

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



Faculté : Mathématiques, Informatique et des Sciences de la Matière
Département : Sciences de la Matière
Laboratoire de domiciliation : Laboratoire de chimie Computationnelle et Nanostructure.

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

Domaine : Sciences de la Matière Filière : Chimie
Spécialité : Chimie théorique et computationnelle

Présentée par

DJELLALA Imane

Intitulée

**Investigation des interactions intermoléculaires dans les complexes
d'inclusion de pyroquilone avec les cucurbit[n]uriles (n = 7,8) par la DFT
dispersée.**

Soutenue le : 20/11/2022

Devant le Jury composé de :

Nom et Prénom

Grade

Mr MERDES Rachid	Professeur	Univ. de Guelma	Président
Mme NOUAR Leila	Professeur	Univ. de Guelma	Encadreur
Mr GHEID Abdalhak	Professeur	Univ. de Souk Ahras	Examinateur
Mme BERRDJEM Yamina	Professeur	Univ. de Souk Ahras	Examinatrice
Mme MERABET Nora	MCA	Univ. de Guelma	Examinatrice
Mme MADI Fatiha	Professeur	Univ. de Guelma	Invitée

Année Universitaire : 2021/2022

Dédicace

*A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur
tendresse, leur soutien et leurs prières*

tout au long de mes études,

*À mon frère et mes sœurs et l'épouse de mon frère et n'oubliez pas
la Princesse **Djana** pour leurs encouragements.*

A tout ma Famille

A mes amies et collègues de travail

Et à tous ceux que je ne nomme pas, mais qui se reconnaîtront.

Je dédie ce modeste travail

DJELLALA Imane

Remerciements

*Je remercie, tout d'abord le Bon Dieu pour m'avoir donné le courage et la volonté pour réaliser cette thèse ; qui représente le travail d'un peu plus de trois ans de recherche. Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de recherche « Chimie Computationnelle et Nanostructure. », sous la direction du professeur **NOUAR Leila** de l'université 8 mai 1945 Guelma.*

*Tout d'abord, je tiens à adresser mes plus vifs remerciements à ma Directrice de thèse Professeur **NOUAR Leila** qui m'a encouragé et soutenu tout au long de ce travail, ces conseils m'ont été d'un précieux secours.*

*Je remercie sincèrement le professeur **MERDES Rachid**, directeur de laboratoire de chimie Appliquée à l'Université 8 mai 1945 Guelma pour l'honneur qu'il me fait de présider le jury de cette thèse.*

*Je tiens à remercier chaleureusement Mr **GHEID Abdalhak** et Mme **BERREDJEM Yamina**, Professeurs à l'Université de Med Cherif Messaadia-Shouk Ahras et Mme **Merabet Noura**, M.C.A à l'Université 8 Mai 1945, Guelma, pour avoir accepté d'examiner cette thèse. J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Madame **MADI Fatiha**, Professeur à l'Université 8 Mai 1945, Guelma pour avoir accepté mon invitation à participer à ce jury. Je tiens à remercier très sincèrement à l'ingénieur de laboratoire **ARAAR Nacira** et tous les membres de laboratoire LCCN de l'université 8 Mai 1945.*

Je témoigne enfin toute ma reconnaissance à notre famille, mes collègues ainsi que toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

ملخص

في هذا العمل ، تم فحص مجموعات تضمنين الضيف المضيف من بيروكيلون (Pyn) مع اثنين من القرعيات [7] CB و [8] بواسطة نظرية الكثافة الوظيفية بما في ذلك طريقة تصحيح التشنت (DFT-D3) باستخدام وظيفية ، B3LYP و M06-2X مع 6-31G(d) المحدد في كل من المرحلتين الغازية والمائية. تم تحسين الأشكال الهندسية لهذه المجمعات وتم تحليل النتائج ومقارنتها. لتقديم نظرة حول مساهمات المكونات المختلفة لطاقة التفاعل مجمعات المدروسة ، استخدمنا تحليل تحلل الطاقة (EDA) الذي يوفر تفسيرًا كميًا للروابط الكيميائية. تم حساب طاقات HOMO و LUMO وواصفات التفاعل الكيميائي العالمية ووظيفة Fukui تم حساب أطراف الامتصاص للمجمعات باستخدام طريقة TD-DFT تم حساب الجهد الكهروستاتيكي الجزيئي للتنبؤ بالمواقع التفاعلية الكهربي والنوكليوفيلي. يتم شرح دراسة نوع التفاعل بين جزيء البيروكيلون والمضيفين بشكل أفضل باستخدام التدرج اللوني المنخفض الكثافة للتفاعل غير التساهمي (NCI-RDG) توضح تحليلات AIM إنشاء تفاعل H-bond التقليدي. تمت دراسة التحول الكيميائي للمجمعات بالرنين المغناطيسي النووي H^1 NMR باستخدام طريقة المقياس المداري الذري (GIAO) ومقارنتها مع البيانات التجريبية. لقد ثبت أن طاقات رابطة الهيدروجين من نظرية QTAIM ترتبط بشكل جيد مع التحولات الكيميائية H^1 NMR المحسوبة.

كلمات مفتاحية: DFT-D3-Fukui- EDA- NCI-RDG- AIM

Résumé

Dans ce travail, les complexes d'inclusion hôte-invité de pyroquilon (Pyn) avec deux cucurbit[n]urilles (CB[7] et CB[8]) ont été étudiés par la théorie fonctionnelle de la densité incluant la méthode de correction de la dispersion (DFT-D3) en utilisant les méthodes suivant ,B3LYP et M06-2X avec la base de valence double zêta 6-31G (d) définie dans les phases gazeuse et aqueuse. Les géométries de ces complexes ont été optimisées et les résultats ont été analysés et comparés. Pour donner un aperçu des contributions des différents composants de l'énergie d'interaction des complexes étudiés, nous avons utilisé l'analyse de décomposition d'énergie (EDA) qui fournit une interprétation quantitative des liaisons chimiques. Les énergies HOMO et LUMO, les descripteurs de réactivité chimique globale et la fonction de Fukui ont été calculés. Les spectres d'absorption des complexes ont été calculés à l'aide de la méthode TD-DFT. Le potentiel électrostatique moléculaire a été calculé pour prédire les sites réactifs pour les attaques électrophiles et nucléophiles. L'étude du type d'interaction entre la molécule de pyroquilon et les deux hôtes est mieux expliquée à l'aide du gradient de densité à interaction réduite non covalente (NCI-RDG). Les analyses AIM démontrent l'établissement d'une interaction de liaison H conventionnelle. Le déplacement chimique des complexes par résonance magnétique nucléaire ^1H (RMN ^1H) a été étudié à l'aide de la méthode Gauge-Including Atomic Orbital (GIAO) et comparé aux données expérimentales. Il a été montré que les énergies des liaisons hydrogène de la théorie QTAIM sont bien corrélées avec les déplacements chimiques RMN ^1H calculés.

Mots clé: DFT-D3-Fukui- EDA- NCI-RDG- AIM

abstract

In this work, the host-guest inclusion complexes of pyroquilon (Pyn) with two cucurbit[n]urils (CB[7] and CB[8]) were investigated by the density functional theory including dispersion correction (DFT-D3) method using the following functional, B3LYP and M06-2X with the split valence double zeta 6-31G(d) basis set in both gas and aqueous phases. The geometries of these complexes were optimized and the results were analyzed and compared. To provide insights into the contributions of different components of interaction energy of studied complexes, we used the energy decomposition analysis (EDA) which provides quantitative interpretation of chemical bonds. HOMO and LUMO energies, the global chemical reactivity descriptors and Fukui function were computed. The absorption spectra of the complexes have been calculated using TD-DFT method. Molecular electrostatic potential was calculated to predict the reactive sites for electrophilic and nucleophilic attack. The study of the type of the interaction between the pyroquilon molecule and the two hosts is better explained using the non-covalent interaction-reduced density gradient (NCI-RDG). AIM analyses demonstrate the establishment of conventional H-bond interaction. The ¹H nuclear magnetic resonance (¹H NMR) chemical shift of the complexes was studied using the Gauge-Including Atomic Orbital (GIAO) method and compared with experimental data. It has been shown that hydrogen bond energies from the QTAIM theory correlate well with the ¹H NMR chemical shifts calculated.

Keywords: DFT-D3-Fukui- EDA- NCI-RDG- AIM

Liste des figures

Chapitres	Page
Chapitre I. La chimie supramoléculaire	
Figure I.1 . Exemple de complexe d'inclusion constitué d'un baicalein lié au sein d'un cucurbit[8]urile.	13
Figure I.2. a) serrure rigide et clé b) modèles d'ajustement induits de liaison enzyme-substrat.	15
Figure I.3. Structure des éthers communs de la couronne : 12-crowns-4, 15-crowns-5, 18-crowns-6, dibenzo-18-crowns-6 et diaza-18-crown-6	17
Figure I.4. Structure des cyclodextrines α , β et γ (de gauche à droite).	18
Figure I.5. Structure générale d'un calix[4]arène	18
Figure I.6. Structure chimique de l'acide octa hôte	19
Figure I.7. Computer models of cucurbituriles (top view and side view)	20
Chapitre II. Les Cucurbit[n]uriles et Pyroquilon	
Figure II.1. (a) Synthèse d'homologues (CB[n]) par condensation de glycolurile 1 et du formaldéhyde dans des conditions acides. (b) Différentes représentations de la structure	28
Figure II.2. Schémas explicatifs de la cavité des cucurbit- n- urils.	29
Figure.II.3. Représentations des structures cristallines aux rayons X pour cucurbit[n]uril ou CBn (n = 5, 6, 7, 8,10, de gauche à droite). CB6 est mis en évidence ici comme le premier membre de cette famille d'oligomères à être synthétisé.	30
Figure II.4. Dimensions des cucurbit[n]uriles	31
Figure II.5. (a) représentation des différentes régions de liaison de CB[6] (b) endo et exocycliques méthylène portant une non-équivalence magnétique.	33
Figure II.6. Isosurface MEP des(a) CB[7]et (b) β -CD.	34
Figure II.7. Isosurface MEP des CB[7]et CB[8], respectivement.	36
Figure. II.8. La structure du Pyroquilone	38
Chapitre III. Méthodes de calcul.	
Figure III.1. Echelle de couleur pour la représentation des interactions NCI.	57

Liste des figures

CHAPITRE IV. Résultats et discussion	
Figure IV. 1. Les structures géométriques du complexe (a) Pyn@CB[7] et (b) du complexe Pyn@CB[8] selon la méthode B3LYP- D3/6 -31G(d).	67
Figure IV.2. (a,b) Géométrie de CB[7] et CB[8] avant optimisation, (c,e,j,g) Géométrie de CB[7] et (d,f,h,k) CB[8] après optimisation à B3LYP-D3/6-31G(d) pour (c,d,j,h) et M06-2X-D3/6-31G(d) pour (d,f,g,k) en phase gazeuse et aqueuse , respectivement.	72
Figure IV. 3. Les structures géométriques des deux complexes optimisées par les méthodes B3LYP-D3/6-31G(d) et M06-2X-D3/6-31G(d) (a, b, a', b') Pyn@CB[7] et (c ,d,c',d') Pyn@CB[8] en phase gazeuse. Vues de dessus (a, b, c, d) et latérales (a', b', c',d') respectivement.	74
Figure IV.4. Les structures géométriques des deux complexes optimisées par les méthodes B3LYP-D3/6-31G(d), M06-2X-D3/6-31G(d)B3LYP/6-31G(d) et M06-2X/6-31G(d) (a,b, a', b',e,j,e',j') Pyn@CB[7] et (c,d,c',d',k,f,k',f') Pyn@CB[8] en phase aqueuse. Vues de dessus(a,b,c,d,e,f,j,k) et latérales (a', b',c',d', e',f',j',k') respectivement.	76
Figure IV.5. Variation du double descripteur condensé (f(r)) de la molécule Pyn en État libre et dans les complexes Pyn@CB[7], Pyn@CB[8].	85
Figure IV.6. Les orbitales moléculaires pour les énergies d'excitation verticales (eV) et les forces d'oscillateur (f) pour les complexes (a,a') Pyn@CB[7] et (b,b') Pyn@CB[8] calculées avec B3LYP -D3/6-31G(d) en phase gazeuse et en phase aqueuse, respectivement.	86
Figure IV.7. Les orbitales moléculaires pour les énergies d'excitation verticales (eV) et les forces d'oscillateur (f) pour les complexes (a,a') Pyn@CB[7] et (b,b') Pyn@CB[8] calculées avec M06-2X -D3/6-31G(d) en phase gazeuse et en phase aqueuse, respectivement.	87
Figure IV.8. Isosurface MEP des complexes (a,a') Pyn@CB[7] et (b,b') Pyn@CB[8] obtenues avec la méthode B3LYP-D3/6-31G(d) dans la phase gazeuse et la phases aqueuse, respectivement.	88
Figure IV.9. Isosurface MEP des complexes (a,b) Pyn@CB[7] et (c,d) Pyn@CB[8] obtenues avec la méthode M06-2X-D3/6-31G(d) dans la phase gazeuse et la phases aqueuse, respectivement.	89
Figure IV.10. Isosurfaces RDG colorées représentant les régions d'interaction non	91

