité de  $\beta$ -CD et son groupe propyle est situé face des hydroxyles secondaires.





**FIGURE III.5:** les structures optimisées par la méthode B3LYP/6-31G(d) dans le vide, orientation 1 (a et b), orientation 2 (c et d). Les liaisons hydrogène intra- et intermoleculaires possibles sont présentée Comme une ligne pointillée.





	CAR libre		Orientation 1		Orientation 2	
	PM3//B3LYP/6-31G(d)//M052X6-31G(d)	PM3//B3LYP/6-31G(d)//M052X6-31G(d)	PM3//B3LYP/6-31G(d)//M052X6-31G(d)	PM3//B3LYP/6-31G(d)//M052X6-31G(d)	PM3//B3LYP/6-31G(d)//M052X6-31G(d)	PM3//B3LYP/6-31G(d)//M052X6-31G(d)
<b>Bond lengths (Å)</b>						
C151-C152	1.40/1.40/1.39	1.40/1.40/1.40	1.40/1.40/1.40	1.40/1.40/1.40	1.40/1.40/1.40	1.40/1.40/1.40
C151-H161	1.10/1.09/1.09	1.11/1.09/1.08	1.11/1.09/1.08	1.11/1.09/1.08	1.11/1.09/1.08	1.11/1.09/1.08
C152-O155	1.37/1.37/1.37	1.37/1.36/1.36	1.37/1.36/1.36	1.37/1.36/1.36	1.37/1.37/1.36	1.37/1.37/1.36
O155-H165	0.95/0.97/0.97	0.95/0.98/0.98	0.95/0.98/0.98	0.95/0.98/0.98	0.96/0.98/0.98	0.96/0.98/0.98
<b>Bond angle (°)</b>						
C150-C149-H160	118.11/117.11/117.36	118.15/117.52/117.71	118.15/117.52/117.71	118.15/117.52/117.71	118.26/117.09/117.71	118.26/117.09/117.71
C150-C151-C152	107.78/109.04/109.28	107.98/111.76/111.42	107.98/111.76/111.42	107.98/111.76/111.42	108.06/110.26/111.42	108.06/110.26/111.42
C151-C152-O155	110.81/111.83/111.30	110.46/112.12/111.69	110.46/112.12/111.69	110.46/112.12/111.69	111.92/112.58/111.69	111.92/112.58/111.69
C148-C153-C152	110.82/111.83/111.30	110.89/112.02/110.70	110.89/112.02/110.70	110.89/112.02/110.70	109.16/111.58/110.50	109.16/111.58/110.50
H152-O155-H165	110.81/110.96/110.60	111.16/110.61/110.74	111.16/110.61/110.74	111.16/110.61/110.74	110.82/110.62/110.74	110.82/110.62/110.74
H150-C156-C157	107.46/107.85/108.17	107.40/107.93/108.07	107.40/107.93/108.07	107.40/107.93/108.07	107.15/107.97/108.07	107.15/107.97/108.07
H150-C156-C158	111.88/111.27/110.67	112.12/111.35/110.65	112.12/111.35/110.65	112.12/111.35/110.65	111.56/111.40/110.65	111.56/111.40/110.65
<b>Dihedral angle (°)</b>						
H159-C148-C153-C154	0.00/0.00/0.00	0.49/-0.34/0.02	0.49/-0.34/0.02	0.49/-0.34/0.02	-2.55/2.16/0.02	-2.55/2.16/0.02
C156-O150-C151-H161	61.73/62.57/61.93	67.48/64.47/60.80	67.48/64.47/60.80	67.48/64.47/60.80	34.27/56.17/60.80	34.27/56.17/60.80
C149-O150-C156-C157	-61.72// -62.56// -61.90	-56.21/ -60.58/ -63.10	-56.21/ -60.58/ -63.10	-56.21/ -60.58/ -63.10	-88.78/ -68.91/ -63.10	-88.78/ -68.91/ -63.10
C149-O150-C156-C158	-118.27/ -117.43/ -118.06	-112.65/ -116.05/ -120.84	-112.65/ -116.05/ -120.84	-112.65/ -116.05/ -120.84	-146.96/ -125.13/ -120.84	-146.96/ -125.13/ -120.84
C151-O150-C156-C157	118.28/117.44/118.10	123.66/118.91/115.27	123.66/118.91/115.27	123.66/118.91/115.27	89.99/109.79/115.27	89.99/109.79/115.27
C151-O150-C156-C158	0.01/0.01/0.02	5.63/1.39/ -2.59	5.63/1.39/ -2.59	5.63/1.39/ -2.59	-28.42/ -7.53/ -2.59	-28.42/ -7.53/ -2.59
C151-O150-C156-H166	-0.02/ -0.01/ -0.01	4.54/4.42/6.44	4.54/4.42/6.44	4.54/4.42/6.44	-2.88/ -8.72/6.44	-2.88/ -8.72/6.44
H161-C151-C152-O155	179.98/179.99/180.00	-176.00/ -176.09/ -174.81	-176.00/ -176.09/ -174.81	-176.00/ -176.09/ -174.81	177.44/171.33/ -174.81	177.44/171.33/ -174.81
C151-C152-O155-H165	119.84/120.24/120.23	119.98/120.17/120.20	119.98/120.17/120.20	119.98/120.17/120.20	118.72/120.05/120.20	118.72/120.05/120.20
C153-C152-O155-H165	119.78/121.16/120.80	119.86/121.68/121.41	119.86/121.68/121.41	119.86/121.68/121.41	119.53/121.50/121.41	119.53/121.50/121.41
C148-C153-C154-H163	121.94/121.94/121.99	121.70/122.58/122.22	121.70/122.58/122.22	121.70/122.58/122.22	122.10/121.94/122.22	122.10/121.94/122.22

**TABLE III.8: les Paramètres géométriques du CAR avant et après l'inclusion dans la  $\beta$ -CD.**

### III.4.7. Analyse spectrale UV

La théorie fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT) dans l'eau au modèle de PCM a été adoptée et le niveau de B3LYP/6-31G(d) sur la base de la structure d'état fondamentale optimisée a été choisie pour étudier la nature des transitions électroniques [153]. Les énergies d'excitation verticale, les forces d'oscillation ( $f$ ) et les configurations d'excitations pour les orientations 1 et 2 sont rassemblées dans le tableau (III.9). Pour l'orientation 1, les bandes d'absorption principale sont observées à 199 nm, 217 nm et 247 nm. La bande d'absorption à 247 nm a une force d'oscillation de 0,047. Dans cette excitation, la configuration  $H \rightarrow L$  (38,64%) est responsable de cette absorption. La seconde bande à 217 nm a une force d'oscillateur de 0,057 et une énergie d'excitation verticale égale à 5,693 eV. Dans cette excitation,  $H \rightarrow L + 1$  (36.62%),  $H - 1 \rightarrow L$  (11.55%) et  $H \rightarrow L$  (1.38%) sont responsables de cette absorption. Pour la troisième bande à 199 nm, l'énergie d'excitation verticale est égale à 5,055 eV. Dans cette excitation,  $H \rightarrow L + 2$  (47,84%) a une grande contribution, et peut être responsable de cette absorption.

**TABLE III.9: Les énergies d'excitation verticale (eV), les forces d'oscillation ( $f$ ) et les configurations d'excitations.**

		$\lambda$ (nm)	E (ev)	$f$	Configuration	Attribution principale
<b>Orientation 1</b>	Band 1	247	5.0113	0.0470	$H \rightarrow L$ (38.64%)	CAR/CD
	Band 2	217	5.6935	00576	$H - 1 \rightarrow L$ (11.55%)	CAR/CD
					$H \rightarrow L$ (1.38%)	CAR/CD
					$H \rightarrow L + 1$ (36.62%)	CAR/CD
Band 3	199	6.2073	0.0041	$H \rightarrow L + 2$ (47.84%)	CAR/CD	
<b>Orientation 2</b>	Band 1	245	5.0431	0.0339	$H \rightarrow L$ (38.06%)	CAR/CD
	Band 2	217	5.7115	000623	$H - 1 \rightarrow L$ (12.04%)	CAR/CD
					$H \rightarrow L + 1$ (36.87%)	CAR/CD
	Band 3	194	6.3781	0.0063	$H \rightarrow L + 2$ (42.61%)	CAR/CD
$H \rightarrow L + 3$ (2.57%)					CAR/CD	

Pour l'orientation 2, les bandes d'absorption sont observées à 245 nm, 217 nm et 197 nm et ont une force d'oscillateur de 0,034, 0,062 et 0,006, respectivement. Pour les trois bandes d'absorption  $H \rightarrow L$  (38,06%),  $H - 1 \rightarrow L$  (12,04%),  $H \rightarrow L + 1$  (36,87%),  $H \rightarrow L + 2$  (42,61%),  $H \rightarrow L + 3$  (2,57%) et  $H \rightarrow L + 6$  (1,98%) peuvent être responsables de cette absorption.

### III.4.8. Analyse NBO

L'analyse NBO (Natural bond orbital) fournit une méthode efficace pour étudier la liaison intra et intermoléculaire et l'interaction entre les liaisons et fournit également une base pratique pour étudier le transfert de charge ou l'interaction conjugative dans les systèmes moléculaires. Certaines orbitales donneuses d'électrons, orbitales acceptrices et les énergies de stabilisation en interaction résultant de la théorie des microperturbations du second ordre sont rapportés [154]. Plus la valeur de  $E^{(2)}$  est importante, plus l'interaction entre les donneurs d'électrons et les accepteurs d'électrons est plus intense, plus la tendance à donner des donneurs d'électrons aux accepteurs d'électrons est grande et plus la conjugaison du système est grande. La délocalisation de la densité d'électrons entre les orbitales de NBO du type Lewis (liaisons ou paires isolées) et les orbites de NBO non-Lewis formellement inoccupées (anti-liaison ou Rydberg) correspond à une interaction stabilisatrice donneur-accepteur.

$$E^{(2)} = AE_{ij} = \frac{q_i F(i, j)}{\varepsilon_j - \varepsilon_i} \quad (\text{III.4})$$

Où  $q_i$  est l'occupation orbitale du donneur,  $\varepsilon_i$  et  $\varepsilon_j$  sont des éléments diagonaux et  $F(i, j)$  est l'élément de matrice NBO Fock en diagonale. L'analyse du NBO a été réalisée par le niveau théorique B3LYP/6-31G(d) et M05-2x/6-31G(d) dans le vide et dans l'eau pour les orientations 1 et 2. Les interactions accepteur-donneur les plus importantes avec le second ordre Les énergies de perturbation  $E^{(2)}$  sont fournies dans les tableaux (III.10) et (III.11).

On remarque que :

**Dans le vide :**

**l'orientation 1 :** lorsque CAR agit comme un donneur, le transfert se fait principalement à partir du  $\sigma$ (C148–C153), à l'orbite de l'accepteur antiliasion  $\sigma^*$ (C12–H90) de  $\beta$ -CD. De l'autre côté, lorsque la CAR est un accepteur, l'importante liaison H est formée entre le doublet non liant LP(O62) et  $\sigma^*$ (O155–H165) avec une énergie de 4,09 kcal/mol de B3LYP/6-31G(d) (4,44 de M05-2x/6-31G(d)).

**l'orientation 2 :** quand CAR joue le rôle d'accepteur, l'interaction importante est observée entre LP(O50) et  $\sigma^*$ (O155–H165). L'énergie de cette liaison H a été estimée à 11,00 et 12,26 kcal/mol de B3LYP/6-31G(d) et M05-2x/6-31G(d) respectivement.

**TABLE III.10: Les interactions donneur-accepteur et les énergies de stabilisation  $E^{(2)}$  (kcal/mol) dans le vide.**

Orbital donneur	Orbital accepteur	$E^{(2)}$ (kcal/mol)		d(Å)	Angle(°)
		B3LYP/6-31G(d)	M05-2X/6-31G(d)		
<b>Orientation 1</b>					
LP(O62)	$\sigma^*$ (O155–H165)	4.09	4.44	1.85	168.32
LP(O47)	$\sigma^*$ (C148–H159)	0.52	0.63	2.71	149.71
$\sigma$ (C148–C153)	$\sigma^*$ (C12–C90)	0.26	0.27	2.94	152.56
<b>Orientation 2</b>					
LP(O50)	$\sigma^*$ (O155–H165)	11.00	12.26	1.94	68.36
LP(O65)	$\sigma^*$ (C148–H159)	0.71	0.83	2.68	143.17
LP(O155)	$\sigma^*$ (C3–H80)	1.03	1.14	2.59	15.79
LP (O155)	$\sigma^*$ (C9–H87)	0.61	0.56	2.71	131.76

**Dans l'eau :**

**l'orientation 1 :** lorsque CAR joue le rôle de donneur, l'importante liaison hydrogène intermoléculaire est observée entre  $\sigma$ (C151–H161) et  $\sigma^*$ (C23–H103) avec une énergie égale à 0,70 kcal/mol. Dans le cas où CAR joue le rôle d'accepteur, le doublet non liant LP(O62) de  $\beta$ -CD interagit avec l'orbital vacant  $\sigma^*$ (O155–H165) de

CAR conduisant à la formation d'une liaison H positionnée à 1,84Å et un angle de 166,48 °. L'énergie de cette liaison H a été estimée à 3,55 kcal/mol avec B3LYP/6-31G(d) et 3,75 avec des calculs M05-2x/6-31G(d).