Liste des figures

covalente (NCI) dans les complexes (a) Pyn@CB[7] et (b) Pyn@CB[8] calculés par B3LYP-D3/6-31G(d) en phase gazeuse.	
Figure IV.11. Isosurface RDG colorées représentant les régions d'interaction non covalentes (NCI) dans les complexes (a) Pyn@CB[7] et (b) Pyn@CB[8] calculés par B3LYP-D3/6-31G(d) en phase aqueuse pour (a,b) et M06-2X-D3/6-31G(d) en phase gazeuse et aqueuse pour (c,c',d,d') ,respectivement.	93
Figure IV.12. Analyse de la topographie moléculaire des deux complexes (a, a') Pyn@CB[7] et (b,b') Pyn@CB[8] calculées avec B3LYP-D3/6-31G(d) en phases gazeuse et aqueuse.	94
Figure IV.13. Analyse de la topographie moléculaire des deux complexes (a, a') Pyn@CB[7] et (b,b') Pyn@CB[8] calculées avec M06-2X-D3/6-31G(d) en phases gazeuse et aqueuse.	95
Figure IV.14. Les paramètres $\rho(r)$ pour la liaison hydrogène CH...O en fonction des distances des liaisons hydrogène (en Å) pour le complexe (a) Pyn@CB[7] et le complexe (b) Pyn@CB[8] .	103
Figure IV.15. L'énergie de la liaison hydrogène EHB (en kcal/mol) pour C-H...O en fonction des distances des liaisons hydrogène (en Å) pour les complexes (a) Pyn@CB[7] et (b) Pyn@CB[8].	105
Figure IV.16. La structure chimique du Pyn. Les lettres correspondent aux positions de protons mentionnées dans l'analyse $^1\text{HNMR}$.	108
Figure IV. 17. Les déplacements chimique (δ_{H}) pour lePyn dans le complexe (a) Pyn@CB[7] et dans le complexe (b) Pyn@CB[8] du ^1H RMN en fonction de l'énergie de la liaison hydrogène (E_{HB}).	110
Figure IV. 18. Les spectres IR des molécules hôtes, invitée isolés et les complexes d'inclusion ((a) Pyn@CB [7] et (b) Pyn@CB [8]).	111
Figure IV. 19. La fréquence (en cm^{-1}) de la vibration d'étirement CH...O en fonction de la densité d'énergie cinétique $G(r)$ (en au) des complexes d'inclusion (a) Pyn@CB[7] et (b) Pyn@CB[8].	113

Liste des tableaux

Chapitres	Page
Chapitre I. La chimie supramoléculaire	
Tableau I.1. Les interactions non covalentes fortes à faibles	8
Chapitres II. Les Cucurbit[n]uriles et Pyroquilon	
Tableau II.1. Dimensions et propriétés physiques des cucurbit[n]uriles.	32
Tableau II.2 Propriétés physiques et chimiques du Pyroquilon	39
Chapitres IV. Résultats et discussions	
Tableau IV. 1. Les énergies de complexation, d'interaction et de déformation en kcal/mol des deux complexes d'inclusion en phase gazeuse et en phase aqueuse estimées par les fonctionnelles B3LYP-D3 /6-31G(d) (B3LYP/6-31G (d)) * et M06-2X -D3/6-31G(d) (M06-2X/6-31G(d)) *.	69
Tableau IV.2. Les calculs des paramètres thermodynamiques pour les complexes Pyn@CB[7] et Pyn@CB[8] calculés par les méthodes B3LYP-D3 /6-31G(d) (B3LYP/6-31G(d)) et M06-2X-D3/6-31G(d) (M06-2X/6-31G(d)).	77
Tableau IV.3. Les énergies EDA en kcal/mol de deux complexes d'inclusion en phase gazeuse et en phase aqueuse calculées par les méthodes B3LYP-D3/6-31G(d), M06-2X-D3/6-31G(d).	78
Tableau IV.4. Les énergies des orbitales moléculaires de frontière, écart HOMO-LUMO et les descripteurs de réactivité globale de deux complexes d'inclusion dans les phases gazeuse et aqueuse calculés par les méthodes B3LYP-D3/6-31G(d), M06-2X-D3/6-31G(d) .	81
Tableau IV.5. Fonctions de Fukui condensées et double descripteur condensé de Pyn libre calculés par la méthode B3LYP-D3/6-31G(d) (pour les atomes sélectionnés).	83
Tableau IV.6. Fonctions de Fukui condensées et double descripteur condensé de Pyn complexé dans CB[7] et (Pyn dans CB[8]) calculé par la méthode B3LYP-D3/6-31G(d) (pour les atomes sélectionnés).	84
Tableau IV.7. Paramètres QTAIM (en a.u) et énergies de liaisons hydrogène EHB (en kcal/mol) pour le complexe Pyn@CB[7] en phase gazeuse et en phase aqueuse calculés par la méthode B3LYP-D3/6-31G(d).	97

Liste des tableaux

Tableau IV.8. Paramètres QTAIM (en a.u) et énergies de liaisons hydrogène EHB (en kcal/mol) pour le complexe Pyn@CB[8] en phase gazeuse et en phase aqueuse calculés par la méthode B3LYP-D3/6-31G(d).	99
Tableau IV. 9. Paramètres QTAIM (en a.u) et énergies de liaisons hydrogène EHB (en kcal/mol) pour le complexe Pyn@CB[8] en phase gazeuse et en phase aqueuse calculés par la méthode B3LYP-D3/6-31G(d).	100
Tableau IV. 10. Paramètres QTAIM (en a.u) et énergies de liaisons hydrogène EHB (en kcal/mol) pour le complexe Pyn@CB[8] en phase gazeuse et en phase aqueuse calculés par la méthode B3LYP-D3/6-31G(d).	101
Tableau IV.11. Les déplacements chimiques ^1H RMN (ppm) de Pyn avant et après complexation calculés par la méthode GIAO avec B3LYP-D3/6-31G(d).	107
Tableau IV.12. Les fréquences vibrationnelles sélectionnées (cm^{-1}) (ν) de Pyn, CB[7], CB[8] et les complexes Pyn@CB[7] et Pyn@CB[8].	110

Liste des abréviations

AIM: Atomes dans la molécule

B3LYP: Becke 3 Lee-Yang-Parr

BLYP: Becke - Lee-Yang-Parr

BSSE : Erreur de superposition de base

B88: Becke1988

BCP : point critique de la liaison

CB[n]: Cucurbituriles

CB[5] :Cucurbit[5]urile

CB[6] :Cucurbit[6]urile

CB[7] :Cucurbit[7]urile

CB[10] : Cucurbit[10]urile

CCP : point critique de la cage

CPCM : Modèle continu cosmo-polarisable

DFT : la théorie fonctionnelle de la densité

DFT-D3: théorie fonctionnelle de la densité, y compris la correction de la dispersion

EDA : energy decomposition analysis

GGA : Approximation des Gradients Généralisés

HF : Hartree-Fock

HOMO : La plus haute orbitale moléculaire occupée

IR : Infra-Rouge

LDA : Approximation de la densité locale

LUMO : orbitale moléculaire inoccupée la plus basse

Liste des abréviations

M06-2X: Famille du Minnesota des fonctionnels hybrides de Truhlar et Zhao

MEP: Potentiel électronique moléculaire

NCI : interactions non covalentes

NCP : Point critique nucléaire

PCM : Modèle du Continuum Polarisable

Pyn : Pyroquilon

QTAIM : théorie quantique des atomes dans les molécules

RCP: Point critique de l'anneau

RDG : Gradient de densité réduit

RMN ¹H : Résonance Magnétique Nucléaire du proton

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

TMS : Tétra Méthyl Silane

UV : Ultra-Violet

α -CD : Alpha-Cyclodextrine

β -CD : Beta-Cyclodextrine

γ -CD : Gamma-Cyclodextrine

$\nabla\rho(\mathbf{r})$: Laplacien de la densité d'électrons

Table des matières

Dédicace	i
Remerciements.....	ii
Résumé.....	iii
Liste des figures	viii
Liste des tableaux	x
Liste des abréviations.....	xii
Introduction générale.....	1
Chapitre I. La chimie supramoléculaire	6
1.1. Introduction.....	7
I.1.1 Les interactions non-covalentes.....	7
I.1.2. Les interactions électrostatiques.....	8
I.1.3. Les liaisons hydrogènes.....	9
I.1.4. Les interactions de van der Waals.....	10
I.1.5. L'effet hydrophobe.....	10
I.1.6. Les interactions π - π	11
I.2. Applications de la chimie supramoléculaire.....	11
I.2.1 Chimie supramoléculaire dans le domaine médical.....	12
I.2.2. Chimie verte.....	12
I.2.3. Environnement et nanochimie.....	12
I.2.4. Catalyse efficace.....	12
I.3. Les complexes d'inclusion.....	12
I.3.1. Forces motrices du complexe d'inclusion.....	14
I.4. Macrocycles.....	16
I.4.1. L'éther de la couronne.....	17
I.4.2. Les cyclodextrines (CD).....	17
I.4.3. Les calixarènes.....	19
I.4.4. L'acide octa.....	19
I.4.5. Les cucurbiturils.....	20
Références.....	21
CHAPITRE II. Les Cucurbit[n]uril et Pyroquilon.....	26
II.1 Cucurbiturils.....	27

Table des matières

II.1.1. Synthèse.....	27
II.1.2 Propriétés physico-chimiques générales des cucurbiturils.....	31
II.1.2.1 Taille des cucurbiturils.....	31
II.1.3.1. Cucurbitu[7]ril CB[7].....	34
II.1.3.2. Cucurbitu[8]ril CB[8].....	35
II.1.4. Propriétés de liaison CB[n]-guest.....	35
II.1.5. Applications des cucurbiturils.....	37
II.1.5 .1. Encapsulation de principes actifs.....	37
II.1.5 .2 Molécules hôtes supramoléculaires.....	37
II.2 Pyroquilon.....	38
II.2.1 Synthèse.....	39
II.2.2. Utilisation.....	40
Références.....	41
Chapitre III. Méthodes de calcul	45
Introduction.....	46
III.1. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	47
III.1.1. Le premier théorème.....	47
III.1.2. Second théorème.....	48
III.1.3. Les fonctions hybrides.....	49
III.1.3.1. La fonctionnelle B3LYP.....	50
III.1.3.2. La fonctionnelle M06-2X.....	50
III.1.4. Bases d'orbitales atomiques.....	51
III.1.5. Théorie de la fonctionnelle de la densité-D3.....	51
III.1.6. Erreur de Superposition de Base (BSSE).....	52
III.1.7. La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendant du temps (TD-DFT).....	53
III.2. La détermination des propriétés d'un system.....	54
III.2.1. Théorie des atomes dans les molécules (AIM).....	54
III.2.2. Méthode d'analyse de la liaison non covalente (NCI).....	56
III.2.3. Visualisation des interactions non covalentes.....	57

Table des matières

III.2.4. Modélisation de l'effet du solvant.....	58
III.2.4.1. Solvatation explicite.....	58
III.2.4.2. Solvatation implicite.....	59
III.2.4.3. Le modèle CPCM.....	59
Références.....	60
CHAPITRE IV. Résultats et discussion.....	64
Introduction.....	65
IV.1. Méthodologies.....	66
IV.2. Les énergies et les géométries des complexes.....	68
IV.3. Les paramètres thermodynamiques.....	76
IV.4. Analyse de l'énergie de décomposition.....	77
IV.5. Orbitale moléculaire frontière.....	79
IV.6. Descripteurs de réactivité locale.....	82
IV.7. Analyse TD-DFT.....	85
IV.8. Potentiel électrostatique moléculaire (MEP).....	87
IV.9. Interaction non covalente et analyse de gradient de densité réduite.....	90
IV.10. Analyse des atomes dans les molécules (AIM).....	93
IV.11. Etudes ¹ H RMN et spectres vibrationnels.....	105
Références.....	113
Conclusion générale.....	119
Annexe de l'article.....	122



INTRODUCTION GÉNÉRALE



Introduction générale

La chimie supramoléculaire a été définie comme « la chimie au-delà de la molécule » car elle vise à concevoir et à mettre en œuvre des systèmes chimiques fonctionnels basés sur des composants moléculaires maintenus ensemble par des forces intermoléculaires non-covalentes. Elle est devenue un domaine majeur de nombreux développements la biologie et la physique ; des interactions non covalentes à la conception de médicaments, et des matériaux et polymères [1]. Elle a ainsi donné lieu à l'émergence des sciences et technologies supramoléculaires, en tant que vaste domaine multi et interdisciplinaire et offre illimitée à la créativité des scientifiques de tous les domaines [1,2]. La chimie supramoléculaire a été formalisée par Jean-Marie Lehn qui a été récompensé par le Prix Nobel de Chimie en 1987. La majorité de ces interactions sont de types host-Guest (hôte-invité)[3-5], récepteur-substrat ou complexe d'inclusion. De nombreuses classes de molécules organiques (cages) peuvent ainsi former des complexes d'inclusion.

La molécule cage (l'hôte) est une molécule de grande taille (enzymes, composés cycliques, ...) capable de stabiliser un invité (du simple cation monoatomique jusqu'à la protéine ou la chaîne d'un polymère). Parmi les molécules cages les plus utilisées on trouve les cucurbituriles CB[n][6] qui sont des molécules cages synthétiques constituées d'un nombre d'unités glycoluryle (n) dont les applications en chimie, en biologie et en physique ont commencé à être exploitées au début des années 2000. [7-8]

L'encapsulation dans les cucurbituriles est gouvernée par des interactions non-covalentes entre les molécules invitées et la molécule hôte. Pour étudier la géométrie et identifier les différentes interactions la modélisation moléculaire présente un grand intérêt dans l'étude des complexes d'inclusion. Pour prédire la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules.[9-10]

Le Pyroquilone est l'un des fongicides systémiques les plus puissants qui inhibe la voie biosynthétique de la mélanine et peut être inclus comme molécule invitée dans un hôte CB[n] approprié. Par conséquent, Pyroquilone peut être utilisé comme pesticide représentatif pour étudier l'effet du CB[n] sur la dégradation des pesticides.

Le complexe d'inclusion est l'une des nombreuses stratégies de prévention de la dégradation des pesticides au moyen de cucurbit[n]uriles. La formulation des complexes de pesticides contenant du CB[n] peut considérablement accroître leur solubilité dans l'eau, leur stabilité, leur biodisponibilité et leur bioactivité [6].