**l'orientation 2 :** lorsque la CAR agit comme accepteur, la stabilisation énergétique du complexe d'inclusion est beaucoup plus grande lorsque  $\beta$ -CD agit comme donneur.

**TABLE III.11: Les interactions donneur-accepteur et les énergies de stabilisation  $E^{(2)}$  (kcal/mol) dans l'eau.**

Orbital donateur	Orbital accepteur	$E^{(2)}$ (kcal/mol)		d(Å)	Angle(°)
		B3LYP/6-31G(d)	M05-2X/6-31G(d)		
<b>Orientation 1</b>					
LP(O62)	$\sigma^*$ (O155–H165)	3.55	3.75	1.84	166.48
$\sigma$ (C151–H161)	$\sigma^*$ (C23–H103)	0.70	0.70	3.05	168.84
<b>Orientation 2</b>					
LP(O50)	$\sigma^*$ (O155–H165)	10.32	11.58	1.95	170.41
LP(O65)	$\sigma^*$ (C148–H159)	0.60	0.70	2.71	137.75
LP(O155)	$\sigma^*$ (C3–H80)	0.97	1.06	2.61	152.06
LP(2)(O155)	$\sigma^*$ (C9–H87)	0.53	0.58	2.71	130.69
$\sigma$ (C151–C152)	$\sigma^*$ (C11–H89)	0.53	0.58	2.82	139.87

En conclusion, nous pouvons Confirmer que la liaison hydrogène intermoléculaire est la principale force motrice pour la formation d'un complexe d'inclusion.

# **Conclusion générale**

## Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons utilisé quelques méthodes de la mécanique quantique telle que : la méthode semi empirique PM3, la méthode hybride ONIOM2 et la théorie de la densité fonctionnelle (DFT) avec différentes bases telle que : B3LYP/6-31G(d), M05-2x sur le complexe d'inclusion CAR/ $\beta$ -CD dans le vide et dans l'eau.

Les résultats obtenus avec les calculs PM3 indiquent que l'orientation 2 est la plus favorisée que l'orientation 1 dans le vide. En présence de l'eau, l'orientation 1 est la plus favorable, pour cela des calculs de hauts niveaux avec ONIOM2 et DFT ont été effectués. Les résultats obtenus avec différentes méthodes montrent que l'orientation 1 est la plus favorable.

L'écart énergétique  $\Delta(E_{HOMO} - E_{LUMO})$  de l'orientation 1 (sous vide et dans l'eau) est supérieur à celui de l'orientation 2. Ces résultats concordent bien avec les résultats de l'énergie de complexation.

L'énergie libre de Gibbs  $\Delta G$  est positif dans le vide et dans l'eau qui signifie que la formation du complexe d'inclusion CAR/ $\beta$ -CD n'est pas un processus spontané, d'autre part les valeurs de l'enthalpie  $\Delta H$  et l'entropie  $\Delta S$  sont négatives ce qui signifie que le complexe d'inclusion est un processus exothermique.

Les résultats indiquent que, comparativement à sa géométrie initiale, la molécule CAR subit un changement substantiel au niveau de certaines longueurs de liaison et angles dièdres après complexation, pour qu'elle puisse adopter une conformation spécifique à l'intérieur de la cavité de l'hôte lui permettant de former un complexe d'inclusion stable aussi bien dans le vide que dans l'eau.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Schrödinger, E., *Ann. Phys.*, 79.4 (1926) : 361-376.
- [2] Born, M., Oppenheimer, R., *Ann. Phys.*, 389.20 (1927) : 457-484. .
- [3] Hückel, E., *E. Z. Physik.*, 60.7 (1930) : 423-456.
- [4] Hückel, E., *E. Z. Physik.*, 70.3 (1931) : 204-286.
- [5] Hall, G.G., *Proc. Roy. Soc. (London)*, A205(1951) : 541-552.
- [6] Roothaan, C.C.J., *Rev. Mod. Phys.*, 32.2 (1960) : 179.
- [7] Hohenberg, P. , Kohn, W., *Phys. Rev.B.*, 136 (1964) : 864.
- [8] Kohn, W., Sham, L. J., *Phys. Rev.*, 140 (1965) : A1133-A1138.
- [9] Becke, A.D., *Phys. Rev. A*, 38.6 (1988) : 3098.
- [10] Perdew, J. P., Wang, Y., *Phys. Rev.B .*, 33.12 (1986) : 8822.
- [11] Perdew, J. P., Wang, Y., *Phys. Rev.B.*, 45.23 (1992) : 13244
- [12] Lee, C. , Yang, W. , Parr, R.G. *Phys. Rev.B.*, 37.2 (1988) : 785.
- [13] Becke, A.D. *J. Chem. Phys.*, 98 (1993) : 5648-5652.
- [14] Koch, W. , Holthausen, M.C. in *A Chemist's guide to Density Functional Theory*, Oxford University Press, New-York, (1989).
- [15] (a) Gunnarsson, O., Lundqvist B.I., *Phys. Rev.B.*, 13.10 (1976) : 4274. (b) Gunnarsson, O. , Lundqvist, B.I. *Phys. Rev. B Erratum* 15 (1976) : 6006.
- [16] Tozer, D.J. , Amos R.D. , Handy, N.C. , Roos, B.O. , Serrano-Andres, L. *Mol. Phys.*, 97.7 (1999) : 859-868.
- [17] Gross, E. U. K. D., Dobson, J., Petersilka, M., *Density functional theory II* (1996) : 81-172.
- [18] Casida, M. E. , Jamorski, C. , Casida, K. C. , Salahub, D.R. , *J. Chem. Phys.*, 108.11 (1998) : 4439-4449.
- [19] (a) Casida, Mark E. "Response theory for molecules." *Recent Advances in Density Functional Methods* :(Part I) 1 (1995) : 155. (b) Hirata, S. , Head-Gordon, M. *Chem. Phys. Lett.*, 314.3 (1999) : 291-299. (c) Parac, M. , Grimme, S. *J. Chem. Phys. A* 106.29 (2002) : 6844-6850.

- [20] (a) Dreuw, A. , Weisman, J. L. , Head-Gordon, M., *J. Chem. Phys.*, 119.6 (2003) : 2943-2946. (b) Tozer, D. J. *J. Chem. Phys.*, 119.24 (2003) : 12697-12699.
- [21] Reed, A.E. , Curtiss, L.A. , Weinhold, F., *Chem. Rev.*, 88.6 (1988) : 899-926.
- [22] Kenichi, F., Teijiro, Y., Haruo, S. *J. Chem. Phys.*, 20.4 (1952) : 722-725.
- [23] Svensson, M. , Humbel, S. , Froese, R.D.J. , Matsubara, T. , Sieber, S. , Morokuma, K., *J. Chem. Phys.*, 100.50 (1996) : 19357-19363.
- [24] (a) Pettersson, L.G.M. , Wahlgren, U. , Gropen, O. , *Chem. Phys.*, 80.1-2 (1983) : 7-16. (b) Marian, C.M. , Wahlgren, U. , Gropen, O. , Pyykkö, P. , *J. Mol. Struct. (Theochem)*., 169 (1988) : 339-354.
- [25] Humbel, S. , Sieber, S. , Morokuma, K. , *J. Chem. Phys.*, 105.5 (1996) : 1959-1967.
- [26] Maseras, F. , Morokuma, K. , *J. Comp. Chem.*, 16.9 (1995) : 1170-1179.
- [27] Cramer, C. J., Truhlar, D. G. , *Chem. Rev.*, 99.8 (1999) : 2161-2200.
- [28] Robert, G.P, Yang, W. : Density-functional theory of atoms and molecules. Oxford University Press, New York, Oxford. (1989) : 112-113.
- [29] Koopmans, T. , *Physica.I.*,1-6 (1934) : 104-113.
- [30] Pearson, R. G. , *Chem. Educ.* 64 (1987) 561-567.
- [31] Geerlings, P., De Proft, F., Langenaeker, W. , *Chem. Rev.*, 103.5 (2003) : 1793-1874.
- [32] Robert, S., Mulliken. , *J. Chem. Phys.*, 2.11 (1934) : 782-793.
- [33] Adamo, C., Barone, V. , *J. Chem. Phys.*, 108.2 (1998) : 664-675.
- [34] Cossi, M. , *J. Comp. Chem.*, 19.8 (1998) : 833-846.
- [35] Rashin, A.A. , Honig, B. , *J. Phys. Chem.*, 89.26 (1985) : 5588-5593.
- [36] Villiers, A. , *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 112 (1891) : 536-538.
- [37] Schrodinger.F. , *Wien. Klin. Wochschr.*, 17(1904) : 207-209
- [38] Schrodinger.F. , *Zentralbl. Bakteriол. Parasitenkd.*, 14(1905) : 772.
- [39] Schrodinger.F. , *Zentralbl. Bakteriол. Parasitenkd.*, 29(1911) : 188.
- [40] Pringsheim, H. , *Chemistry of the Saccharides*, McGraw-Hill : New York, (1932)
- [41] Pringsheim, H. , *A Comprehensive Survey of Starch Chemistry*, Ed. Chemical Catalogue Co. R. P. Walton, Inc : New York, (1928)
- [42] Freudenberg, K., Blomquist, K., Ewald, L., Stoff, K. , *Ber. Dtsh. Chem. Ges.*, 69.6(1936) : 1258-1266.
- [43] Freudenberg, K., Meyer-Delius, M. , *Ber. Dtsh. Chem. Ges.*, 71.8 (1938) : 1596-1600.
- [44] Freudenberg, K., Cramer,F. , *Z. Naturforsch.*, B3(1948) 464.
- [45] Cramer, F. , *Einsschlussverbindungen (Inclusion Compounds)*., Springer-Verlag : Berlin, (1954)

- [46] Freudenberg, K., Cramer, F., H. Plieninger. H. , *Ger. Pat.*, 895769, (1953).
- [47] Szejtli, J. *Types, formation and structures of inclusion complexes. Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes*, Akadémiai Kiadó, Budapest (1982).
- [48] Szejtli, J. , *Chem. Rev.*, 98.5 (1998) : 1743-1754.
- [49] Szejtli, J. , *Pure Appl. Chem.*, 76.10 (2004) : 1825-1845.
- [50] Sanger, W., Jacob, J., Gessler, K., Steiner, T., Hoffman, D., Sanbe, H., Koizumi, K., Smith, S.M., Takaha, T. , *Chem. Rev.*, 98.5 (1998) : 1787-1802.
- [51] Osa, T., Suzuki, I., Szejtli, J., Osa, T. "Comprehensive Supramolecular Chemistry." *Cyclodextrins*, vol 3 (1996) : 367-400.
- [52] Del Valle, E. M. *Proc. Biochem.*, 39.9 (2004) : 1033-1046.
- [53] Uekama, K., Hirayama, F., Irie, T. , *Chem. Rev.*, 98.5 (1998) : 2045-2076.
- [54] Prasad, N., Strauss, D., Reichardt, G. , *European Patent* 1., 84(1999) : 625.
- [55] Hedges, A.R. , *Chem. Rev.*, 98.5 (1998) : 2035-2044.
- [56] Li, S., Purdy, W. C. , *Chem. Rev.*, 92.6 (1992) : 1457-1470.
- [57] Santos, E. H., Kamimura, J. A., Hill, L. E., Gomes, C. L. , *LWT - Food Science and Technology.*, 60.1 (2015) : 583-592.
- [58] Lambert, R. J. W., Skandamis, P. N., Coote, P. J., Nychas, G. J. , *Journal of applied microbiology.*, 91.3 (2001) : 453-462.
- [59] Bruneton, J. *Menthe* in : *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*, 4e éd., Tec & Doc, Paris. ISBN (2009) : 978-2-7430-1188-8.
- [60] Poulou, A. J., Croteau, R. , *Archives of Biochemistry and Biophysics.*, 187.2 (1978) : 307-314.
- [61] Sivropoulou, A., Papanikolaou, E., Nikolaou, C., Kokkini, S., Lanaras, T., Arsenakis, M. , *Journal of agricultural and Food Chemistry.*, 44.5 (1996) : 1202-1205.
- [62] Ultee, A., Bennik, M. H. J., Moezelaar, R. , *Applied and environmental microbiology.*, 68.4 (2002) : 1561-1568.
- [63] Helander, I. M., et al. , *Journal of agricultural and food chemistry.*, 46.9 (1998) : 3590-3595.
- [64] Dorman, H. J. D., Deans, S. G. , *Journal of applied microbiology.*, 88.2 (2000) : 308-316.
- [65] Suntres, Z. E. , Coccimiglio, J. , Alipour, M. , *Critical reviews in food science and nutrition.*, 55.3 (2015) : 304-318.
- [66] Höferl, Martina, et al. , *Journal of Essential Oil Research.*, 21.5 (2009) : 459-463.
- [67] Friedman, M., Henika, P. R., Mandrell, R. E. , *Journal of food protection.*, 65.10 (2002) : 1545-1560.
- [68] Nostro, A., Marino, A., Blanco, A. R., Cellini, L., Di Giulio, M., Pizzimenti, F., ... & Bisignano, G. , *Journal of medical microbiology.*, 58.6 (2009) : 791-797.

- [69] Amaral, V., Santos, P. R., Silva, A. F., Santos, A. R., Machinski, M., Mikcha, J. M. G. , *International journal of food science & technology.*, 50.12 (2015) : 2639-2643.
- [70] Manohar, V., Ingram, C., Gray, J., Talpur, N. A., Echard, B. W., Bagchi, D., Preuss, H. G. , *Molecular and cellular biochemistry.*, 228.1 (2001) : 111-117.
- [71] Li, S., Purdy, W. C. , *Chem. Rev.*, 92.6 (1992) : 1457-1470.
- [72] Song, L. X., Bai, L., Xu, X. M., He, J., Pan, S. Z. , *Coord. Chem. Rev.*, 253.9 (2009) : 1276-1284.
- [73] Steed, J. W. , *Coord. Chem. Rev.*, 215.1 (2001) : 171-221.
- [74] Wieser, C., Dieleman, C. B., Matt, D. , *Coord. Chem. Rev.*, 165 (1997) : 93-161.
- [75] Zhang, X. X., Izatt, R. M., Bradshaw, J. S., Krakowiak, K. E. , *Coord. Chem. Rev.*, 174.1 (1998) : 179-189.
- [76] Connors, K. A. , *Chemical reviews.*, 97.5 (1997) : 1325-1358.
- [77] Thèse : Elise DEUNF : Préparation, Caractérisation et Activation Electrochimique de Nouveaux Complexes Métallo-Cyclodextrines. *Université Pierre et Marie Curie.* (2010) : 21.
- [78] (a) Matsui, Y., Okimoto, A. *Bulletin of the Chemical Society of Japan.*, 51.10 (1978) : 3030-3034. (b) Yatsimirsky, A. K., Eliseev, A. V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1991) : 1769. (c) Xie, H. Z., Sun, Z. Y., Zhang, X. K., Wu, S. K. *ACTA CHIMICA SINICA-CHINESE EDITION.* 59.5 (2001) : 793-798. (d) Liu, Y., You, C. C. *Chinese Journal of Chemistry.*, 19.6 (2001) : 533-544.
- [79] SuzuKi, M., Ito, K., FUSHIMI, C., KoNDó, T. *Chem. Pharm. Bull.*, 41.5 (1993) : 942-945.
- [80] Kitagawa, M., Hoshi, H., Sakurai, M., Inoue, Y., Chûjô, R. *Carbohydr. Res.*, 163.1 (1987) : c1-c3.
- [81] Sakurai, M., Kitagawa, M., Hoshi, H., Inoue, Y., Chûjô, R. *Chem. Lett.*, 17.5 (1988) : 895-898.
- [82] Li, X. S., Liu, L., Mu, T. W., Guo, Q. X. , *Monatsh. Chem.*, 131.8 (2000) : 849-855.
- [83] Hamai S., Satoh N. , *Carbohydr. Res.*, 304.3 (1997) : 229-237.
- [84] (a) Kitagawa, M., Hoshi, H., Sakurai, M., Inoue, Y., Chûjô, R. , *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 61.12 (1988) : 4225-4229.  
(b) Sakurai, M., Kitagawa, M., Hoshi, H., Inoue, Y., Chûjô, R. , *Carbohydr. Res.* , 198.2 (1990) : 181-191.
- [85] Davies, D. M., Savage, J. R., *J. Chem. Res.*, 3 (1993) : 94-95
- [86] Yang, C., Liu, L., Mu, T. W., Guo, Q. X. , *J. Incl. Phenom.*, 39.1 (2001) : 97-101.
- [87] Casu, B., Rava, L. , *Ric. Sci.*, 36 (1966) : 733-739.
- [88] Saenger, W., Noltemeyer, M. , *Angew. Chem.*, 86 (1974) : 594-595.
- [89] Saenger, W., Noltemeyer, M. , *Chem. Ber.*, 109.2 (1976) : 503-517.

- [90] Ripmeester, J. A., Ratcliffe, C. I., Tse, J. S. , *J. Chem. Soc. Faraday. Trans. I.*, 84.11 (1988) : 3731-3745.
- [91] Bartik, K., Luhmer, M., Heyes, S. J., Ottinger, R., Reisse, J. , *J. Magn. Reson. B.*, 109.2 (1995) : 164-168.
- [92] Barone, G., Castronuovo, G., Del Vecchio, P., Elia, V., Muscetta, M. , *J. Chem. Soc. Faraday Trans. I.*, 82.7 (1986) : 2089-2101.
- [93] Junquera, E., Aicart, E. , *J. Pharm. Sci.*, 88.6 (1999) : 626-631.
- [94] Lopata, A., Darvas, F., Stadler-Szoke, A., Szejtli J. , *J. Pharm. Sci.*, 74.2 (1985) : 211-213.
- [95] Liao, Z.X., Zhang, Y.L., Ma, X.Y., Chen, Y.Z., Shi, Z.X., *Chem. J. Chin. Univ.*, 22 (2001) : 776.
- [96] Manka, J. S., Lawrence, D. S., *Tetrahedron Lett.*, 30.52 (1989) : 7341-7344.
- [97] Gafni, A., Cohen, Y., *J. Org. Chem.*, 62.1 (1997) : 120-125.
- [98] Jursic, B. S., Zdravkovski, Z., French, A. D., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 366.1 (1996) : 113-117.
- [99] (a) - Buvari, A., Barcza, L., *J. Incl. Phenom.*, 7.3 (1989) : 379-389. (b)- Matsui, Y., Fujie, M., Hanaoka, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 62 (1989) 1451-1457.
- [100] Blokzijl, W., Engberts, J. B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 32.11 (1993) : 1545-1579.
- [101] Finney, J.L., *Faraday Discuss.*, 103 (1996) : 1-18.
- [102] Komiyama, M., Bender, M.L., *J. Am. Chem. Soc.*, 100.7 (1978) : 2259-2260.
- [103] Gelb, R.I., Schwartz, L.M., Laufer, D.A., *Bioorg. Chem.*, 9.4 (1980) : 450-461.
- [104] Park, J.W., Song, H.J., *J. Phys. Chem.*, 93.17 (1989) : 6454-6458.
- [105] Junquera, E., Laynez, J., Manendez, M., Sharma, S., Penades S., *J. Org. Chem.*, 61.20 (1996) : 6790-6798.
- [106] Castronuovo, G., Elia, V., Iannone, A., Niccoli, M., Velleca, F., *Carbohydr. Res.*, 325.4 (2000) : 278-286.
- [107] (a)- Jiang, Y.-B., Ye, N., *Acta Chim. Sin.*, 50.9 (1992) : 918-923. (b)- Ramusino, M.C., Pichini, S., *Carbohydr. Res.*, 259.1 (1994) : 13-19. (c)- Iglesias, E., Ojea-Cao, V., Garcia-Rio, L., Leis J.R., *J. Org. Chem.*, 64.11 (1999) : 3954-3963.
- [108] Matsuura, N., Takenaka, S., Tokura, N., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2 11 (1977) : 1419-1421.
- [109] Rymden, R., Carlfors, J., Stilbs, P., *J. Incl. Phenom.*, 1.2 (1983) : 159-167.
- [110] Nakagawa, T., Immel, S., Lichtenthaler, F.W., Linder, H.J., *Carbohydr. Res.*, 324.2 (2000) : 141-146.
- [111] Aree, T., Jacob, J., Saenger, W., Hoier H., *Carbohydr. Res.*, 307.3 (1998) : 191-197.
- [112] Steiner, T., Saenger W., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 20 (1995) : 2087-2088

- [113] Starikov, E.B., Saenger W., Steiner T., *Carbohydr. Res.*, 307.3 (1998) : 343-346
- [114] Van Helden S.P., Van Ejjick B.P., Janssen L.H.M., *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 9.6 (1992) : 1269-1283
- [115] Shibakami, M., Sekiya, A., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 23 (1992) : 1742-1743.
- [116] Alderfer, J.L., Eliseev A.V., *J. Org. Chem.*, 62.23 (1997) : 8225-8226.
- [117] Kano, K., Tatsumi M., Hashimoto S., *J. Org. Chem.*, 56.23 (1991) : 6579-6585.
- [118] Yi, Z. P., Chen, H. L., Huang, Z. Z., Huang, Q., Yu, J. S. , *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1 (2000) : 121-127.
- [119] Sakurai, M., Kitagawa, M., Hoshi, H., Inoue, Y., Chûjô, R., *Chem. Lett.*, 17.5 (1988) : 895-898.
- [120] Gidley, M. J., Bociek, S. M., *Carbohydr. Res.*, 183.1 (1988) : 126-130..
- [121] Manor, P. C., Saenger, W. *J. Am. Chem. Soc.*, 96.11 (1974) : 3630-3639.
- [122] Hingerty, B., Saenger, W., *J. Am. Chem. Soc.*, 98.11 (1976) : 3357-3365.
- [123] Black, D.R., Parker, C.G., Zimmerman, S.S., Lee M.L., *J. Comput. Chem.*, 17.8 (1996) : 931-939.
- [124] Liu, Y., You, C. C., Han, B. H., Li, B., *Chem. J. Chin. Univ.*, 18.8 (1997) : 1316-1320.
- [125] Chacko, K. K., Saenger, W., *J. Am. Chem. Soc.*, 103.7 (1981) : 1708-1715.
- [126] Bergeron, R.J., Channing, M.A., Gibeily, G.J., Pillor, D.M., *J. Am. Chem. Soc.*, 99.15 (1977) : 5146-5151.
- [127] Connors, K.A., *J. Pharm. Sci.*, 85.8 (1996) : 796-802.
- [128] Bender, C.J., *Chem. Soc. Rev.*, 15.4 (1986) : 475-502.
- [129] Schwartz M.H., *J. Incl. Phenom.*, 9.1 (1990) : 1-35.
- [130] Connors K.A., *J. Pharm. Sci.*, 84.7 (1995) : 843-848.
- [131] Perly, B., Pilard, F., *Clefs CEA.*, 35 (1997) : 32-43.
- [132] Liu, L., Guo, Q. X., *Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 50.1-2 (2004) : 95-103.
- [133] Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002 Hypercube. Inc.
- [134] Chem 3D Version 10.0, Cambridge software.
- [135] L. Liu, Q.X. Guo, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 50 (2004) : 95–103.
- [136] Rafati, A. A., Hashemianzadeh, S. M., Nojini, Z. B., Safarpour, M. A., *J. Mol. Liq.*, 135.1 (2007) : 153-157.
- [137] Morokuma, K., *Acc. Chem. Res.*, 10.8 (1977) : 294-300.
- [138] Imene, D., Leila, N., Sakina, M. F. H., Abdelaziz, B., DjamelEddine, K. , *Comptes rendus chimie.*, 16.8 (2013) : 696-703..
- [139] Dapprich, S., Komáromi, I., Byun, K. S., Morokuma, K., Frisch, M. J., *J. Mol. Struct. THEOCHEM.*, 461 (1999) : 1-21.

- [140] Xing, S. K., Zhang, C., Ai, H. Q., Zhao, Q., Zhang, Q., Sun, D. Z., *J. Mol. Liq.*, 146.1 (2009) : 15-22.
- [141] Stewart, J. J., *J. Mol. Model.*, 14 (2008) : 499–535.
- [142] Juan, M., Giussi, B., Gastaca, A., Albesa, M. S., Cortizo, P. E., *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 78.2 (2011) : 868-873..
- [143] Morokuma, K., *Bull. Kor. Chem. Soc.*, 24.6 (2003) : 797-801.
- [144] Huang, M. J., Quan, Z., Liu, Y. M., *Int. J. Quantum Chem.*, 109.1 (2009) : 81-90.
- [145] Becke, A. D., *J. Chem. Phys.*, 98 (1993) : 5648-5652.
- [146] Li, W., Lu, B., Chen, F., Yang, F., Wang, Z., *J. Mol. Struct.*, 990.1 (2011) : 244-252.
- [147] Helios, K., Wysokiński, R., Pietraszko, A., Michalska, D., *Vib. Spectrosc.*, 55.2 (2011) : 207-215.
- [148] Gu, J., Wang, J., Leszczynski, J., *Chem. Phys. Lett.*, 512.1 (2011) : 108-112.
- [149] Zhao, Y., Schultz, N. E., Truhlar, D. G., *J. Chem. Theory Comput.*, 2.2 (2006) : 364-382.
- [150] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian, Inc. Wallingford CT, 2009.
- [151] Nora, M., Fatiha, M., Leila, N., Sakina, H., Djamel Eddine, K., *J. Mol. Liq.*, 211 (2015) : 40-47.
- [152] Costa, M. A., Anconi, C. P., Dos Santos, H. F., De Almeida, W. B., Nascimento, C. S., *Chem. Phys. Lett.*, 626 (2015) : 80-84.
- [153] Fatiha, M., Faiza, B., Ichraf, K., Leila, N., Eddine, K. D., *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.*, 50 (2015) : 37-42.
- [154] James, C., Raj, A. A., Reghunathan, R., Jayakumar, V. S., Joe, I. H., *J. Raman Spectrosc.*, 37.12 (2006) : 1381-1392.