Dans cette thèse, la théorie fonctionnelle de la densité [11] incluant la méthode de correction de dispersion (DFT-D3) [12] a été utilisée pour étudier les complexes d'inclusion de Pyroquilone avec CB[7] et CB[8] dans les phases gazeuse et aqueuse dans le but de déterminer la nature des interactions entre hôte-invité. Pour ce faire plusieurs techniques de calculs ont été utilisées nous citons :

-La théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM) de Bader basée sur les paramètres topologiques. [13]

- L'Analyse graphique des interactions non covalentes (NCI). [14]

-L'analyse de la décomposition énergétique (EDA). [15]

-En fin des analyses basées sur RMN ^1H et les spectres vibrationnels.

La thèse regroupe 4 chapitres :

-Le premier chapitre est dédié aux rappels de la chimie supramoléculaire, les complexes d'inclusion et quelques molécules cages.

Quant au deuxième chapitre est consacré aux molécules cages (les cucurbites[n]uriles), la molécule invitée (le Pyroquilone).

-Le troisième chapitre est dédié à un rappel sur la méthode DFT.

-Le quatrième chapitre regroupe les résultats et les discussions obtenus.

La thèse est clôturée par une conclusion générale.

Référence

- [1] Lehn, J. M., Supramolecular chemistry-scope and perspectives molecules, supermolecules, and molecular devices (Nobel Lecture). *Ang. Chem. Inter. Ed.* 27 (1988) 89-112.
- [2] Lehn, J. M., *Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives*. Weinheim VCH. New York (1995).
- [3] Pedersen, C. J., Cyclic polyethers and their complexes with metal salts. *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 7017-7036.
- [4] Dietrich, B., Lehn, J. M., Sauvage, J. P. Les cryptates. *Tetrahedron. Lett.* 10 (1969) 2889-2892.
- [5] Cram, D. J., Kaneda, T., Helgeson, R. C., Lein, G. M., Spherands-ligands whose binding of cations relieves enforced electron-electron repulsions. *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 6752-6754.
- [6] Behrend, R., Meyer, E., Rusche, F. I., Ueber condensations producteaus glycoluril und formaldehyd. *Justus.Liebigs. Ann. Chem.* 339 (1905) 1-37.
- [7] Day, A., Arnold, A. P., Blanch, R. J., Snushall, B., Controlling factors in the synthesis of cucurbituril and its homologues. *J. Org. Chem.*, 66 (2001) 8094-8100.
- [8] Day, A. I., Blanch, R. J., Arnold, A. P., Lorenzo, S., Lewis, G. R., Dance, I., A cucurbituril-based gyroscane: a new supramolecular form. *Angew. Chem. Int. Ed.* 114 (2002) 285-287.
- [9] Gordon, M. S., Truhlar, D. G., The Hartree-Fock dissociation of F₂. *Theoretica. Chimica. acta.* 71 (1987) 1-5.
- [10] Rekharsky, M. V., Schwarz, F. P., Tewari, Y. B., Goldberg, R. N., Tanaka, M., Yamashoji, Y., Thermodynamic and NMR study of the interactions of cyclodextrins with cyclohexane derivatives. *J. Phys. Chem.* 98 (1994) 4098-4103.
- [11] Grimme, S., Antony, J., Ehrlich, S., Krieg, H., A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *J. Chem. Phys.* 132 (2010) 154104.
- [12] Grimme, S., Semiempirical GGA-type density functional constructed with a longrange dispersion correction, *J. Comput. Chem.* 27 (2006) 1787-1799.
- [13] Bader R. F. W., *Atom in Molecules—A Quantum Theory*. Oxford University Press, Oxford, 1990.

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

[15] Rozas, I., Alkorta, I., Elguero, J., Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors. *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 11154-11161.



CHAPITRE I

La chimie supramoléculaire



I.1. La chimie supramoléculaire

Jean Marie Lehn qui a remporté le prix Nobel en 1987 [1] a défini la chimie supramoléculaire comme « la chimie des assemblages de molécules et des liaisons intermoléculaires » ou « la chimie au-delà de la molécule » [1-2]. La chimie supramoléculaire se concentre sur l'interaction entre plusieurs molécules et l'effet de cette interaction sur leurs propriétés.

Ceux-ci incluent des forces intermoléculaires attractives et répulsives. Dans les systèmes supramoléculaires, ces forces sont appelées interactions non covalentes [3], telles que les forces de van der Waals, les interactions hydrophobes, les interactions électrostatiques, la liaison hydrogène et l'interaction π - π .

La chimie supramoléculaire est un domaine de recherche hautement interdisciplinaire qui couvre des aspects de la chimie, de la physique, de la biologie et de la science des matériaux, car les espèces chimiques complexes impliquées dans ces domaines sont souvent rassemblées ou assemblées / organisées via des forces intermoléculaires. Ces dernières sont la colle qui maintient les molécules ensemble et jouent donc un rôle crucial dans la construction de structures supramoléculaires. Afin de mettre en évidence l'importance de ces interactions intermoléculaires, les définitions de ces forces sont généralisées ci-dessous [4-5]. La majorité de ces interactions sont de types host-Guest (hôte-invité), récepteur-substrat ou complexe d'inclusion. De nombreuses classes de molécules organiques (cages) peuvent ainsi former des complexes d'inclusion.

I.1.1 Les interactions non-covalentes

Les interactions non-covalentes (voir Tableau I.1) sont la force motrice de la chimie supramoléculaire qui soutiennent ensemble les systèmes supramoléculaires [6-7]. En générale, les énergies de liaison non covalentes (2 - 300 kJ/mol) sont plus faibles que les interactions covalentes (150 -450 kJ/mol). Les liaisons faibles ou non covalentes constituent la « boîte à outils » de la chimie supramoléculaire, la combinaison de plusieurs d'entre elles est suffisante pour stabiliser fortement les complexes d'inclusion. Les interactions non-covalentes sont dépendent de la distance [8]. La section suivante passera en revue le principe des différents types d'interactions non covalentes de ce travail de recherche.

métal-ligand	200 – 400 kJ mol ⁻¹
ion-ion	50 – 300 kJ mol ⁻¹
ion-dipôle	50 – 200 kJ mol ⁻¹
dipôle-dipôle	5 – 50 kJ mol ⁻¹
hydrogène	4 – 120 kJ mol ⁻¹
Liaison Cation- π	5 – 80 kJ mol ⁻¹
Anion- π	20 – 70 kJ mol ⁻¹
π - π	0 – 50 kJ mol ⁻¹
C-H- π	0 – 50 kJ mol ⁻¹
Van der Waals	< 5 kJ mol ⁻¹
Hydrophobique	0 – 0.2 kJ mol ⁻¹ Å ⁻²

Tableau I.1. Les interactions non covalentes fortes à faibles

I.1.2. Les interactions électrostatiques

En général, les interactions électrostatiques sont considérées comme des forces d'attraction ou de répulsion coulombiennes entre deux charges différentes ou molécules chargées partiellement (ions ou dipôles) [9-10]. Ces interactions incluent : les interactions ion-ion, les interactions ion-dipôle, ainsi que les interactions dipôle-dipôle [11].

Les interactions ion-ion, sont les forces non covalentes les plus fortes. L'énergie de liaison (100-350 kJ / mol) est très comparable à l'énergie de liaison covalente (350 kJ / mol). Les interactions de paires d'ions se produisent lorsqu'un cation et un anion sont très proches dans l'espace de sorte que l'énergie formée par leur attraction électrostatique est supérieure à l'énergie nécessaire pour les séparer. L'énergie d'interaction d'appariement d'ions ne dépend pas de la direction des ions, mais elle dépend de la distance (r) entre les ions [11].

Des exemples d'interactions électrostatiques observées en chimie supramoléculaire sont la liaison entre les cations et les éthers couronnes et les interactions entre les invités cationiques et les bords carbonylés riches en électrons des cucurbit[n]uriles.

Les interactions ion-dipôle forment le deuxième type le plus fort de non-covalent avec des énergies de liaison situant entre 50-200kJ/mol [12-14]. Comme les interactions ion-ion, la distance entre les charges et la distribution de charge entre les molécules jouent un rôle dans cette liaison [14]. La force du dipôle et la directionnalité du dipôle, peuvent avoir un impact

majeur sur la force d'une interaction ion-dipôle. Pour former un dipôle, deux atomes adjacents doivent posséder une différence d'électronégativité, un atome étant plus négatif (δ^-) et l'autre plus positif (δ^+). De Plus la différence d'électronégativité est grande plus le dipôle est fort plus l'interaction ion-dipôle (formée par ce dipôle) est forte. La ligne formée par la liaison reliant ces deux atomes représente la directionnalité du dipôle [14].

Les interactions dipôles-dipôles sont la forme la plus faible d'interaction électrostatique avec des énergies de liaison situant entre 5 - 50 kJ/mol [12-14]. La directionnalité et la distance entre chaque dipôle jouent un rôle dans la force globale de cette interaction. Contrairement aux interactions ion-dipôle, l'alignement de chacun des dipôles les uns avec les autres peut jouer un rôle important dans la force de la liaison non covalente qui se forme entre eux [14]. Il existe deux formes d'alignements dipôles-dipôles optimaux : un alignement perpendiculaire et un alignement parallèle [13-14].

Les chimistes supramoléculaires utilisent souvent des interactions électrostatiques pour garantir des complexes fortement liés, ce qui a abouti à une large gamme de systèmes supramoléculaires qui reposent principalement sur des ions et des dipôles pour lier les complexes [15].

I.1.3. Les liaisons hydrogènes

Les liaisons hydrogènes sont l'interaction principale de la chimie supramoléculaire parce qu'elles sont la forme la plus flexible d'interaction non covalente [13]. Cette classe spécifique d'interaction dipôle-dipôle est caractérisée par la formation d'une liaison non covalente entre donneur/accepteur [12-13].

Pimentel et McClellan [16] ont décrit les liaisons hydrogènes comme l'interaction entre un groupe fonctionnel (XH) (donneur de liaison hydrogène) et un atome ou un groupe d'atomes (AC) (accepteur de liaison hydrogène) au sein de la même molécule (intramoléculaire) ou entre deux molécules différentes (intermoléculaire). Une définition plus récente proposée en 2011 par l'IUPAC déclare que «la liaison hydrogène est une interaction attractive entre un atome d'hydrogène d'une molécule ou d'un fragment moléculaire X – H dans lequel X est plus électronégatif que H, et un atome ou un groupe d'atomes dans la même molécule ou dans une molécule différente, dans laquelle il existe des signes de formation de liaison » [17] tels que N-H...O, O-H...O et F-H...F étaient considérés comme des liaisons hydrogènes [18]. Les propriétés des liaisons hydrogènes sont très variées en termes de distance de liaison inter-atome, d'angle de liaison et d'énergie de liaison [12-14]. En raison de cette variabilité, les liaisons hydrogènes sont souvent fortes, modérées ou faibles, selon leurs propriétés.

Les liaisons hydrogènes fortes sont considérées comme les plus rigides, avec des distances de liaison courtes de 2,2-2,5 Å et des angles de liaison restreints de 175° - 180° [12-14]. Cependant, cette même rigidité permet la formation de liaisons hydrogènes avec des énergies de liaison de 60-120 kJ/mol [12-14]. Ce type de liaison hydrogène est souvent essentiel pour attirer les composants des complexes supramoléculaires et les maintenir à proximité les uns des autres [13].

Les liaisons hydrogènes modérées ont des distances de liaison plus longues de 2,5 à 3,2 Å et des angles de liaison plus larges de 130°- 180°, ce qui se traduit par une rigidité réduite et une énergie de liaison proportionnellement plus faible à 15-60 kJ/mol [12-14]. Ce type de liaison hydrogène fonctionne souvent en combinaison avec de fortes liaisons hydrogène pour aider à verrouiller les composants du supramoléculaire.

I.1.4. Les interactions de van der Waals

Les interactions de van der Waals (<5 kJ / mol) sont un groupe collectif de forces intermoléculaires inductives et dispersives à longue portée entre des molécules non chargées, qui agissent à une distance généralement supérieure à la taille de leurs nuages d'électrons. Ces forces surviennent parce que les molécules non chargées sont généralement des dipôles électriques et ont tendance à s'aligner les unes sur les autres pour induire une polarisation supplémentaire des molécules voisines, formant ainsi un réseau attractif. Les forces inductives peuvent être divisées en deux types : les interactions dipôle-dipôle permanentes et les interactions dipôle-dipôle induites. Les forces de dispersions appelées aussi forces de Londres, ne sont que le résultat de fluctuations momentanées de la densité électronique dans le nuage d'électrons des molécules [12-19]. Les interactions de van der Waals sont généralement faibles, mais les effets additifs peuvent être importants. Semblable à d'autres forces électrostatiques, la force des interactions de van der Waals dépend fortement de la distance d'interaction et du milieu. Les milieux polaires ont tendance à saper les interactions inductives. Cependant, les interactions dispersives seront généralement améliorées dans de telles conditions.

I.1.5. L'effet hydrophobe

L'effet hydrophobe peut s'expliquer par le fait que « l'eau et l'huile ne se mélangent pas » : elles ont toujours tendance à former deux couches [20]. L'effet hydrophobe résulte de deux facteurs. Le premier est un effet enthalpique, qui résulte de la tendance des molécules d'eau à former une couche solvatant autour des molécules non polaires qui pourrait être très coûteuse en énergie. Les molécules d'eau interagissent également avec les parois d'une cavité de molécule hôte (qui est souvent hydrophobe). En libérant ces molécules d'eau de la cavité pour interagir avec le solvant en vrac, ce qui est plus favorable, il y aura une perte enthalpique. Cependant, il existe un autre facteur important qui peut affecter l'effet hydrophobe, qui est le gain entropique qui résulte de la combinaison de l'hôte et de l'invité, car ils provoquent deux trous dans la structure de solvation de l'eau. Désormais, en formant le complexe d'inclusion, ils perturbent moins le système [13-22].

En général, l'inclusion d'un invité hydrophobe dans un site de liaison macrocyclique hydrophobe implique un effet hydrophobe, tel que l'inclusion d'un invité à l'intérieur d'une cavité hôte macrocyclique. La même chose sera observée dans les complexes inclusion des cucurbit[n]uriles décrits plus loin.

I.1.6. Les interactions π - π

Les faibles interactions π - π (0-50 kJ / mol), qui se produisent généralement entre les cycles aromatiques dans lesquels un cycle est relativement riche en électrons et l'autre est pauvre en électrons, sont causées par le chevauchement intermoléculaire des orbitales π dans les systèmes conjugués π qui se traduit par un gain énergétique. Par conséquent, la force de l'interaction augmente avec le nombre d'électrons π . L'empilement entre les cycles aromatiques peut être bord à face ou en forme de T, ou un agencement face à face (parallèle ou décalé) [23]

I.2. Applications de la chimie supramoléculaire

La chimie supramoléculaire a été largement explorée dans divers domaines, notamment les machines moléculaires, les capteurs moléculaires, l'absorption de gaz, les nanoréacteurs, la catalyse chimique et l'administration de médicaments. La chimie supramoléculaire est donc une discipline croisée de la chimie organique, de la chimie physique, de la chimie de coordination, de la chimie des polymères, de la science des matériaux et de la science biologique etc...[24]. Certaines des applications émergentes et des propriétés intéressantes de la chimie supramoléculaire sont abordées ci-dessous :

I.2.1. Chimie supramoléculaire dans le domaine médical

La chimie supramoléculaire est également importante pour le développement de nouvelles thérapies pharmaceutiques en comprenant les interactions à un site de liaison médicamenteuse. Le domaine de l'administration de médicaments a également fait des progrès critiques grâce à la chimie supramoléculaire qui fournit l'encapsulation et des mécanismes de libération ciblés. De plus, les systèmes supramoléculaires ont été conçus pour perturber les interactions protéine-protéine qui sont importantes pour la fonction cellulaire [25].

I.2.2. Chimie verte

La recherche en chimie supramoléculaire a également des applications en chimie verte où des réactions ont été développées qui procèdent à l'état solide dirigé par la liaison non-covalente. [26,27].

I.2.3. Environnement et Nano-chimie

L'application de matériaux supramoléculaires dans un contexte environnemental a suscité un intérêt considérable pour la réhabilitation de différents types de pollution. Les nano-systèmes ont de grandes surfaces inhérentes et un potentiel élevé d'adsorption de grandes quantités de contaminants indésirés [28,29].

I.2.4. Catalyse efficace

L'une des applications passionnantes de la chimie supramoléculaire est la conception et la compréhension des catalyseurs et de la catalyse. Les interactions non-covalente sont extrêmement importantes dans la catalyse, liant les réactifs en conformations adaptées à la réaction et abaissant l'énergie de l'état de transition de la réaction. [26,30].

I.3. Les complexes d'inclusion

Dans une définition générale d'un complexe d'inclusion, on considère généralement une molécule (un hôte) liant une autre molécule (en tant qu'invité) pour produire le complexe dit « hôte-invité » ou structure supramoléculaire (voir Figure I. 1). La molécule « invitée » est alors encapsulée de façon totale ou partielle, le récepteur jouant le rôle de molécule « hôte ». Selon Cram, La composante hôte est définie comme une molécule organique ou l'ion, dont les sites de liaison convergent/divergent dans le complexe et la composante invitée. Le complexe d'inclusion fait référence à la complexation ou à la reconnaissance moléculaire entre une grosse

molécule ou un complexe (l'hôte) qui contient une cavité, et une molécule relativement petite (l'invité) qui est capable de s'asseoir dans la cavité.



Figure I.1. Exemple de complexe d'inclusion constitué d'un baicaléin lié au sein d'un cucurbit[8]urile.

La liaison non covalente est essentielle au maintien de la structure tridimensionnelle des grandes molécules, telles que les protéines, et elle est impliquée dans de nombreux processus biologiques dans lesquels les grandes molécules se lient spécifiquement mais transitoirement les unes aux autres. Ici, l'hôte et l'invité impliqués exposent la complémentarité moléculaire. Cependant, lorsque l'interaction entre l'hôte et l'invité devient si spécifique, de sorte que la discrimination d'une molécule d'invité particulière parmi un certain nombre de molécules d'invité est obtenue par la molécule d'hôte, c'est le cas de la reconnaissance moléculaire [31]. Les éthers de la couronne, les cyclodextrines, les calixarènes, les porphyrines, les cucurbituriles, etc. sont des molécules ou des récepteurs macrocycliques différents qui peuvent lier différentes molécules invitées dans différents cas, comme les cations, les anions et aussi les molécules neutres [32]. Le phénomène d'inclusion décrit principalement le type d'interaction par lequel un invité important est dans la cavité de la molécule hôte [33,34].

Les critères de complexation hôte-invité sont à la fois des complémentarités électroniques et spatiales [31]. Les forces d'attraction de base pour rapprocher deux espèces sont des groupes fonctionnels complémentaires (ou atomes) sur les deux entités, interagissant les uns avec les autres par des forces intermoléculaires telles que la liaison hydrogène et les ions. En d'autres termes, interactions ioniques exige que les sites de liaison sur l'hôte et l'invité soient compatibles en termes de distributions de densité électronique [35,36].

En plus de interactions ioniques, une complémentarité structurelle (spatiale) [37] est très nécessaire dans la complexation supramoléculaire hôte-invité. C'est-à-dire que l'hôte et l'invité

doivent s'adapter géométriquement l'un à l'autre. Par exemple, deux espèces chargées positivement qui se repoussent ne peuvent pas se lier pour former un complexe supramoléculaire (non complémentaire électroniquement), et une molécule hôte avec une très petite cavité ne pourrait pas encapsuler une molécule invitée dont la taille est plus grande que la cavité de l'hôte (non complémentaire spatialement). Les complémentarités électroniques et structurales doivent fonctionner en collaboration selon le principe du « verrou et clé » [36,37]. La complexation sera plus efficace lorsque les formes et les arrangements des sites de liaison dans les molécules hôtes et invitées correspondent les uns aux autres [38].

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité de l'hôte constitue une encapsulation moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés physicochimiques modifiées. Parmi ces modifications, on peut citer :

- L'amélioration de la dissolution et de la solubilité du soluté et l'augmentation de sa biodisponibilité (dans le cas de principes actifs),
- La modification de ses propriétés spectrales (déplacements chimiques en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en UV, intensité de la fluorescence, etc.),
- La modification de sa réactivité (en règle générale diminuée). Le soluté bénéficie ainsi d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse et voit sa stabilité accrue,
- La diminution de sa diffusion, de sa volatilité et de sa sublimation.

I.3.1. Forces motrices du complexe d'inclusion

Pour mieux comprendre comment s'est constitué le domaine de la chimie supramoléculaire et notamment hôte-invité (complexe d'inclusion), il convient d'aborder quelques notions essentielles qui sont introduites indépendamment et même ne se succèdent pas de manière chronologique. En 1906, le concept de récepteur biologique a été introduit par Paul Ehrlich à partir de l'étude sur les molécules qui n'agissent pas si elles ne se lient pas. Emil Fischer a introduit le fait que la liaison doit être sélective dans les moyens d'avoir un invité complémentaire à l'hôte par la taille et la forme, en 1894. La reconnaissance par Fischer du modèle de serrure et de clé qui sera développé plus tard par la théorie de l'ajustement induit de Daniel Koshland, construit une base pour la reconnaissance moléculaire (voir Figure I.2). En 1893, l'attraction mutuelle entre l'hôte et l'invité a déjà été éclairée avec la reconnaissance du concept de liaison dative en chimie de coordination par Alfred Werner [39].

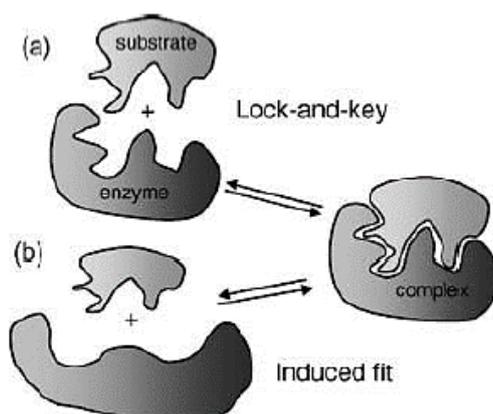
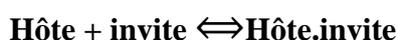


Figure I.2. a) serrure rigide et clé b) modèles d'ajustement induits de liaison enzyme-substrat.

Tous les concepts susmentionnés tels que la sélectivité, la complémentarité et, en outre, la pré-organisation et l'effet macrocyclique revêtent une importance vitale dans la conception de l'hôte. La sélectivité joue un rôle important dans le cas d'avoir différents types d'invités ; la sélectivité se produit si la liaison d'un invité ou d'invités du même genre est significativement plus forte que les autres. Il convient de noter qu'il existe deux types de sélectivité que l'on peut appeler sélectivité thermodynamique et cinétique. La sélectivité thermodynamique peut être décrite comme le rapport des constantes de liaison pour un hôte liant deux invités différents comme suit ; Si l'équilibre entre un complexe d'inclusion est défini comme,



$$K = \frac{[H \cdot G]}{[H] \cdot [G]}$$

Schéma 1. L'équilibre entre un complexe d'inclusion et les espèces libres.

La sélectivité peut être définie comme.

$$\text{sélectivité} = \frac{K_{GUEST1}}{K_{GUEST2}}$$

Schéma 2. La sélectivité entre invité 1 et invité 2

Et la sélectivité cinétique est déterminée par la vitesse à laquelle les substrats qui entrent en compétition pour la transformation lors de la liaison invitée dans un processus à base d'enzyme. La complémentarité est un concept clé pour la sélectivité, en d'autres termes, elle détermine l'affinité d'un hôte pour un invité et, comme l'a déclaré Cram, pour la complexation, les hôtes

doivent porter des sites de liaison qui peuvent interagir de manière coopérative et attirer les sites de liaison de l'invité sans liaison covalente [40].

Si la portée est déplacée sur l'hôte lui-même, on peut affirmer que, comme un hôte subit moins de changements de conformation lors de la liaison d'invité, il est plus pré-organisé. La pré-organisation permet aux macrocycles de payer à l'avance pour les effets de répulsion et de désolvatation défavorables pendant la synthèse des macrocycles, produisant des complexes plus stables.

I.4. Macrocycles

Les macrocycles sont très utiles en chimie supramoléculaire, car ils fournissent des cavités entières qui peuvent entourer complètement les molécules invitées et peuvent être chimiquement modifiés pour affiner leurs propriétés [41,42]. Parmi les diverses interactions non covalentes, y compris la liaison hydrogène, les interactions π - π d'empilage, les interactions hôte-invité, les interactions électrostatiques et les interactions charge-transfert, les interactions hôte-invité attirent de plus en plus l'attention en raison de leurs propriétés distinctives en introduisant des hôtes macrocycliques dans des systèmes supramoléculaires [43-45].

Il existe de nombreux types de macrocycle en raison de la nature du lien ligand. Les macrocycles peuvent avoir différents types d'atomes donneurs et certains types ont même des ponts contenant des atomes donneurs à travers l'anneau qui peuvent se lier au métal. De plus, il peut y avoir de nombreuses branches et différents groupes des cycles de macrocycle. Plus le macrocycle est grand plus l'ion métallique qu'il peut contenir. Les métaux se lient fortement avec les macrocycles dont la cavité correspond le mieux à sa taille. Les macrocycles peuvent également contenir deux ou plusieurs types différents d'atomes donneurs.

Les molécules macrocycliques telles que les éthers de la couronne, les cyclodextrines, les calixarènes, les cucurbituriles et les pillarènes ont généralement des cavités hydrophobes dans lesquelles les invités peuvent être intégrés [46-49].

Les calixarènes, les cucurbituriles et les éthers de la couronne sont facilement synthétisés en grandes quantités et sont donc faciles à utiliser dans les systèmes supramoléculaires [50]. Les métallacycles supramoléculaires sont des agrégats macrocycliques avec des ions métalliques dans l'anneau et ils sont souvent formés à partir de modules angulaires et linéaires. Les formes métallisées courantes comprennent des triangles, des carrés et des pentagones, chacun des groupes fonctionnels de roulement qui relie les pièces par "auto-assemblage" [51]. Les

métallacrowns sont des métallamacrocycles générés par une approche d'auto-assemblage similaire à partir d'cycles chélatés fusionnés.

I.4.1. L'éther de la couronne

L'éther de la couronne a été synthétisé pour la première fois en utilisant une méthode simple en 1967 par Charles Pedersen, qui a partagé le prix Nobel de chimie en 1987 [52]. Les éthers de la couronne consistent en un anneau contenant plusieurs groupes d'éther et ils peuvent lier certains cations à l'intérieur de l'anneau et former des complexes. Parmi eux, 15-couronne-5 et 18-couronne-6 sont très célèbres pour leur grande affinité pour lier le cation de sodium ou de potassium cation. L'affinité de liaison est bien étudiée avec les ions métalliques (voir Figure I.3).