**ANNEXE**  
**PUBLICATION**



## Review

# Computational study of inclusion complex formation between carvacrol and $\beta$ -cyclodextrin in vacuum and in water: Charge transfer, electronic transitions and NBO analysis



Lahcene Abdelmalek, Madi Fatiha, Nouar Leila <sup>\*</sup>, Cherait Mouna, Merabet Nora, Khatmi Djameleddine

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

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 30 April 2016

Received in revised form 7 September 2016

Accepted 16 September 2016

Available online 25 September 2016

## Keywords:

$\beta$ -Cyclodextrin

PM3

ONIOM2

DFT

TD-DFT

NBO

## ABSTRACT

The interactions between carvacrol (CAR) and  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) have been analyzed employing PM3, ONIOM2 and DFT methods in vacuum and in water. Complexation, deformation, HOMO and LUMO energies were determined and discussed. Van der Waals interactions are mostly responsible for enthalpy driven complex formation of CAR with  $\beta$ -CD. Finally, TD-DFT of visible spectra and NBO calculations were analyzed and discussed. Theoretical studies propose that hydrophobic interaction and hydrogen bonding play significant role in determining the stability of the complexes.

© 2016 Published by Elsevier B.V.

## Contents

1. Introduction . . . . .	62
2. Computational method . . . . .	63
3. Results and discussion . . . . .	64
3.1. Energy analysis . . . . .	64
3.2. Geometric parameters . . . . .	69
3.3. TD-DFT analysis . . . . .	70
3.4. Natural bond orbital (NBO) analysis . . . . .	70
4. Conclusion . . . . .	71
Acknowledgments . . . . .	71
Appendix A. Supplementary data . . . . .	71
References . . . . .	71

## 1. Introduction

Carvacrol (5-isopropyl-2-methylphenol) is a phenolic monoterpene constituent of essential oils of oregano, thyme, and marjoram [1]. Many biological effects have been described for CAR, such as pronounced a good natural antimicrobial and antioxidant agent; however, its poor aqueous solubility and high volatility limit its application in food systems. Beta-cyclodextrin is able to encapsulate hydrophobic molecules improving its aqueous solubility and reducing its volatility [2].

$\beta$ -Cyclodextrin ( $\beta$ -CD) is a cyclic oligosaccharide derived by enzymatic hydrolysis of common starch, which has an internal cavity shaped like a truncated cone of about 8 Å deep and 6.0–6.4 Å in diameter. This cavity possesses a relatively low polarity, so it can accommodate guest organic molecules inside [3]. Due to its particular chemical structure,  $\beta$ -CD can improve the stability, dispersing and dissolving properties of some drugs, and enhance its physical and chemical activity through the inclusion complexes [4].

Recently Emerson H. Santos and coworkers [1] have studied experimentally  $\beta$ -CD/CAR inclusion complexes using kneading (KN) and freeze drying (FD) methods. The results indicated that the formation of complex between CAR and  $\beta$ -CD is an exothermic

<sup>\*</sup> Corresponding author.

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

reaction but the geometry of the  $\beta$ -CD/CAR complex was not elucidated.

The aim of this work is to study the inclusion complex between CAR and  $\beta$ -CD specifically to determine its optimum geometrical structure, to describe the distortion of the guest inside the host cavity, the nature of electronic transitions and the driving intermolecular interactions during the formation of complexes.

## 2. Computational method

The starting geometry of  $\beta$ -CD was taken from Chem-Office 3D ultra (version 10, Cambridge Software). The initial structure of CAR was constructed using Hyperchem 7.5 molecular modeling package [5]. Then, the two structures  $\beta$ -CD (see Fig. 1a) and CAR (see Fig. 1b) were fully optimized by PM3 without any symmetry constraints. Because the semi-empirical PM3 method has been shown to be a powerful tool in the conformational study of cyclodextrin complexes and has high computational efficiency in calculating CD systems [6–8], it was selected in this work to localize the global minimum of the inclusion process of CAR and  $\beta$ -CD.

The construction method was described in several articles [9–11]. The interglucosidic oxygen atoms of  $\beta$ -CD are placed in XY plane and their center of mass was defined as the origin of the coordination system. CAR approaches and passes through the cavity of  $\beta$ -CD from +Z to -Z direction, and the distance between the labeled atom C150 of CAR and  $\beta$ -CD ranges from -8 to +8 Å. The guest is initially located at a Z-coordinate of 8 Å and is moved through the host cavity along the Z-axis to -8 Å at with a stepwise 1 Å. For each step, the geometry of the complex is then optimized allowing changes from the initial conformations but keeping the movement of the reference atom and  $\beta$ -CD totally restricted. Once the preliminary energy minimum was determined for each orientation, we re-optimized the system removing all restrictions.

It should be pointed that the initial structures studied in circling process are the most stable complexes obtained in the passing process.

Thus, in circling process, CAR is placed in XY plane and rotated around Z-axis at 30° intervals from 0° to 360° and the system was re-optimized at each position without imposing any restrictions.

In order to obtain more biological relevant results with implicit solvent model we have undertaken solvent effect computations using PCM model for water as a solvent.

Two possible orientations of the guest molecule in complex were considered. The orientation in which the CAR points toward primary hydroxyl of  $\beta$ -CD was called the “orientation 1”, the other, in which the guest points toward the secondary hydroxyl of  $\beta$ -CD was called the “orientation 2”, see Fig. 2.

To quantify the interaction between host and guest in the optimized geometries, we have evaluated complexation energy ( $\Delta E$ ) using the following formulae (1) to (4)

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

where  $\Delta E$ ,  $E_{\text{free carvacrol}}$  and  $E_{\text{free } \beta\text{-CD}}$  represent the energies of the complex, the free  $\beta$ -CD, and the free carvacrol, respectively.

The deformation energy for each component, host and guest throughout the formation of the complex was defined as the difference in the energy of the totally optimized component compared to its energy in the complex (Eq. (2)) [12].

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

For a deeper understanding of the molecular recognition, the two most stable structures optimized by PM3 method for CAR/ $\beta$ -CD complexes were further optimized using a hybrid approach developed by Morokuma and others [13], called the ONIOM method, which means “Our own N-layer Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics”. This hybrid method allows a partition of the molecular system into two, three or more layers, and distributes the computational methods (MO or MM) among these layers. The two layered ONIOM2 method allows a partition of the molecular system in two layers. In the

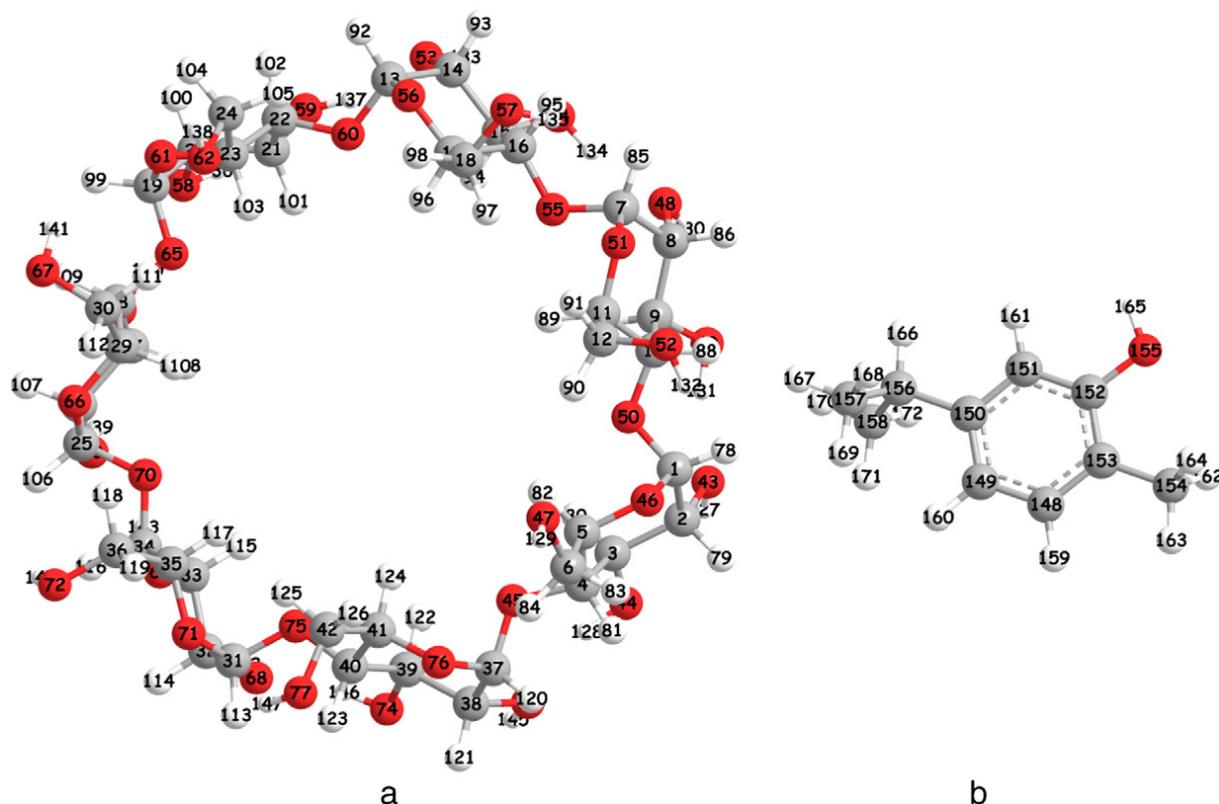


Fig. 1. Geometrical structures of  $\beta$ -CD (a) and CAR (b) optimized by PM3 method.

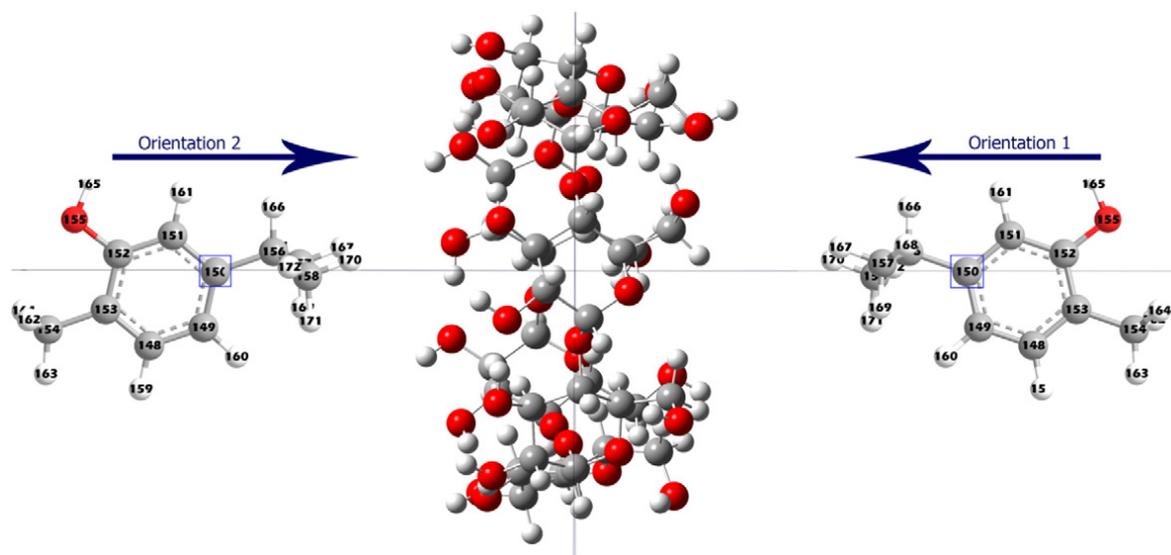


Fig. 2. Coordinate systems used to define the process of complexation for orientations 1 and 2.

terminology of Morokuma and coworkers [13,14], the full system is called “real” and is treated with a low level of theory. The inner layer is termed “model” and is treated with both the low and the high level of theory. The ONIOM2 energy is described as (Eq. (3)) [13]:

$$E^{\text{ONIOM}} = E(\text{high, model}) + E(\text{low, real}) - E(\text{low, model}) \quad (3)$$

where  $E(\text{high, model})$  is the energy of the inner layer (guest) at the high-level of theory,  $E(\text{low, real})$  is the energy of the entire system at the low-level of theory (the complexes), and  $E(\text{low, model})$  is the energy of the model system (outer layer:  $\beta$ -CD) at the low-level of theory.