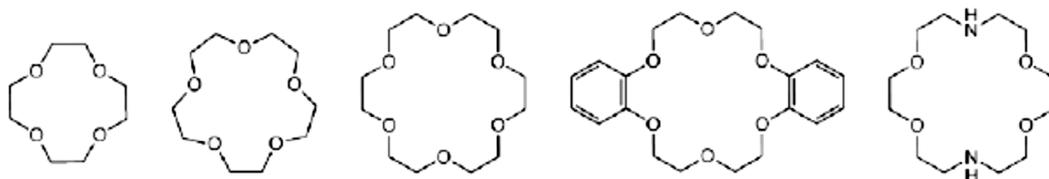


Figure I.3. Structure des éthers communs de la couronne : 12-crowns-4, 15-crowns-5, 18-crowns-6, dibenzo-18-crowns-6 et diaza-18-crown-6

I.4.2. Les cyclodextrines (CD)

Les cyclodextrines (CD) sont des produits naturels fabriqués à partir d'amidon par la cyclodextrinase. Avec la répétition des sous-unités de glucopyranose chiral, ils sont de bons récepteurs moléculaires pour de nombreuses petites molécules en solution aqueuse. Ils ont suscité beaucoup d'intérêt en raison de la grande solubilité de ses dérivés fonctionnalisés dans l'eau. Cependant, les deux côtés de CD sont différents et une telle structure conduit à de nombreuses propriétés d'intérêt. L'ouverture de cavité plus petite est doublée par des groupes hydroxyles primaires, tandis que l'ouverture de cavité plus grande est doublée par des groupes hydroxyles secondaires. Les trois types de CD les plus rencontrés sont l' α , la β et la γ -CD (voir Figure I.4), qui sont constitués respectivement de 6, 7 et 8 unités D-glucopyranosiques [53-55]. Les cyclodextrines peuvent inclure des molécules hydrophobes et former des complexes

comme beaucoup d'autres hôtes supramoléculaires, de sorte qu'elles sont largement utilisées comme porteurs supramoléculaires.

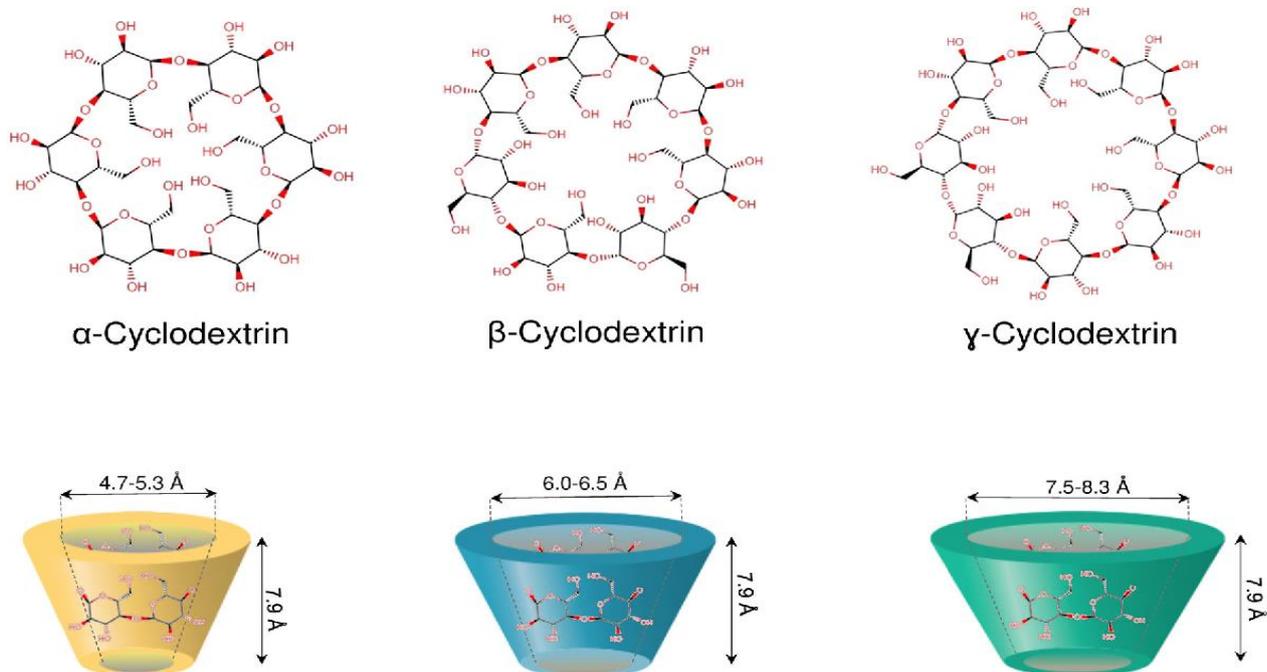


Figure I.4. Structure des cyclodextrines α , β et γ (de gauche à droite).

I.4.3. Les calixarènes

Le calixarène est un macrocycle préparé à partir de phénols et d'aldéhydes en forme de panier (voir Figure I.5).

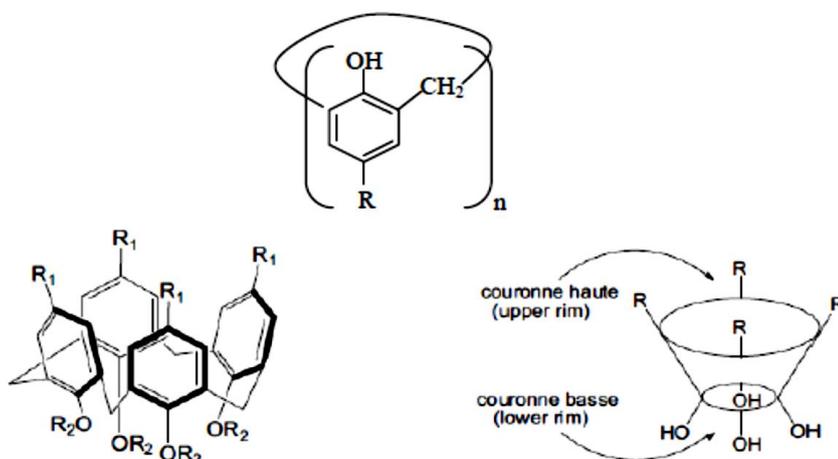


Figure I.5. Structure générale d'un calix[4]arène

Ces molécules hôtes contiennent des blocs de construction aromatiques et peuvent se lier aux molécules invitées dans leurs cavités hydrophobes comme les cyclodextrines. Les calixarènes montrent une grande sélectivité envers les cations. Résorcinarène est un type de calixarène quand résorcinol est couplé avec aldéhyde et sa structure est plus rigide par rapport à un calixarène flexible. Avec des liaisons hydrogène pour maintenir la structure ensemble, six unités résorcinarène forment l'assemblage moléculaire nanométrique d'hexamère [56].

I.4.4. L'acide octa

L'acide octa est un autre type important de molécule hôte étudiée en chimie supramoléculaire (voir Figure I.6). Il a été signalé pour la première fois en 2004 par le groupe de Gibb [57]. Cette molécule contient huit unités d'acide carboxylique, quatre d'entre elles en haut et quatre en bas de la cavité moléculaire. La cavité interne hydrophobe profonde conduit à la forte liaison de l'acide octa aux invités avec des interactions solvophobes dans les solutions aqueuses basiques.

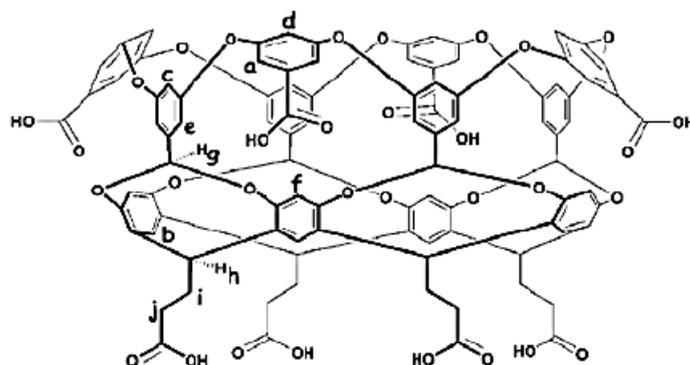


Figure I.6. Structure chimique de l'acide octa hôte

I.4.5. Les cucurbituriles

Les cucurbituriles sont une série de molécules macrocycliques à pont méthylène qui contiennent des unités répétitives de glycoluryle [58,59]. Cette famille de composés possède une structure en forme de cage ressemblant à une citrouille et leurs noms sont dérivés du mot latin pour citrouille Cucurbitacée. Ils sont capables de lier de petites molécules invitées dans leurs cavités hydrophobes internes, qui sont très similaires aux cyclodextrines et aux calixarènes. La famille émergente des cucurbit[n]uriles (CBn, n=5,6,7,8,...) est maintenant devenue l'une des classes prééminentes de récepteurs synthétiques, avec d'autres macrocycles, qui sont mentionnés ci-

dessus (voir Figure I.7). Avec une gamme de cavités importantes, ils affichent une préférence marquée pour l'hébergement d'espèces invitées chargées positivement, et la chimie supramoléculaire connexe a été largement étudiée [60].

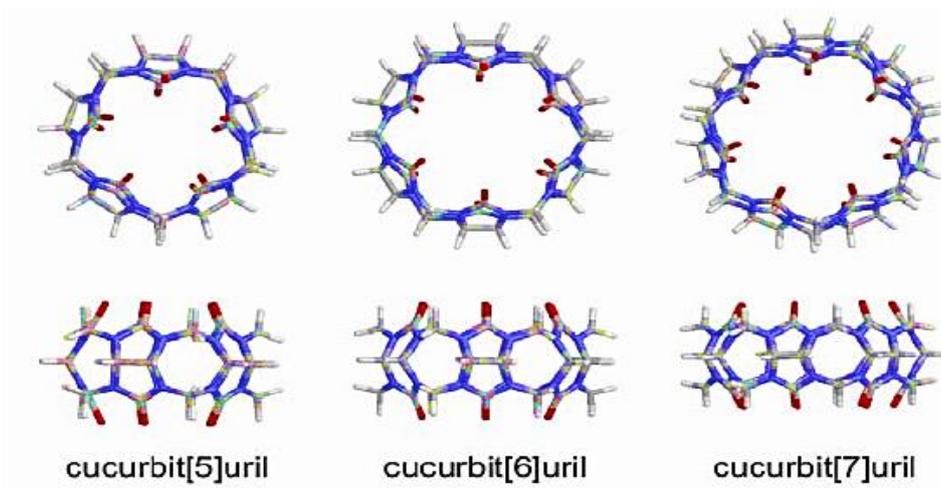


Figure I.7. Structure des cucurbituriles (Vues de dessus et latérales)

Références

- [1] Lehn, J. M., Supramolecular chemistry-scope and perspectives molecules, supermolecules, and molecular devices (Nobel Lecture). *Ang.Chem.Inter. Ed.* 27 (1988) 89-112.
- [2] Beer, P. D., Gale, P. A. Smith, D. K., *Supramolecular Chemistry*. Oxford University Press, Oxford (2003).
- [3] Pépin, J., Méda, H., Human African Trypanosomiasis. In *Antimicrobial Drug Resistance Humana Press*. (2009) 1113-1119.
- [4] Buvári, Á., Barcza, L., Colour change and tautomerism of some azo-indicators on complex formation with cyclodextrins. *J. Incl.Phén. Mol.Rec. Chem.* 7 (1989) 313-320.
- [5] Romer, A., Magnetic repulsion: an introductory experiment. *Am. J. Phys.* 41 (1973) 1332-1336.
- [6] Anslyn, E. V., Dougherty, D. A., *Modern physical organic chemistry*. University science books (2006).
- [7] Schneider, H. J., Mechanisms of molecular recognition, investigations of organic host-guest complexes. *Ang. Chem.Inter. Ed.* 30, 1417-1436 (1991).
- [8] Johnson, E. R., Keinan, S., Mori-Sánchez, P., Contreras-García, J., Cohen, A. J., Yang, W., Revealing noncovalent interactions. *J. Am. Chem. Soc.* 132 (2010) 6498-6506.
- [9] Beer, P. D., Gale, P. A., Smith, D. K., *Supramolecular Chemistry*. Oxford University Press, Oxford, (2003) 1-30.
- [10] Schalley, C. A., *Analytical methods in supramolecular chemistry (Vol. 1)*. John Wiley & Sons (2012).
- [11] Martin, C., Zhang, Y., The diverse functions of histone lysine methylation. *Nat. Rev. Mol. Cell. Bio.* 6 (2005) 838-849.
- [12] Steed, J. W., Turner, D. R., Wallace, K., *Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry*. John Wiley & Sons (2007).
- [13] Steed, J. W., Atwood, J. L., *Supramolecular Chemistry*. John Wiley and Sons. Chichester, (2000) 2-33.
- [14] Schalley, C. A., *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, (2007) 1-10.
- [15] Beer, P. D., Gale, P. A., Smith, D. K., *Supramolecular Chemistry*. Oxford University Press. Oxford, (2003) 1-30.
- [16] Pimentel, G. C., McClellan, A. L., *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco (1960).

- [17] Arunan, E., Desiraju, G. R., Klein, R. A., Sadlej, J., Scheiner, S., Alkorta, I., Clary, D. C., Crabtree, R. H., Dannenberg, J. J., Hobza, P., Kjaergaard, H. G., Legon, A. C., Mennucci, B., Nesbitt D. J., Definition of the hydrogen bond. *Pure. Appl. Chem.* 83 (2011) 1619-1641.
- [18] Desiraju, G.R., Hydrogen Bonding. In *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*. York, (2004) 658-665.
- [19] Nau, W. M., Florea, M., Assaf, K. I., Deep inside cucurbiturils: physical properties and volumes of their inner cavity determine the hydrophobic driving force for host–guest complexation. *J. Chem.* 51 (2011) 559-577.
- [20] Wyman; I. W., Macartney, D. H., Cucurbit [7] uril host–guest complexes with small polar organic guests in aqueous solution. *Org. Biomol. Chem.* 6 (2008) 1796-1801.
- [21] Wang, R., MacGillivray, B. C., Macartney, D. H., Stabilization of the base-off forms of vitamin B12 and coenzyme B12 by encapsulation of the α -axial 5, 6-dimethylbenzimidazole ligand with cucurbit [7] uril. *Dalton Trans.* 18 (2009) 3584-3589.
- [22] Liu, S., Ruspic, C., Mukhopadhyay, Chakrabarti, P. S., Zavalij, P. Y., Isaacs, L. J., The cucurbit [n] uril family, prime components for self-sorting systems. *Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 15959-15967.
- [23] Riley, K. E., Hobza, P., On the importance and origin of aromatic interactions in chemistry and biodisciplines. *Acc. Chem. Res.* 46 (2013) 927-936.
- [24] Behrend, R., Meyer, E., Rusche, F. I. Ueber condensationsproducte aus glycoluril und formaldehyd. *Liebigs. Ann. Chem.* 339 (1905) 1-37.
- [25] Silverman, R.B., *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action* (Second Edition). Academic Press, (2004).
- [26] Manna, A. K., *Supramolecular Chemistry-Concepts and Applications*. *Int. J. Sci. Res.* 4 (2015) 2319-7064.
- [27] Linthorst, J. A., An overview, origins and development of green chemistry. *Foundations of chemistry.* 12 (2010) 55-68.
- [28] Amabilino, D. B., Smith, D. K., Steed, J. W., *Supramolecular materials*. *Chem.Soc.Rev.* 46 (2017) 2404-2420.
- [29] Okesola, B. O., Smith, D. K., Applying low-molecular weight supramolecular gelators in an environmental setting–self-assembled gels as smart materials for pollutant removal. *Chem. Soc. Rev.* 45 (2016) 4226-4251.

- [30] Astruc, D., Boisselier, E., Ornelas, C., Dendrimers designed for functions, from physical, photophysical, and supramolecular properties to applications in sensing, catalysis, molecular electronics, photonics, and nanomedicine. *Chem.Rev.* 110 (2010) 1857-1959.
- [31] Cram, D. J. From design to discovery. Amer Chemical Society, (1990).
- [32] Späth, A., König, B., Molecular recognition of organic ammonium ions in solution using synthetic receptors. *Beilstein. J. Org. Chem.* 6 (2010) 32.
- [33] Hua, B., Zhou, J., Yu, G., Hydrophobic interactions in the pillar [5] arene-based host-guest complexation and their application in the inhibition of acetylcholine hydrolysis. *Tetrahedron Lett.* 56 (2015) 986-989.
- [34] Freeman, W. A., Structures of the p-xylylenediammonium chloride and calcium hydrogensulfate adducts of the cavitand 'cucurbituril', C₃₆H₃₆N₂₄O₁₂. *Acta.Crystallogr .B.* 40 (1984) 382-387.
- [35] Atkinson, I. M., &Lindoy, L. F., Self-assembly in supramolecular systems. *R .Soc .Chem.* (2007).
- [36] Nishio, M., Encyclopedia of supramolecular chemistry. Atwood JL. New York, Marcel Dekker Inc, (2004).
- [37] Fischer, E., Influence of configuration on the action of enzymes. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 27 (1894) 2985-2993.
- [38] Schneider, H. J., Yatsimirsky, A. K., Principles and methods in supramolecular chemistry. J. Wiley, (2000).
- [39] Steed, J. W., Atwood, J. L., Supramolecular chemistry. John Wiley & Sons, (2022).
- [40] Lehn, J. M., Cryptates, inclusion complexes of macropolycyclic receptor molecules. In *Chemistry for the Welfare of Mankind.* Pergamon. (1979) 871-892.
- [41] Steed, J. W., Turner, D. R., Wallace, K., Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry. John Wiley & Sons, (2007).
- [42] Lehn, J. M., Supramolecular chemistry. *Science.* 260 (1993) 1762-1764.
- [43] Yu, G., Zhou, X., Zhang, Z., Han, C., Mao, Z., Gao, C., Huang, F., Pillar [6] arene/paraquat molecular recognition in water, high binding strength, pH-responsiveness, and application in controllable self-assembly, controlled release, and treatment of paraquat poisoning. *J. Am. Chem. Soc.* 134 (2012) 19489-19497.
- [44] Yu, G., Ma, Y., Han, C., Yao, Y., Tang, G., Mao, Z., Gao, C., Huang, F., A sugar-functionalized amphiphilic pillar [5] arene, synthesis, self-assembly in water, and application in bacterial cell agglutination. *J. Am. Chem. Soc.* 135 (2013) 10310-10313.

- [45] Xue, M., Yang, Y., Chi, X., Yan, X., Huang, F., Development of pseudorotaxanes and rotaxanes, from synthesis to stimuli-responsive motions to applications. *Chem. Rev.* 115 (2015) 7398-7501.
- [46] Jie, K., Zhou, Y., Yao, Y., Huang, F., Macrocyclic amphiphiles. *Chem. Soc. Rev.* 44 (2015) 3568-3587.
- [47] Yu, G., Jie, K., & Huang, F., Supramolecular amphiphiles based on host–guest molecular recognition motifs. *Chem. Rev.* 115 (2015) 7240-7303.
- [48] Niu, Z., Huang, F., & Gibson, H. W., Supramolecular AA–BB-type linear polymers with relatively high molecular weights via the self-assembly of bis (m-phenylene)-32-crown-10 cryptands and a bisparaquat derivative. *J. Am. Chem. Soc.* 133 (2011) 2836-2839.
- [49] Appel, E. A., del Barrio, J., Loh, X. J., Scherman, O. A., Supramolecular polymeric hydrogels. *Chem. Soc. Rev.* 41 (2012) 6195-6214.
- [50] Nachiket, S. D., Shashikant, R P., Deepak, S. M., Santosh, S. D., Ramesh, S. K., Vinayak, M. G., Mangesh, B. H., Supramolecular chemistry, An overview. *Res. J. Pharm. Bio. Chem.* 1 (2010) 291-301.
- [51] Lee, S. J., & Lin, W., Chiral metallocycles, rational synthesis and novel applications. *Acc. Chem. Res.* 41 (2008) 521-537.
- [52] Pedersen, C.J., Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts. *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 7017-7036.
- [53] Harata, K., Structural Aspects of Stereo differentiation in the Solid State. *Chem. Rev.* 98 (1998) 1803-1828.
- [54] Szejtli, J., Past, present, and future of cyclodextrin research. *Pure. Appl. Chem.* 76 (2004) 825-1845.
- [55] Szejtli, J., Osa, T., *Comprehensive supramolecular chemistry.* Elsevier science, New York, USA. 3 (1996).
- [56] Atwood, J. L., Barbour, L. J., Jerga, A., Organization of the interior of molecular capsules by hydrogen bonding. *P. Natl. Acad. Sci.* 99 (2002) 4837-4841.
- [57] Gibb, C. L., Gibb, B. C., Well-defined, organic nanoenvironments in water, the hydrophobic effect drives a capsular assembly. *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 11408-11409.
- [58] Liu, S., Ruspic, C., Mukhopadhyay, P., Chakrabarti, S., Zavalij, P. Y., Isaacs, L., The cucurbit [n] uril family, prime components for self-sorting systems. *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 15959-15967.

[59] Wheate, N. J., Kumar, P. A., Torres, A. M., Aldrich-Wright, J. R., Price, W. S., Examination of Cucurbit [7] uril and Its Host– Guest Complexes by Diffusion Nuclear Magnetic Resonance. *J. Phys. Chem. B.* 112 (2008) 2311-2314.

[60] Fang, X., Kögerler, P., Isaacs, L., Uchida, S., Mizuno, N., Cucurbit [n] uril– polyoxoanion hybrids. *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 432-433.



CHAPITRE II

**Les Cucurbit[n]uriles et le
Pyroquilone**



II.1 Cucurbit[n]urile

II.1.1. Synthèse

Les cucurbit[n]uriles (CB[n] ou CBn) sont des molécules macrocycliques synthétiques constitués de n ($n = 5-8, 10, 14$) unités glycoluril (= $C_4H_2N_2O_4$) reliés entre eux par des ponts méthylène ($-CH_2$) [1-2]. CB [6] ($C_{36}H_{36}N_{24}O_{12}$) premier composé de la famille CB[n] a été synthétisé pour la première fois par Behrend et al [3].

Le glycoluril **1** est un bicyclic préparé avec un rendement de 80 %, en une étape par une réaction de condensation d'équivalent de glyoxal **3** et de 2 équivalents d'urée **4** en milieu acide à 85 °C [4].

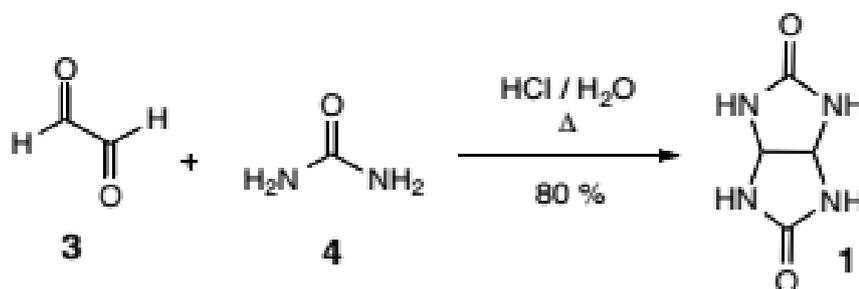


Schéma réactionnel II.1. Préparation générale du glycoluril **1**

En 1905 qui a utilisé la réaction de condensation du glycoluril avec un excès de formaldéhyde dans l'acide sulfurique concentré à une température assez élevée [3]. Le produit formé par cette réaction était un solide insoluble dans la plupart des solvants courants. Cependant, si le produit était dissous dans l'acide sulfurique dilué avec l'eau et ensuite bouilli, alors un autre produit cristallin était obtenu. Une analyse élémentaire a été menée sur ce deuxième produit et les résultats suggèrent qu'il s'agissait de la première synthèse de cucurbituriles enregistrée (figure II.1.) [3].

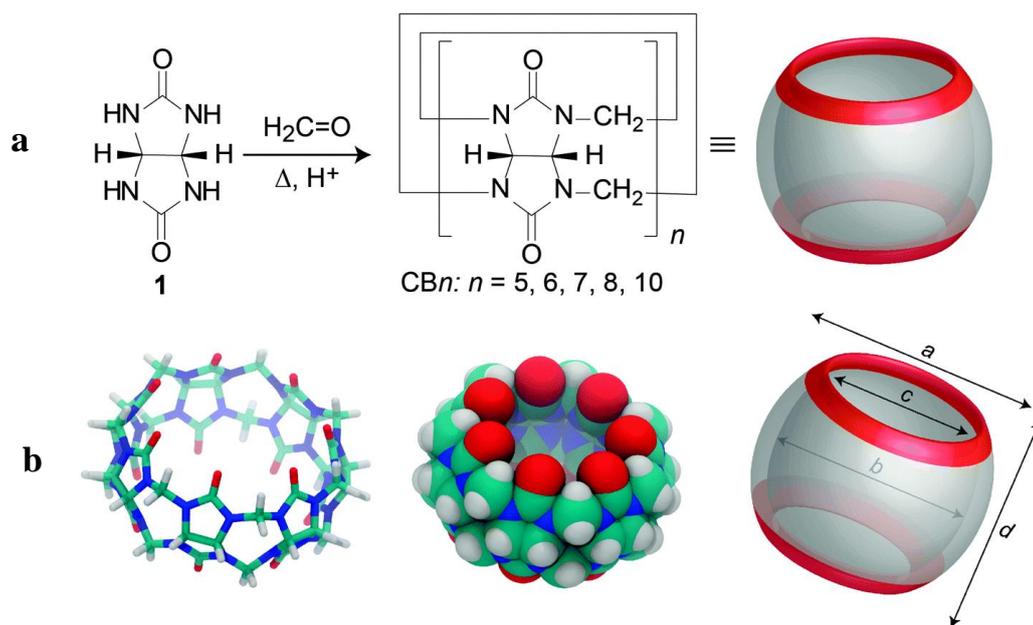


Figure II.1. (a) Synthèse d'homologues (CB[n]) par condensation de glycolurile 1 et du formaldéhyde dans des conditions acides. (b) Différentes représentations de la structure CB[7].

La structure de ce précipité cristallin appelé polymère de "Behrend" n'a pas été déterminée à l'époque. Les auteurs ont montré que ce produit de formule brute C₁₀H₁₁N₇O₄ (H₂O)₂ et très probablement de nature polymérique est à la fois très stable et capable de former des complexes avec des composés tels que le permanganate de potassium (KMnO₄), le nitrate d'argent (AgNO₃), l'hydrate acide d'hexachloroplatine (PtCl₂), le tétrachloroaurate de sodium (NaAuCl₄), et des colorants tels que le rouge de congo et le bleu de méthylène.

Il a fallu attendre plus de 75 ans pour que l'équipe de Mock[6] rapporte en 1981 l'entière caractérisation de ce polymère [7]. Un complexe de cette molécule a pu être cristallisé en présence de CaSO₄ dans une solution d'acide sulfurique, et il a été analysé par diffraction des rayons X. Cette technique a permis d'identifier sa structure comme étant un hexamère cyclique de diméthano-glycoluril, dont la cavité interne et les portails ont des tailles respectives de 5,5 Å et 4 Å.

Plus de 75 ans plus tard (1987), Mock et ses collègues [6] ont commencé à caractériser le produit final de la synthèse de Behrand [3] par spectroscopie IR et RMN. Les résultats de ces analyses suggéraient une structure hautement symétrique et non aromatique. Après avoir

effectué une analyse cristallographique aux rayons X sur le produit, il a été déterminé que sa structure était un hexamère macrocyclique de glycolurile, lié par des ponts méthylène (voir Figure II.2).