Further, to improve the precision of the theoretical results, the lowest energy complex resulting from ONIOM2 calculation was fully optimized at the high level of theory DFT.

For the purpose of this work, the B3LYP [15–20] density functional was employed as this is the most widely used density functional and the most popular. In addition to the above-mentioned functional, we have also used the Minnesota density M05-2x functional, a member of the M05 families of density functional developed by Zhao, Truhlar and Schultz, which gave good results [21,22] and is beginning to be increasingly used [23], and which gives us a good result in our study of the CAR/ $\beta$ -CD complex.

Finally, natural bond orbital (NBO) calculations were carried out to quantify the inter- and intramolecular interactions in particular the establishment of hydrogen bonds between  $\beta$ -CD and CAR molecules via the determination of the stabilization energy  $E^{(2)}$ .

The entire semi-empirical, ONIOM2 (Our own N-layer Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics) and DFT (density functional theory) calculations were performed with the Gaussian 09 program package [24].

### 3. Results and discussion

#### 3.1. Energy analysis

The variations of complexation energy in the inclusion process of  $\beta$ -CD and CAR at different distance are shown in Fig. 3a and at different angle  $\Theta$  are exhibited in Fig. 3b. The most stable structure of  $\beta$ -CD/CAR is reached at  $-3 \text{ \AA}$  and  $30^\circ$  for orientation 1 and at  $2 \text{ \AA}$  and  $210^\circ$  for orientation 2. The negative complexation energy for the inclusion complex formation indicates that the encapsulation process is thermodynamically favorable.

From these results, it concludes that the cavity of  $\beta$ -CD is a good candidate to accept CAR as a guest molecule.

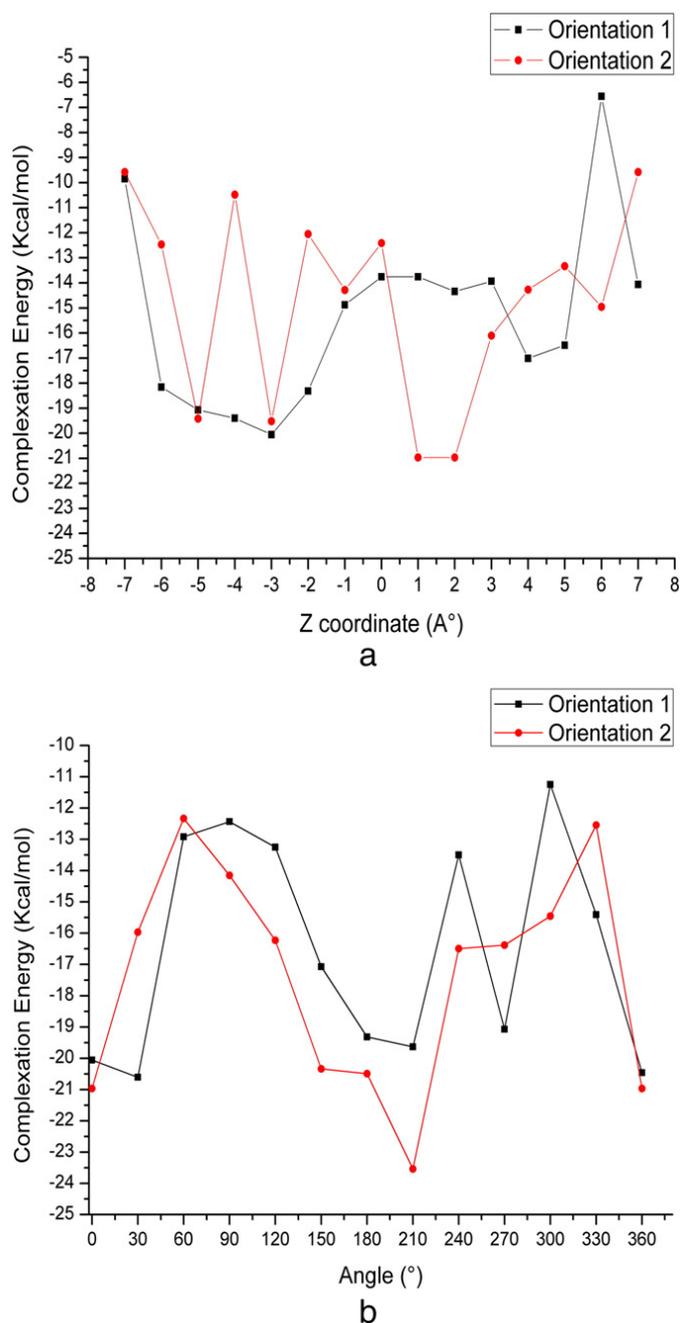
The calculated energies for the most stable structures obtained by PM3 study in vacuum and aqueous solution are summarized respectively in Tables 1 and 2. In vacuum; the orientation 1 was found to have the highest complexation energy, while the orientation 2 has the least complexation energy with  $\beta$ -CD; however the complexation energies differ by 2.93 kcal/mol. These results are in contrast to the complexation energy in water which is in favor of the orientation 1 with an energy gap of 2.03 kcal/mol. This difference is smaller than that between the two orientations of the  $\beta$ -CD/CAR complex in vacuum. Solvation effects lead to the inversion of the complexation orientation from the solution to the vacuum.

Starting from the energy minimum structures obtained with PM3 method, we carried out ONIOM2 method fully geometry optimization at level of theory [B3LYP/6-31G(d): HF/3-21G\*]. We point out that the high level of calculation was carried out on the CAR while the low level was applied on the  $\beta$ -CD. Tables 1 and 2 emphasize the computational results of ONIOM2 study. It is interesting to note that the results indicate that the complexation according to the orientation 1 is significantly more favorable than the orientation 2 in vacuum and in water which is confirmed to previous results obtained with PM3 method in water. Furthermore, it can be seen that the complexation energy of orientation 1 is in favor than that the orientation 2 of 8.05 kcal/mol in vacuum and 3.73 kcal/mol in water.

To validate the observed complexation energy at ONIOM2 method and to access the performance of various functional of DFT, the complexation energies of the most stables structures are computed using the following functionals, B3LYP/6-31G(d) and M05-2x/6-31G(d). The computed complexation energies for the inclusion complexes are obtained by optimizing the structures, at the respective functionals and are provided in Table 3. By all methods the computed complexation energy for orientation 1 in vacuum and in water is strongly favorable. The energy difference becomes in vacuum and in water respectively 5.55 and 3.66 kcal/mol for B3LYP/6-31G(d), 6.95 and 7.4 kcal/mol for M05-2x/6-31G(d).

The relative energy difference of the optimized complexes has the same order of magnitude than that obtained by ONIOM2 method. So we can conclude DFT calculations confirm ONIOM2 results. From these resultants obtained by all methods, we have expected better results with DFT using Minnesota functional family M05-2x/6-31G(d) because these density functional should be calculated more precisely long-distance interactions, particularly, Van der Waals interactions, which are among the most driving forces in the inclusion complexes.

In addition, the deformation of host and guest molecules is important factor involving the stability of inclusion complexes with



**Fig. 3.** Complexation energies of the inclusion complexation of CAR into  $\beta$ -CD at different positions (a) and angles (b), PM3 calculations.

**Table 1**  
Complexation, deformation, HOMO and LUMO energies of orientations 1 and 2 in vacuum.

	Orientation 1	Orientation 2
PM3		
$\Delta E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol)	-20.60	-23.53
$E_{\text{DEF}}(\beta\text{CD})$ (kcal/mol)	1.46	1.10
$E_{\text{DEF}}(\text{CAR})$ (kcal/mol)	0.40	0.37
HOMO (eV)	-9.02	-9.02
LUMO (eV)	0.18	0.21
$\Delta$ (HOMO-LUMO) (eV)	-9.20	-9.23
ONIOM2 (B3LYP/6-31G(d):HF/3-21G*)		
$\Delta E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol)	-20.92	-12.87
$E_{\text{DEF}}(\beta\text{CD})$ (kcal/mol)	2.10	1.38
$E_{\text{DEF}}(\text{CAR})$ (kcal/mol)	0.78	1.01

**Table 2**  
Complexation, deformation, HOMO and LUMO energies of orientations 1 and 2 in water.

	Orientation 1	Orientation 2
PM3		
$\Delta E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol)	-25.12	-23.09
$E_{\text{DEF}}(\beta\text{CD})$ (kcal/mol)	1.33	3.58
$E_{\text{DEF}}(\text{CAR})$ (kcal/mol)	0.59	0.41
HOMO (eV)	-9.16	-9.19
LUMO (eV)	0.04	0.03
$\Delta$ (HOMO-LUMO) (eV)	-9.20	-9.22
ONIOM2 (B3LYP/6-31G(d):HF/3-21G*)		
$\Delta E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol)	-13.45	-9.72
$E_{\text{DEF}}(\beta\text{CD})$ (kcal/mol)	1.31	2.54
$E_{\text{DEF}}(\text{CAR})$ (kcal/mol)	0.64	0.67

cyclodextrins. It is clearly showed in Tables 1, 2 and 3 that the deformation energy of the  $\beta$ -CD molecule is higher than that of CAR in orientations 1 and 2 in vacuum and in water. This confirms that the flexibility of the  $\beta$ -CD structure plays an important role in increasing the stability of the whole system upon complexation.

Table 3 provides the dipole moment of the inclusion complexes for the  $\beta$ -CD/CAR at B3LYP/6-31G(d) and M05-2x/6-31G(d) in vacuum and in water.

The direction and the value of dipole moment of host and guest are important factor in the stabilization of the inclusion complex. An anti-parallel arrangement of the dipole moments of the host and guest is preferable meaning to better interaction and reduction of the polarity of cyclodextrin [9,25]. From Tables 3 and 3S we can see that the dipole moments of  $\beta$ -CD, CAR and CAR/ $\beta$ -CD complex are different.

Comparing the dipole moments of the two complexes in vacuum and in water calculated at M05-2x/6-31G(d), we can obtain that the dipole moment of orientation 2 is 1.76 D (3.47 D in water) smaller than that of orientation 1, which means that the dipole moment of the complex has a closed relation with the polarity of the guest molecule.

The results of the HOMO and LUMO energies obtained by PM3, B3LYP/6-31G(d) and M05-2x/6-31G(d) in vacuum and in water of the complexes are summarized in Tables 1, 2 and 3. The HOMO represents the ability to donate electron and the LUMO as an electron acceptor represents the ability to obtain an electron. The most important terms in this kind of interaction are contributed from the partial charge transfer between the HOMO of one component and the LUMO of another. The  $\Delta(E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}})$  gap is an important scale of stability [26] and chemicals with large  $\Delta(E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}})$  values tend to have higher stability. The  $\Delta(E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}})$  of the orientation 1 (in vacuum and in water) was higher than that of the orientation 2. These results are in well agreement with the results of the complexation energy. The typical counter plots of HOMO and LUMO of  $\beta$ -CD/CAR in water obtained by B3LYP/6-31G(d) are shown in Fig. 4. From Fig. 4 it can be seen that these results indicate that the HOMO orbital is localized on the CAR and the LUMO orbital are localized on both host and guest molecules signifying that mutual interactions are established between CAR and  $\beta$ -CD.