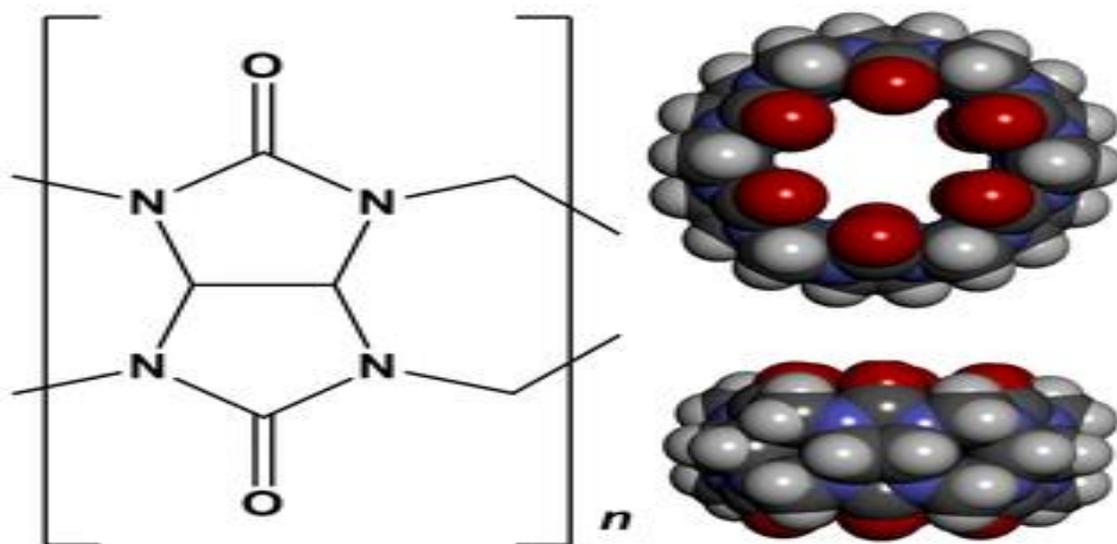


Figure II.2. Schémas explicatifs de la cavité des cucurbit- n- urils.

Une fois que le groupe de Mock[6] a déterminé la structure chimique du produit, il lui a donné le nom de cucurbiturile, basé sur la similitude entre la structure moléculaire du produit et une citrouille (un membre de la famille des cucurbitacées).

En 2000, Kim [7] et ses collègues ont isolé et caractérisé, des analogues structuraux de taille différente du CB6, appelés CB5, CB7, CB8 et CB10 ont pu être identifiés lors de la réaction de formation du CB6 [8] (Figure II.3), utilisant des conditions de réaction beaucoup plus douces [9]. Ils présentent respectivement 5, 7, 8 et 10 motifs glycoluriles, et sont obtenus avec respectivement 10 %, 20 %, 10 % et 2 % de rendement.

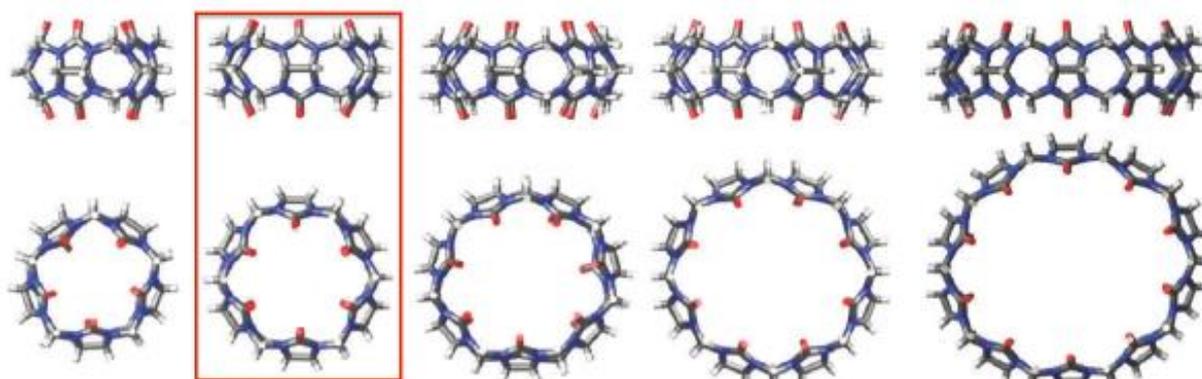


Figure II.3. Représentations des structures cristallines aux rayons X pour cucurbit[n]uril ou CBn ($n = 5, 6, 7, 8, 10$, de gauche à droite). CB6 est mis en évidence ici comme le premier membre de cette famille d'oligomères à être synthétisé.

Ceci a été suivi par la cristallisation du complexe imbriqué CB[5]@CB[10] en 2001 par Day et ses collègues [10]. L'équipe de Day [10] a également rapporté en 2001 la synthèse sélective du CB6 et de ses différents analogues en fonction du solvant utilisé, de la quantité d'acide et de la température [11]. En 2010, une synthèse des cucurbit[n]uriles a été réalisée par utilisation de microondes, ce qui représente un immense progrès dans la chimie des cucurbit[n]uriles car cette technique permet d'accéder à ces couronnes en quelques minutes [12]. En 2010, une synthèse de cucurbituriles a été réalisée par utilisation de microondes, ce qui représente un immense progrès dans la chimie des cucurbit[n]uriles car cette technique permet d'accéder à ces couronnes en quelques minutes [13]. En 2013, la structure du plus grand (CBn) (CB14) a été rapportée avec 14 unités de glycolurile normales reliées par 28 ponts méthylène [14-15]. Les cucurbit[n]uriles sont maintenant disponibles dans le commerce dans de nombreuses tailles différentes. Ils forment des complexes avec de nombreux invités avec une forte affinité et des interactions de liaison sélectives. Leur taille, leur forme et leurs groupes fonctionnels peuvent être contrôlés dans leur synthèse. Ils sont solubles dans les solutions aqueuses et organiques. Toutes ces propriétés ont abouti à l'épanouissement remarquable de l'utilisation des cucurbit[n]uriles dans la chimie hôte-invité.

II.1.2 Propriétés physico-chimiques générales des cucurbit[n]uriles

II.1.2.1 Taille des cucurbit[n]uriles

Les structures cristallographiques disponibles de CB[n] ont montré qu'elles affichent des paramètres structuraux (diamètre extérieur et intérieur, volume) qui diffèrent d'un macrocycle à l'autre, sauf pour leur hauteur qui reste identique 9,1 Å comme le montre le Tableau II.1. Les diamètres internes et ceux des portails augmentent d'environ 1,5 Å en passant à l'homologue supérieur [16,17]. Le CB[n] a deux portails carbonyles polaires et une cavité hydrophobe. Bien qu'ils affichent une profondeur et une hauteur similaires, ils possèdent différents diamètres externes et internes en fonction du nombre d'unités de glycoluryle [17,18]. Le diamètre des portails CB[n] est généralement 2Å plus étroit que le diamètre de la cavité elle-même, ce qui confère un caractère constructif à la couronne et qui produit une réelle barrière stérique pour l'association et la dissociation d'éléments dans la couronne [19]. La Figure II.4 et le tableau I.1 résument quelques caractéristiques des cucurbit[n]uriles.

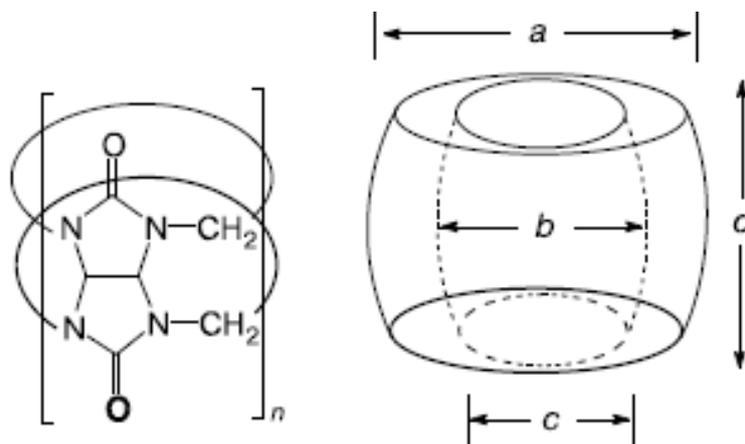


Figure II.4. Les dimensions des cucurbit[n]uriles.

Tableau II.1. Dimensions et propriétés physiques des cucurbit[n]uriles[16-19].

	M (g/mol)	a (Å)	b (Å)	c (Å)	d (Å)	V. cavité (Å ³)	Solubilité dans L'eau (mM)
CB5	830	13.1	4.4	2.4	9.1	82	20-30
CB6	996	14.4	5.8	3.9	9.1	164	0.018
CB7	1163	16	7.3	5.4	9.1	279	20-30
CB8	1329	17.5	8.8	6.9	9.1	479	<0.01
CB10	1661	18.7-21.1	10.7-12.6	9-11	9.1	870	-

Cette structure particulière permet à ces macrocycles CB[n] d'établir une liaison hydrogène ion-dipôle ou des interactions hydrophobes avec un large éventail de substrats et est à l'origine de leurs affinités/sélectivités élevées par rapport aux cyclodextrines. De plus, la taille de la cavité et le diamètre du macrocycle jouent un rôle majeur dans le processus de reconnaissance/inclusion (processus d'ajustement induit) [20]. Enfin, la solubilité dans l'eau des CB[n] est un autre aspect important. Le CB[6] et le CB[8] sont peu solubles, tandis que le CB[5] et le CB[7] sont assez solubles dans l'eau [16]. Certains de ces composés macrocycliques sont des outils moléculaires intéressants pour les chimistes supramoléculaires en raison de leur capacité à accueillir un large éventail de clients cationiques et neutres dans l'eau, par des interactions cation-dipôle et/ou hydrophobes.

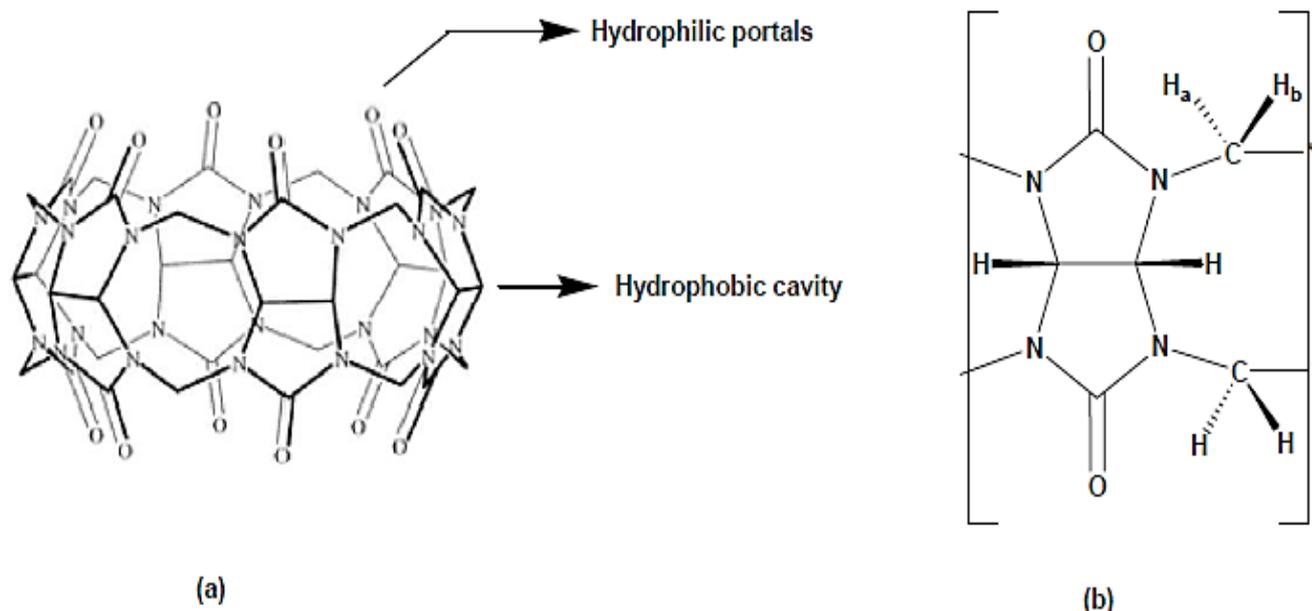


Figure II.5. (a) représentation des différentes régions de liaison de CB[6] (b) endo et exocycliques méthylène portant une non-équivalence magnétique.

Les structures cristallines aux rayons X des divers homologues illustrées à la Figure II.5 et au Tableau II.1 ont révélé des volumes de cavité comparables aux précédents dérivés de cyclodextrine, avec une application potentielle en tant que conteneur moléculaire. D'autres caractéristiques structurales ont également été révélées par Mock et al [6], après caractérisation de CB[6] par IR, ^1H , ^{13}C RMN. L'absorption du carbonyle à 1720 cm^{-1} indiquait des unités glycolurile tandis que la présence de trois signaux, un doublet à environ 4,5 ppm et un 13 singulet et un doublet à environ 5,5 ppm avec une intensité égale dans le spectre RMN ^1H ont vérifié une structure non aromatique hautement symétrique. Comme mentionné précédemment, Mock et al ont cité que la non-équivalence magnétique des protons de méthylène résultent des orientations endo- et exocycliques comme la vérification des ponts méthylène, une cavité hydrophobe et deux portails contenant des carbonyles identiques révélés par X ray data [6].

Au cours des dernières années, des progrès significatifs ont été réalisés dans le contrôle de la taille et de la forme et dans la fonctionnalisation lors de la synthèse des cucurbit[n]uriles. Comme indiqué précédemment, CB[7] (279 \AA^3) et CB[8] (479 \AA^3) présentent des cavités comparables, respectivement, à celles des β -Cyclodextrine (β -CD) et γ -Cyclodextrine (γ -CD) et sont donc parmi les composés les plus intéressants et les plus étudiés de cette série.[21,22]

Nos travaux de recherche sont donc portés sur l'étude du CB[7] et du CB[8] avec Pyroquilon (qui sera développée dans cette thèse)

Le potentiel électrostatique est un paramètre important pour les propriétés de reconnaissance moléculaire d'une molécule et la carte ci-dessous montre un β -CD et un CB[7], comme on peut le voir sur les portails de la figure II.6 du dérivé CB plus négatifs que le dérivé cyclodextrine, cela fait du CB un meilleur agent de reconnaissance moléculaire qui ressemble à une préférence significative pour les invités cationiques [23].