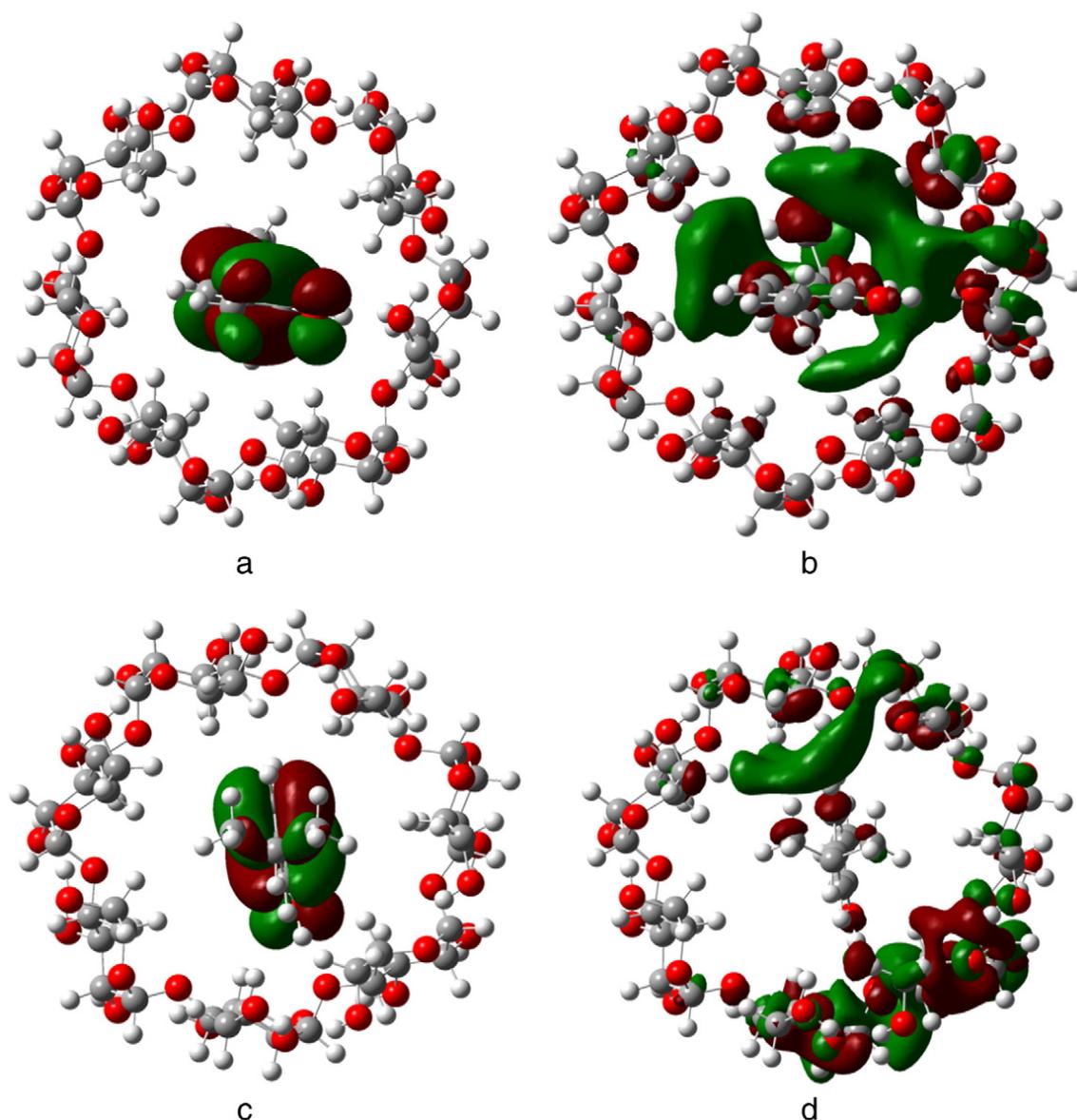
Mulliken atomic charges computed by the natural bond orbital (NBO) approach of free and encapsulated CAR and  $\beta$ -CD in both vacuum and water are presented in Tables 4 and 4S.

It can be seen from Table 4 that: i) all atomic charges of CAR are changed upon complexation into  $\beta$ -CD cavity, ii) the important modification is observed in C149, C150, C153, C154, C157 and C158, iii) the O155 negative atomic charge is increased after interaction with  $\beta$ -CD by 0.07e and 0.08e for 1 and 2 orientation respectively and iv) H atoms of CAR interact widely with internal behavior of  $\beta$ -CD by increasing its atomic charges, this is supported by NBO calculation (see Table 5).

On the other hand, charge distribution (see Table 4S) reveals that the charges of some atoms of  $\beta$ -CD in orientations 1 and 2 are more

**Table 3**  
Energies, HOMO, LUMO, dipole moments and thermodynamic parameters of orientations 1 and 2 in vacuum and in water calculated by B3LYP/6-31G(d) and M05-2x/6-31G(d) methods.

	In vacuum		In water	
	Orientation 1	Orientation 2	Orientation 1	Orientation 2
B3LYP/6-31G(d)				
$\Delta E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol)	– 11.62	– 6.07	– 7.91	– 4.25
$E_{\text{DEF}}(\beta\text{CD})$ (kcal/mol)	0.98	1.02	0.77	1.23
$E_{\text{DEF}}(\text{CAR})$ (kcal/mol)	0.53	0.33	0.35	0.28
HOMO (eV)	– 5.71	– 5.95	– 5.77	– 5.92
LUMO (eV)	0.02	– 0.13	0.02	– 0.07
$\Delta$ (HOMO-LUMO) (eV)	– 5.73	– 5.82	– 5.79	– 5.85
$\mu$ (Debye)	7.55	5.24	10.20	6.74
$\Delta H^0$ (kcal/mol)	– 10.27	– 4.09	– 6.62	– 4.44
$\Delta G^0$ (kcal/mol)	3.58	13.15	10.64	11.54
$\Delta S^0$ (cal/K)	– 66.29	– 77.63	– 82.89	– 78.65
M05-2x/6-31G(d)				
$\Delta E_{\text{complexation}}$ (kcal/mol)	– 25.13	– 18.18	– 22.61	– 15.21
$E_{\text{DEF}}(\beta\text{CD})$ (kcal/mol)	1.59	1.39	1.16	1.90
$E_{\text{DEF}}(\text{CAR})$ (kcal/mol)	0.64	0.36	0.40	0.32
HOMO (eV)	– 7.30	– 7.61	– 7.34	– 7.44
LUMO (eV)	0.88	0.66	0.92	0.89
$\Delta$ (HOMO-LUMO) (eV)	– 8.18	– 8.27	– 8.26	– 8.33
$\mu$ (Debye)	7.40	5.64	10.47	7.00



**Fig. 4.** Typical contour plots of HOMO and LUMO respectively of orientation 1 (a), (b) and orientation 2 (c), (d).

**Table 4**

The calculated NBO charges of free and encapsulated carvacrol in vacuum and in water.

N = atom	In vacuum			In water		
	Free	Orientation 1	Orientation 2	Free	Orientation 1	Orientation 2
C148	-0.19	0.22	-0.22	-0.212	-0.211	-0.212
C149	-0.19	-0.28	-0.27	-0.209	-0.213	-0.212
C150	0.20	-0.03	-0.02	0.186	0.179	0.178
C151	-0.27	-0.32	-0.31	-0.284	-0.286	-0.284
C152	0.29	0.35	0.34	0.281	0.303	0.299
C153	0.15	-0.08	-0.08	0.138	0.127	0.130
C154	-0.52	-0.69	-0.69	-0.527	-0.522	-0.523
O155	-0.64	-0.71	-0.72	-0.660	-0.667	-0.669
C156	-0.17	-0.26	-0.26	-0.161	-0.158	-0.158
C157	-0.44	-0.67	-0.66	-0.445	-0.447	-0.449
C158	-0.44	-0.67	-0.67	-0.445	-0.447	-0.444
H159	0.12	0.25	0.24	0.137	0.135	0.135
H160	0.12	0.23	0.22	0.134	0.133	0.133
H161	0.11	0.22	0.22	0.144	0.137	0.138
H162	0.16	0.25	0.25	0.162	0.163	0.163
H163	0.15	0.24	0.23	0.159	0.157	0.158
H164	0.16	0.25	0.25	0.162	0.163	0.163
H165	0.41	0.51	0.50	0.432	0.434	0.433
H166	0.12	0.24	0.24	0.133	0.137	0.137
H167	0.14	0.23	0.24	0.144	0.146	0.147
H168	0.15	0.23	0.23	0.146	0.147	0.147
H169	0.14	0.24	0.22	0.148	0.148	0.149
H170	0.14	0.23	0.23	0.144	0.146	0.146
H171	0.14	0.23	0.24	0.148	0.148	0.148
H172	0.15	0.24	0.22	0.146	0.147	0.147

negatives or more positives than those in the isolated  $\beta$ -CD. Charge of other atoms of  $\beta$ -CD was decreased after complexation. This means that when the host molecule interacts with CAR, its charge distribution changes.

It is well known that the semi-empirical methods underestimate the electronic plus nuclear repulsion interaction energy ( $\Delta E_{\text{ele-nuc}}$ ) and therefore a treatment of electronic correlation is necessary. Based on successfully sequential methodology used by M.A.S. Costa et al. group

for cyclodextrins supramolecular complexes [27], the electronic plus nuclear repulsion energy contribution ( $\Delta E_{\text{ele-nuc}}$ ) was evaluated by single point B3LYP/6-31G(d) calculations using the fully optimized PM3 geometries. The PM3 frequencies were also used for the evaluation of the internal energy ( $\Delta E_{\text{int}}$ ) and thermal correction to the Gibbs free energy ( $\Delta G$ ), with the aid of the well known formulae of Statistical Thermodynamics. We calculate the enthalpy ( $\Delta H$ ) and Gibbs free energy ( $\Delta G$ ) of the inclusion processes using the equations below, where

**Table 5**Geometrical parameters of CAR before and after inclusion in  $\beta$ -CD, bond distances (Å), angle ( $^{\circ}$ ) and dihedral angles ( $^{\circ}$ ) calculated by PM3/B3LYP/6-31G(d)/M05-2x/6-31G(d) methods in water.

	Free CAR	Orientation 1	Orientation 2
	PM3/B3LYP6-31G(d)/M05-2x/6-31G(d)	PM3/B3LYP/6-31G(d)/M05-2x/6-31G(d)	PM3/B3LYP6-31G(d)/M05-2x/6-31G(d)
Bond lengths (Å)			
C151–C152	1.40/1.40/1.39	1.40/1.40/1.40	1.40/1.40/1.40
C151–H161	1.10/1.09/1.09	1.11/1.09/1.08	1.11/1.09/1.08
C152–O155	1.37/1.37/1.37	1.37/1.36/1.36	1.37/1.37/1.36
O155–H165	0.95/0.97/0.97	0.95/0.98/0.98	0.96/0.98/0.98
Bond angle ( $^{\circ}$ )			
C150–C149–H160	118.11/117.11/117.36	118.15/117.52/117.71	118.26/117.09/117.71
C150–C151–C152	107.78/109.04/109.28	107.98/111.76/111.42	108.06/110.26/111.42
C151–C152–O155	110.81/111.83/111.30	110.46/112.12/111.69	111.92/112.58/111.69
C148–C153–C152	110.82/111.83/111.30	110.89/112.02/110.70	109.16/111.58/110.50
H152–O155–H165	110.81/110.96/110.60	111.16/110.61/110.74	110.82/110.62/110.74
H150–C156–C157	107.46/107.85/108.17	107.40/107.93/108.07	107.15/107.97/108.07
H150–C156–C158	111.88/111.27/110.67	112.12/111.35/110.65	111.56/111.40/110.65
Dihedral angle ( $^{\circ}$ )			
H159–C148–C153–C154	0.00/0.00/0.00	0.49/–0.34/0.02	–2.55/2.16/0.02
C156–O150–C151–H161	61.73/62.57/61.93	67.48/64.47/60.80	34.27/56.17/60.80
C149–O150–C156–C157	–61.72//–62.56//–61.90	–56.21/–60.58/–63.10	–88.78/–68.91/–63.10
C149–O150–C156–C158	–118.27/–117.43/–118.06	–112.65/–116.05/–120.84	–146.96/–125.13/–120.84
C151–O150–C156–C157	118.28/117.44/118.10	123.66/118.91/115.27	89.99/109.79/115.27
C151–O150–C156–C158	0.01/0.01/0.02	5.63/1.39/–2.59	–28.42/–7.53/–2.59
C151–O150–C156–H166	–0.02/–0.01/–0.01	4.54/4.42/6.44	–2.88/–8.72/6.44
H161–C151–C152–O155	179.98/179.99/180.00	–176.00/–176.09/–174.81	177.44/171.33/–174.81
C151–C152–O155–H165	119.84/120.24/120.23	119.98/120.17/120.20	118.72/120.05/120.20
C153–C152–O155–H165	119.78/121.16/120.80	119.86/121.68/121.41	119.53/121.50/121.41
C148–C153–C154–H163	121.94/121.94/121.99	121.70/122.58/122.22	122.10/121.94/122.22

$\Delta E_{\text{int}}$  and  $\Delta G_{\text{T}}$  are respectively the thermal correction to enthalpy and Gibbs free energy and  $T\Delta S$  the entropic term,

$$\Delta H = \Delta E_{\text{ele-nuc}} + \Delta E_{\text{int}}$$

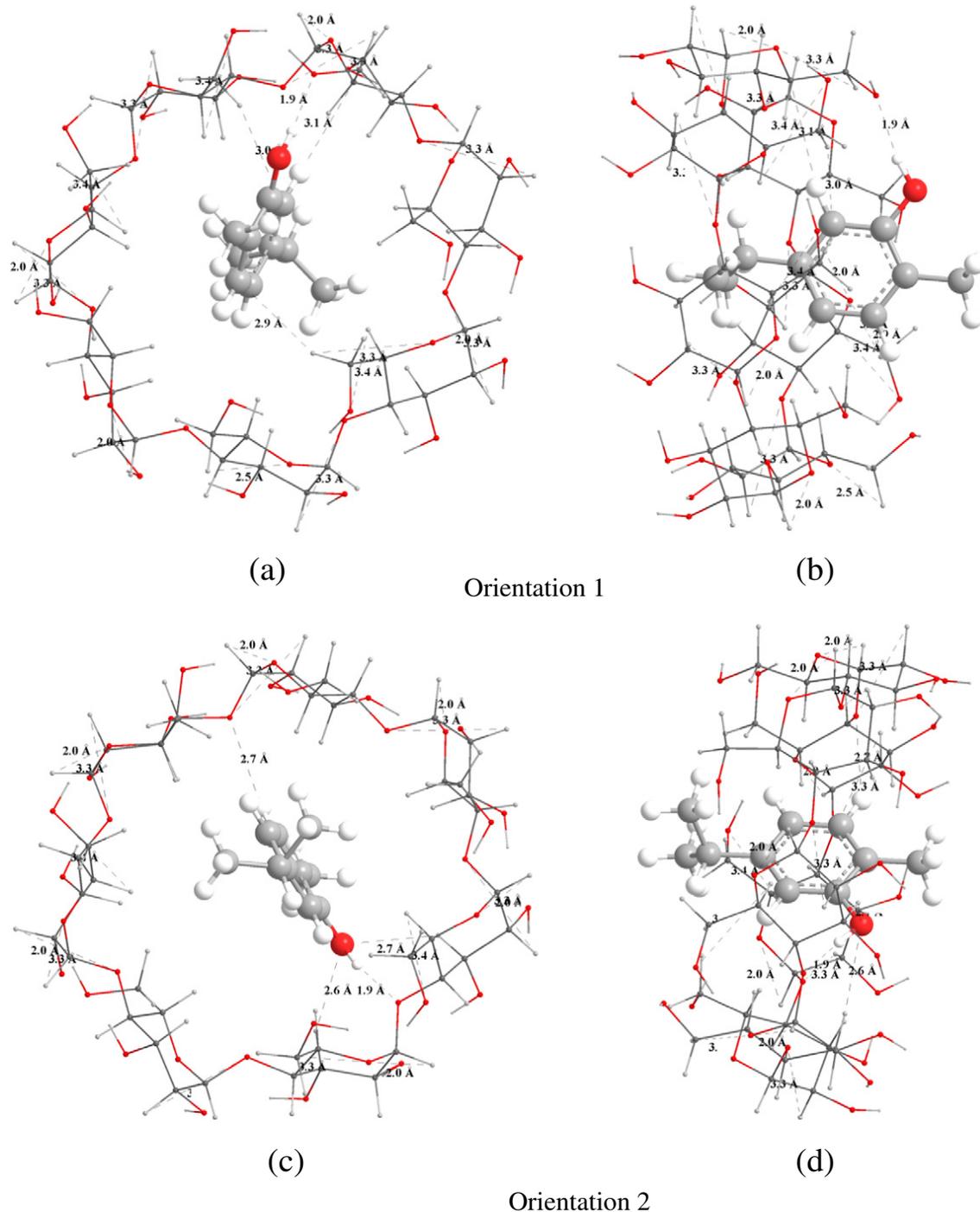
$$\Delta G = \Delta E_{\text{ele-nuc}} + \Delta G_{\text{T}}$$

where  $\Delta G_{\text{T}} = \Delta E_{\text{int}} - T\Delta S$ .

The thermodynamic properties were carried out at 1 atm and 298.15 K are summarized in Table 3. The enthalpy changes ( $\Delta H$ ) and Gibbs free energy ( $\Delta G$ ) were also calculated from the association of CAR with  $\beta$ -CD. It can be observed that  $\Delta H$  has negative values for

CAR/ $\beta$ -CD inclusion complex in 1 and 2 orientations which explains that association of CAR with  $\beta$ -CD was exothermic and most enthalpy-driven.

The obtained thermodynamic results were done at 25 °C, indicating that  $\Delta G$  is positive in both vacuum and water which mean that the formation of CAR/ $\beta$ -CD inclusion complex is not spontaneous. In fact, the experimental results obtained by Emerson H. Santos et al. give that CAR/ $\beta$ -CD inclusion complex is more stable (low temperature) at 10 °C than that 25 °C. In addition, it can be seen that the entropy change ( $\Delta S$ ) of orientations 1 and 2 are also both negative in vacuum and in water, this indicates that the inclusion process is an exothermic and enthalpy controlled process. The negative enthalpy change ( $\Delta H$ ) arose



**Fig. 5.** Top and side views of the optimized structures of orientations 1 and 2 in vacuum (a, b, c, d) and in water (a', b', c', d'). The possible intra- and intermolecular hydrogen bonds are shown as a dotted line.

from the Van der Waals interactions and hydrogen bonds formation, while the negative entropy change is the steric barrier caused by molecular geometrical shape and limit of  $\beta$ -CD cavity to the freedom of shift and rotation of CAR molecule. The same results are also given with the experimental observation [1].

### 3.2. Geometric parameters

The optimized molecular structures of the orientations 1 and 2 at each energy minimum in vacuum and in water obtained by B3LYP/6-31G(d) and M05-2x/6-31G(d) are shown in Fig. 5. All geometries of the complexes obtained by all methods in water have almost the same similar geometry to that obtained in vacuum, in which CAR molecule is inserted partially into the cyclodextrin cavity. We can also point out from Fig. 5, several intra- and intermolecular conventional hydrogen

bond interactions were established. In orientation 1, the methyl group of the guest molecule is located outside the cavity of  $\beta$ -CD and his propyl group is located at the secondary hydroxyls rim.

The structural parameters of the host and the guest molecules before and after complexation obtained from PM3, B3LYP/6-31G(d) and M05-2x/6-31G(d) calculations in water are summarized in Tables 5 and 5S (see supplementary file). Upon complexation, a remarkable distortion of the CAR molecule was detected. This one was confirmed by comparing the variation of the mean bond angle and dihedral angle before and after complexation. As can be seen in Table 5, these results indicate that the guest in orientations 1 and 2 has completely changed its initial geometry. This change is clearly justified by the difference between the values of the dihedral angles of the guest molecule before and after the complexation. Thus, the molecule under consideration becomes deformed and adapts to a specific conformation inside the host cavity to

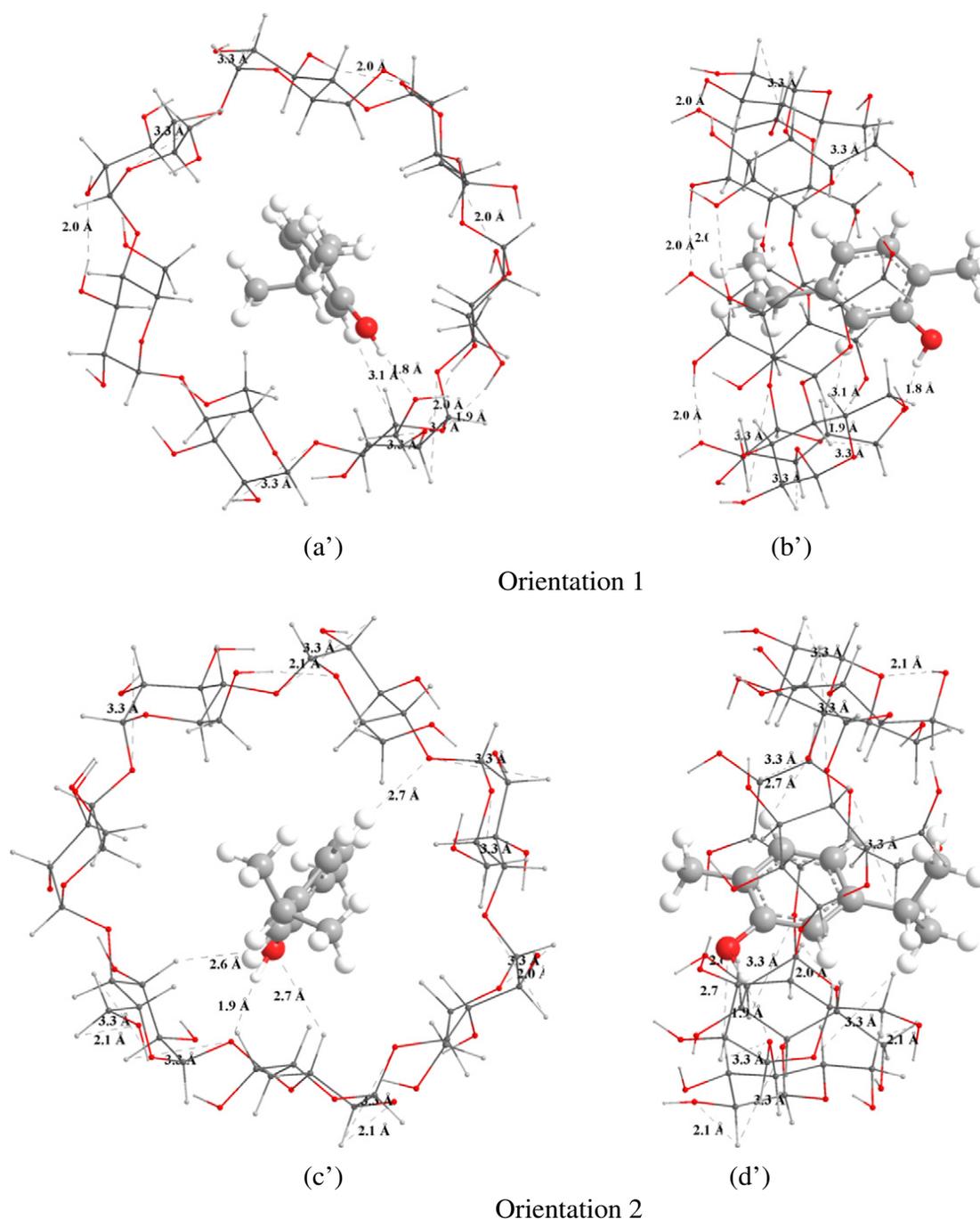


Fig. 5 (continued).

**Table 6**  
Vertical excitation energies (eV), oscillator strengths (f) and configurations of excitations.

		$\lambda$ (nm)	$E$ (eV)	f	Configuration	Main attribution
Orientation 1	Band 1	247	5.0113	0.0470	H $\rightarrow$ L (38.64%)	CAR/CD
	Band 2	217	5.6935	0.0576	H - 1 $\rightarrow$ L (11.55%)	CAR/CD
					H $\rightarrow$ L (1.38%)	CAR/CD
					H $\rightarrow$ L + 1 (36.62%)	CAR/CD
Orientation 2	Band 3	199	6.2073	0.0041	H $\rightarrow$ L + 2 (47.84%)	CAR/CD
	Band 1	245	5.0431	0.0339	H $\rightarrow$ L (38.06%)	CAR/CD
					H-1 $\rightarrow$ L (12.04%)	CAR/CD
	Band 2	217	5.7115	0.0623	H $\rightarrow$ L + 1 (36.87%)	CAR/CD
					H $\rightarrow$ L + 2 (42.61%)	CAR/CD
					H $\rightarrow$ L + 3 (2.57%)	CAR/CD
Band 3	194	6.3781	0.0063	H $\rightarrow$ L + 6 (1.98%)	CAR/CD	

form a more stable inclusion complex. This result is confirmed by the deformation energy (see Tables 1, 2 and 3). On the other hand the geometrical changes of  $\beta$ -CD before and after complexation with CAR are shown in Table 5S (see supplementary file). Dihedral angles are the structural parameters that are most disturbed during the complex formation in both orientations, which prove that the conformational flexibility plays a key role in the complexation process.

### 3.3. TD-DFT analysis

The time dependent density functional theory (TD-DFT) in water at CPCM model was adopted and B3LYP/6-31G(d) level on the basis of fully optimized ground-state structure was selected to investigate the nature of electronic transitions [26,28]. The vertical excitation energies, oscillator strengths (f) and configurations of excitations for orientations 1 and 2 are collected in Table 6. For orientation 1, the main absorption bands are observed at 199 nm, 217 nm and 247 nm. The absorption band at 247 nm have oscillator strength of 0.047. In this excitation, the H  $\rightarrow$  L (38.64%) configuration is responsible for this absorption. The second band at 217 nm has oscillator strength of 0.057 and vertical excitation energy equal to 5.693 eV. In this excitation, H  $\rightarrow$  L + 1 (36.62%), H - 1  $\rightarrow$  L (11.55%) and H  $\rightarrow$  L (1.38%) configurations are responsible for this absorption. For the third band at 199 nm the vertical excitation energy equal to 5.055 eV. In this excitation, H  $\rightarrow$  L + 2 (47.84%) has a large contribution, and can be responsible for this absorption.

For orientation 2, the absorption bands are observed at 245 nm, 217 nm and 197 nm have oscillator strength of 0.034, 0.062 and 0.006, respectively. For three absorption bands H  $\rightarrow$  L (38.06%), H - 1  $\rightarrow$  L (12.04%), H  $\rightarrow$  L + 1 (36.87%), H  $\rightarrow$  L + 2 (42.61%), H  $\rightarrow$  L + 3 (2.57%) and H  $\rightarrow$  L + 6 (1.98%) configurations can be responsible for this absorption.

### 3.4. Natural bond orbital (NBO) analysis

Natural bond orbital analysis provides an efficient method for studying intra- and intermolecular bonding and interaction among bonds,

and also provides a convenient basis for investigating charge transfer or conjugative interaction in molecular systems. Some electron donor orbital, acceptor orbital and the interacting stabilization energies resulting from the second-order micro-disturbance theory are reported [29]. The larger the  $E^{(2)}$  value, the more intensive is the interaction between electron donors and electron acceptors, the more donating tendency from electron donors to electron acceptors and the greater the extent of conjugation of the whole system. Delocalization of electron density between occupied Lewis-type (bond or lone pair) NBO orbitals and formally unoccupied (antibond or Rydberg) non-Lewis NBO orbital's correspond to a stabilizing donor-acceptor interaction.

$$E^{(2)} = AE_{ij} = \frac{q_i F(i, j)}{\varepsilon_j - \varepsilon_i} \quad (4)$$

where  $q_i$  is the donor orbital occupancy,  $\varepsilon_i$  and  $\varepsilon_j$  are diagonal elements and  $F(i, j)$  is the off diagonal NBO Fock matrix element.

The NBO analysis was performed by B3LYP/6-31G(d) and M05-2x/6-31G(d) level of theory in vacuum and in water for orientations 1 and 2. The most important acceptor-donor interactions with high second-order perturbation energies  $E^{(2)}$  are provided in Tables 7 and 8.

We notice that **in vacuum**, when the CAR acts as a donor in orientation 1, the transfer occurs mostly from the  $\sigma$  (C148–C153), to the antibonding acceptor  $\sigma^*$  (C12–H90) orbital of  $\beta$ -CD. On the other side, when the CAR is an acceptor, the important H-bond is formed between Lone pair (O 62) and  $\sigma^*$  (O155–H165) with energy 4.09 kcal/mol from B3LYP/6-31G(d) (4.44 from M05-2x/6-31G(d)). In orientation 2, when CAR plays the role of acceptor, the important interaction is observed between LP (O50) and  $\sigma^*$  (O155–H165). The energy of this H-bond was estimated at 11.00 and 12.26 kcal/mol from B3LYP/6-31G(d) and M05-2x/6-31G(d) respectively.

**In water:** when CAR in orientation 1 plays the role of donor, the important intermolecular hydrogen bond is observed between  $\sigma$  (C151–H161) and  $\sigma^*$  (C23–H103) with energy equal to 0.70 kcal/mol. In the case where CAR is acting as an acceptor Lone pair (O62) of  $\beta$ -CD interacts with vacant orbital  $\sigma^*$  (O155–H165) of CAR leading to the formation of H-bond positioned to 1.84 Å and angle of 166.48°. The energy of this H-bond was estimated at 3.55 kcal/mol with B3LYP/

**Table 7**  
Donor-acceptor interactions and stabilization energies  $E^{(2)}$  (kcal/mol) in vacuum.

Orbital donor	Orbital acceptor	$E^{(2)}$ (kcal/mol)		d (Å)	Angle (°)
		B3LYP/6-31G(d)	M05-2x/6-31G(d)		
<b>Orientation 1</b>					
LP (O62)	$\sigma^*$ (O155–H165)	4.09	4.44	1.85	168.32
LP (O47)	$\sigma^*$ (C148–H159)	0.52	0.63	2.71	149.71
$\sigma$ (C148–C153)	$\sigma^*$ (C12–H90)	0.26	0.27	2.94	152.56
<b>Orientation 2</b>					
LP (O50)	$\sigma^*$ (O155–H165)	11.00	12.26	1.94	68.36
LP (O65)	$\sigma^*$ (C148–H159)	0.71	0.83	2.68	143.17
LP (O155)	$\sigma^*$ (C3–H80)	1.03	1.14	2.59	15.79
LP (O155)	$\sigma^*$ (C9–H87)	0.61	0.56	2.71	131.76

**Table 8**  
Donor–acceptor interactions and stabilization energies  $E^{(2)}$  (kcal/mol) in water.

Orbital donor	Orbital acceptor	$E^{(2)}$ (kcal/mol)		d (Å)	Angle (°)
		B3LYP/6-31G(d)	M05-2x/6-31G(d)		
<b>Orientation 1</b>					
LP (O62)	$\sigma^*$ (O155–H165)	3.55	3.75	1.84	166.48
$\sigma$ (C151–H161)	$\sigma^*$ (C23–H103)	0.70	0.70	3.05	168.84
<b>Orientation 2</b>					
LP (O50)	$\sigma^*$ (O155–H165)	10.32	11.58	1.95	170.41
LP (O65)	$\sigma^*$ (C148–H159)	0.60	0.70	2.71	137.75
LP (O155)	$\sigma^*$ (C3–H80)	0.97	1.06	2.61	152.06
LP (2) O155	$\sigma^*$ (C9–H87)	0.53	0.58	2.71	130.69
$\sigma$ (C151–C152)	$\sigma^*$ (C11–H89)	0.53	0.58	2.82	139.87

6-31G(d) and 3.75 with M05-2x/6-31G(d) calculations. In orientation 2 when CAR acts as acceptor, the energy stabilization of inclusion complex is much larger than that when CD acts as donor. In conclusion, we can confirm that intermolecular hydrogen is the main driving force of the formation of inclusion complex.

#### 4. Conclusion

We have investigated the complexation processes of CAR/ $\beta$ -CD using PM3, ONIOM2 and DFT methods. The results showed that orientation 1 is more favored than orientation 2 in vacuum and in water. The statistical thermodynamic calculation demonstrates that the formation of the complexes becomes an enthalpy-driven process. The intermolecular hydrogen interactions in the CAR/ $\beta$ -CD play an essential role with regard to the stability of these complexes.

#### Acknowledgments

This study was supported by Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research and General Direction of Scientific Research as a part of projects CNEPRU (no. E01520100004 and no. E01520140081).

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2016.09.053>.

#### References

- [1] E.H. Santos, J.A. Kamimura, L.E. Hill, C.L. Gomes, Characterization of carvacrol beta-cyclodextrin inclusion complexes as delivery systems for antibacterial and antioxidant applications, *LWT Food Sci. Technol.* 60 (2015) 583–592.
- [2] M. Satoru, T. Shibamoto, The role of flavor and fragrance chemicals in TRPA1 (transient receptor potential cation channel, member A1) activity associated with allergies, *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 11 (2015).
- [3] F. Vogtle, F. Alfter, M. Grognez, *Supramolecular Chemistry: An Introduction*, Wiley, New York, 1991.
- [4] R. Mohamed, F. Madi, L. Nouar, A. Bouhadiba, S. Haiahem, D.E. Khatmi, Y. Belhocine, Driving forces and electronic structure in  $\beta$ -cyclodextrin/3,3'-diaminodiphenylsulphone complex, *J. Mol. Liq.* 199 (2014) 501–510.
- [5] Hyperchem, Release 7.51 for windows, Hypercube. Inc. 2002.
- [6] L. Lei, Q.-X. Guo, Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry, *J. Incl. Phenom.* 50 (2004) 95–103.
- [7] A.A. Rafati, S.M. Hashemianzadeh, Z.B. Nojini, M.A. Safarpour, Theoretical study of the inclusion complexes of  $\alpha$  and  $\beta$ -cyclodextrins with decyltrimethylammonium bromide (DTAB) and tetradecyltrimethylammonium bromide (TTAB), *J. Mol. Liq.* 135 (2007) 153–157.
- [8] M. Keiji, Why do molecules interact? The origin of electron donor-acceptor complexes, hydrogen bonding and proton affinity, *Acc. Chem. Res.* 10 (1977) 294–300.
- [9] X.-S. Li, L. Liu, Q.-X. Guo, S.-D. Chu, Y.-C. Liu, PM3 molecular orbital calculations on the complexation of  $\alpha$ -cyclodextrin with acetophenone, *Chem. Phys. Lett.* 307 (1999) 117–120.
- [10] C. Yan, Z. Xiu, X. Li, C. Hao, Molecular modeling study of  $\beta$ -cyclodextrin complexes with (+)-catechin and (–)-epicatechin, *J. Mol. Graph. Model.* 26 (2007) 420–428.
- [11] Y. Cao, X. Xiao, S. Ji, R. Lu, Q. Guo, Study of the inclusion processes of styrene and  $\alpha$ -methyl-styrene in  $\beta$ -cyclodextrin, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 60 (2004) 815–820.
- [12] D. Imene, N. Leila, M. Fatiha, H. Sakina, B. Abdelaziz, K.D. Eddine, Inclusion complexes of ortho-anisidine and  $\beta$ -cyclodextrin: a quantum mechanical calculation, *Comptes rendus chimie* 16 (2013) 696–703.
- [13] S. Dapprich, I. Komáromi, K.S. Byun, K. Morokuma, M.J. Frisch, A new ONIOM implementation in Gaussian 98. Part I. The calculation of energies, gradients, vibrational frequencies and electric field derivatives, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* 461–462 (1999) 1–21.
- [14] S.K. Xing, C. Zhang, H.Q. Ai, Q. Zhao, Q. Zhang, D.Z. Sun, Theoretical study of the interactions of  $\beta$ -cyclodextrin with 2'-hydroxyl-5'-methoxyacetophone and two of its isomers, *J. Mol. Liq.* 146 (2009) 15–22.
- [15] J.J.P. Stewart, Application of the PM6 method to modeling the solid state, *J. Mol. Model.* 14 (2008) 499–535.
- [16] J.M. Giussi, B. Gastaca, A. Albesa, M.S. Cortizo, P.E. Allegretti, Determination of thermodynamic parameters of tautomerization in gas phase by mass spectrometry and DFT calculations: keto-enol versus nitrile-ketenimine equilibria, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 78 (2011) 868–873.
- [17] K. Morokuma, ONIOM and its applications to material chemistry and catalyses, *Bull. Kor. Chem. Soc.* 24 (2003) 797–801.
- [18] M.-J. Huang, Z. Quan, Y.-M. Liu, Computational modeling of inclusion complexes of  $\beta$ -cyclodextrin with enantiomers of salsolinol, N-methyl-salsolinol, and 1-benzyl-tetrahydroisoquinoline, *Int. J. Quantum Chem.* 109 (2009) 81–90.
- [19] A.D. Becke, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648–5652.
- [20] W. Li, B. Lu, F. Chen, F. Yang, Z. Wang, Host-guest complex of cypermethrin with  $\beta$ -cyclodextrin: a spectroscopy and theoretical investigation, *J. Mol. Struct.* 990 (2011) 244–252.
- [21] K. Helios, R. Wysiokiński, A. Pietraszko, D. Michalska, Vibrational spectra and reinvestigation of the crystal structure of a polymeric copper(II)-orotate complex, [Cu( $\mu$ -HOR)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>: the performance of new DFT methods, M06 and M05-2X, in theoretical studies, *Vib. Spectrosc.* 55 (2011) 207–215.
- [22] J. Gu, J. Wang, J. Leszczynski, Stacking and H-bonding patterns of dGpdC and dGpdCpdG: performance of the M05-2X and M06-2X Minnesota density functionals for the single strand DNA, *Chem. Phys. Lett.* 512 (2011) 108–112.
- [23] Y. Zhao, N.E. Schultz, D.G. Truhlar, Design of density functionals by combining the method of constraint satisfaction with parametrization for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions, *J. Chem. Theory Comput.* 2 (2006) 364–382.
- [24] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, Y. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian, Inc. Wallingford CT, 2009.
- [25] E.-C. Yang, X.-J. Zhao, F. Hua, J.-K. Hao, Semi-empirical PM3 study upon the complexation of  $\beta$ -cyclodextrin with 4,4'-benzidine and O-tolidine, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* 712 (2004) 75–79.
- [26] M. Nora, M. Fatiha, N. Leila, H. Sakina, K.D. Eddine, Density functional study of inclusion complex of alendazole/cucurbit [7]uril: structure, electronic properties, NBO, GIAO and TD-DFT analysis, *J. Mol. Liq.* 211 (2015) 40–47.
- [27] M.A.S. Costa, C.P.A. Anconi, H.F. Dos Santos, W.B. De Almeida, C.S. Nascimento, Inclusion process of tetracycline in  $\beta$  and  $\gamma$ -cyclodextrins: a theoretical investigation, *Chem. Phys. Lett.* 626 (2015) 80–84.
- [28] M. Fatiha, B. Faiza, K. Ichraf, N. Leila, K.D. Eddine, TD-DFT calculations of visible spectra and structural studies of carbendazim inclusion complex with cucurbit[7]uril, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 50 (2015) 37–42.
- [29] C. James, A. Amal Raj, R. Reghunathan, I. Hubert Joe, V.S. Jayakumar, Structural conformation and vibrational spectroscopic studies of 2,6-bis(p-N,N-dimethylbenzylidene)cyclohexanone using density functional theory, *J. Raman Spectrosc.* 37 (2006) 1381–1392.