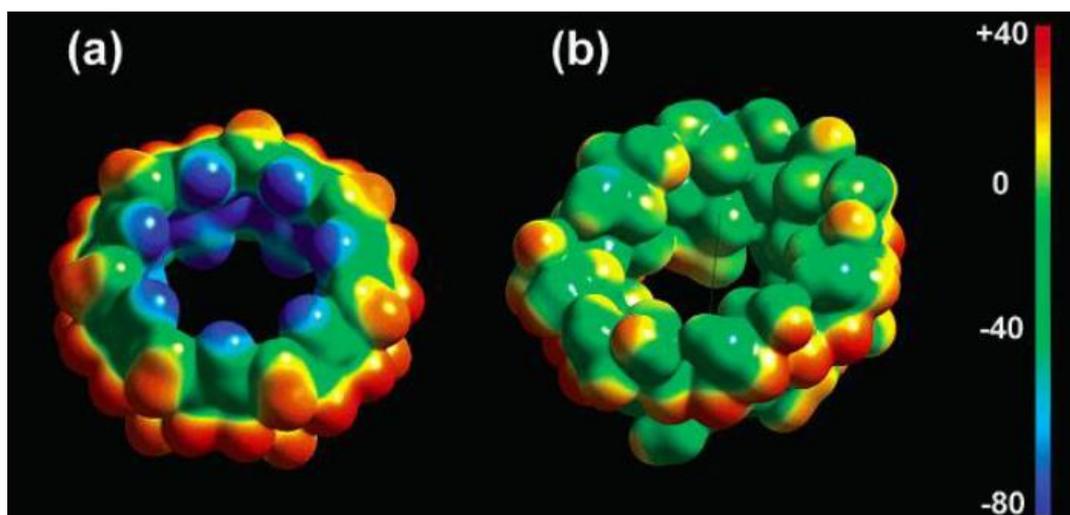


Figure II.6. Isosurface MEP des (a) CB[7] et (b) β -CD.

II.1.3.1 Le Cucurbit [7]urile CB[7]

Comme indiqué précédemment, la chimie hôte-invité de CB[n] a suscité un intérêt considérable [16,24] et a de nombreuses applications potentielles en nanotechnologie et en science des matériaux, citons quelques-unes. [16,25] Les hôtes CB[n] ont été utilisés pour la synthèse d'une gamme d'hôtes auto-assemblés. Composés comprenant des précurseurs de molécules interverrouillées mécaniquement et des commutateurs moléculaires [16,24]. CB[7] présente certains avantages par rapport aux autres homologues appartenant à la famille des cucurbit[n]uriles (par exemple, une solubilité plus élevée dans l'eau) [16], et a attiré beaucoup plus d'attention. Le CB[7] a une cavité interne hydrophobe qui mesure 7,3 Å de diamètre et 9,1 Å de hauteur [26] (tableau II. 1) qui permet d'accueillir de manière 1:1 une grande variété de substrats invités [16,20,26-28] tels que les substrats chargés positivement comme les viologènes dicationiques ou

tétracationiques [29,30] stilbènes [31], naphthalènes [32-33] ...etc. De plus, CB[7] peut former des complexes d'inclusion avec une série de petits invités organiques polaires neutres tels que l'acétone, butan-2-one, acétophénone, acétate de méthyle et autres [34]. Les constantes de liaison variaient généralement en fonction de la nature, de la taille et de l'hydrophobie de l'invité, ce qui soutient que les interactions hydrophobes et dipôle-dipôle sont les principales forces responsables de formation des complexes.

II.1.3.2. Le Cucurbit [8]urile CB[8]

Par rapport à CB[7], CB[8] possède une cavité plus grande, ce qui ouvre plus de possibilités dans les processus de reconnaissance moléculaire. De la même manière que CB[7], CB[8] peut se lier à des invités chargés positivement tels que les dérivés d'adamantane ou de méthylviologène (MV^{2+}), [35-37] en induisant des interactions viriles ion-dipôle avec les invités. Cependant, la propriété de reconnaissance frappante du CB[8] par rapport au CB[7] (279 \AA^3) est qu'il est capable d'encapsuler deux invités aromatiques simultanément dans sa plus grande cavité (479 \AA^3) pour former un complexe hôte-invité 1:2. complexe. A titre d'exemple, le 2,6-bis(4,5-dihydro-1hydro-imidazol-2-yl) naphthalène, même à partir d'un mélange 1:1 avec CB[8], conduit à une espèce de stœchiométries 1:2. Le CB[8] peut également se lier à deux invités différents.[35]

II.1.4 Propriétés de liaison CB[n]-invité

Dans les molécules des Cucurbit[n]uriles, les glycoluriles sont liées dans un arrangement en forme d'anneau via des ponts méthylène. Cet affichage des sous-unités glycolurile est la clé pour comprendre les propriétés de liaison et d'encapsulation des CB, car le nombre d'unités répétées définit la taille du portail et le volume de la cavité et l'alignement des unités glycolurile entraîne une cavité hydrophobe avec des portails doublés de carbonyle. Par conséquent, les macrocycles CB[n] sont utilisés pour accueillir les espèces invitées avec une liaison de haute affinité, personnalisées pour des applications spécifiques. La nature dipolaire des portails à franges carbonyles des CB[n] rend les portails extrêmement attractifs pour la liaison des cations par l'effet ion-dipôle [38]. Le potentiel électrostatique pour CB[7] et CB[8], met en évidence la force du charge négative (Figure II.7) associée aux portails de CB[n] [39]

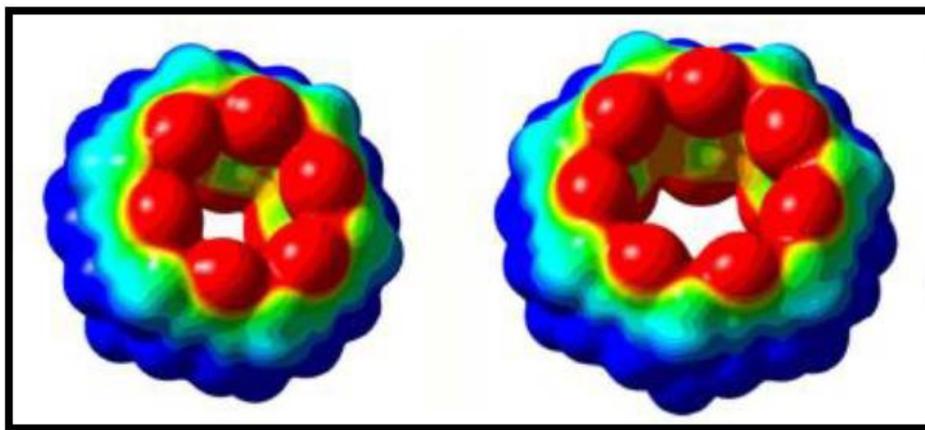


Figure II.7. Isosurface MEP des CB[7] et CB[8], respectivement.

Les principaux rapports de liaison au CB[n] impliquaient des cations métalliques agissant comme des « couvercles » liés aux portails du CB[n]. Il a été démontré que les métaux alcalins, les métaux alcalino-terreux, les métaux de transition... se lient aux portails CB et sont continuellement nécessaires pour augmenter la solubilité des CB moins solubles dans l'eau. [3,10 ,16,20].

Alors que les portails des CB[n]s sont hautement électro-négatifs, les cavités du macrocycle sont entourées par les anneaux fusionnés des sous-unités glycoluryle, qui ne laissent aucun groupe fonctionnel ou paire d'électrons accessible à la cavité interne. Ainsi, la cavité interne des CB[n]s est remarquablement hydrophobe et montre un penchant pour l'encapsulation de composés hydrophobes.

Par conséquent, les ions ammonium et imidazolium alkylés se lient aux CB[n]s de telle sorte que le cation reste dans la région porte, tandis que les chaînes alkyles s'encapsulent à l'intérieur de la cavité CB[n] étant donné son hydrophobie inhérente. Des travaux de recherche confirment également que les composés avec des constantes de liaison élevées envers les CB[n]s ont tendance à être des espèces dicationiques où les cations sont séparés par une région organique hydrophobe. Des exemples de ces liants puissants pour CB[6], CB[7] et CB[8] comprennent respectivement la cadavérine, le méthylviologène et l'aminoadamantane, la taille de la région hydrophobe étant modifiée pour le volume spécifique de chaque cavité CB. Un autre aspect de la liaison des espèces invitées dans les cavités CB[n] est la manière dont un invité s'intègre

physiquement dans la cavité. Le principe du verrou et de la clé pour les hôtes macrocycliques nécessite une complémentarité entre la taille de l'invité et le volume du site de liaison pour permettre la formation d'un complexe d'inclusion [38].

II.1.5 Applications des cucurbit[n]uriles

Les propriétés de reconnaissance et de complexation des cucurbit[n]uriles les ont amenés à être utilisés dans un certain nombre d'applications chimiques dans divers domaines. Quelques exemples de leurs utilisations sont :

II.1.5 .1 Encapsulation de principes actifs

La haute stabilité thermique, l'absence de toxicité ou de cytotoxicité et la grande affinité des cucurbit[n]uriles pour des composés organiques en font des candidats de choix pour des applications biomédicales, utilisé comme véhicule de principes actifs d'administration de médicaments, systèmes biomimétiques pour des applications ciblées et non toxiques. Compte tenu des propriétés caractéristiques telles qu'une cavité hydrophobe et deux entrées hydrophiles aux parties supérieures et inférieures, la famille CB[n] peut former des liaisons non covalentes très stables avec les composés. Des études ont récemment révélé que les cucurbit[n]uriles montrent de bons résultats en tant que "véhicules" pour la libération retardée d'anticancéreux à base de platine, d'antituberculeux, d'anesthésiques et de fongicides agricoles. Par ailleurs, il a également été démontré qu'ils sont de bons stabilisants pour des médicaments comme la ranitidine ou l'oméprazole [40].

En conséquence, de nombreuses études sur le développement de systèmes d'administration de médicaments utilisant le CB[n] ont été un potentiel d'être utilisé comme médicaments anticancéreux. De plus, il a été observé que ces composés du platine sont significativement réduits lors de leur complexation avec le CB[n]. Par conséquent, le CB[n] peut fonctionner comme un transporteur de médicament, stabilisant et transportant le médicament à travers le corps, puis le libérant là où se trouve l'infection [41].

II.1.5 .2 Molécules hôtes supramoléculaires

Les cucurbit[n]uriles sont des molécules d'accueils efficaces dans la reconnaissance moléculaire et ont une affinité particulièrement élevée pour les composés cationiques. La constante élevée d'association avec des molécules chargées positivement sont attribués aux

groupes carbonyle qui bordent chaque extrémité de la cavité et peuvent interagir avec des cations de la même façon pour couronnes éthers. L'affinité des cucurbit[n]uriles peut être très élevée.

La complexation d'un médicament avec le CB[n] peut également offrir d'autres avantages, notamment l'augmentation de la stabilité chimique et physique du médicament, l'amélioration de la solubilité et la libération contrôlée du médicament. Avant d'examiner des exemples spécifiques de complexes CB[n] -médicament, la toxicité et l'innocuité du CB[n] doivent d'abord être abordées [40].

II.2. Le Pyroquilone

Le pyroquilone (Figure II.8) est une pyrroloquinoléine qui est la 1, 2, 5,6-tétrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoléine dans laquelle les hydrogènes en position 4 sont remplacés par un groupe oxo. Le Pyroquilone (Pyn) est un composé fongicide systémique le plus puissant découvert par Pfizer et introduit par Ciba-Geigy en 1987 [42] qui inhibe la voie biosynthétique de la mélanine DHN chez *P. oryzae* et *V. dahliae* [43] et aussi est un produit agrochimique largement utilisé développé par Pfizer pour prévenir la pyriculariose du riz en bloquant l'accès biosynthétique à la vélanine [44]. Des études récentes suggèrent également que certains composés avec cette structure de noyau de Pyroquilone sont des inhibiteurs puissants et sélectifs du CYP11B1 et sont utiles pour le traitement du syndrome de Cushing [45]. Le Tableau II.2 regroupe quelques propriétés physiques et chimiques du Pyroquilone.

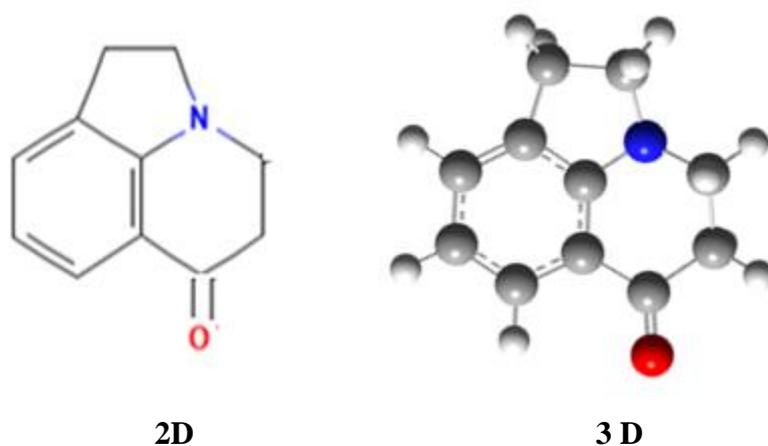


Figure. II.8. La structure du Pyroquilone

Tableau II.2 Propriétés physiques et chimiques du Pyroquilone.

Nom de famille	Pyroquilone
Autres noms	4,5-dihydro-1H-pyrrolo(3,2,1-ij) quinolin-6(2H)-one
Formule moléculaire	C ₁₁ H ₁₁ NO
Brève description	Crystal blanc
Propriétés	
Masse moléculaire	173.21 g mol ⁻¹
État physique	Fixe
Point de fusion	112 ° C
Densité (g ml ⁻¹)	1,29
Solubilité	Peu soluble dans l'eau (4 g l l à 20 °C)

II.2.1 Synthèse

La Pyroquilone peut être préparée en réagissant à l'indoline et au chlorure de 3-chloropropionyle, puis en annulant la fermeture avec du chlorure d'aluminium [45].

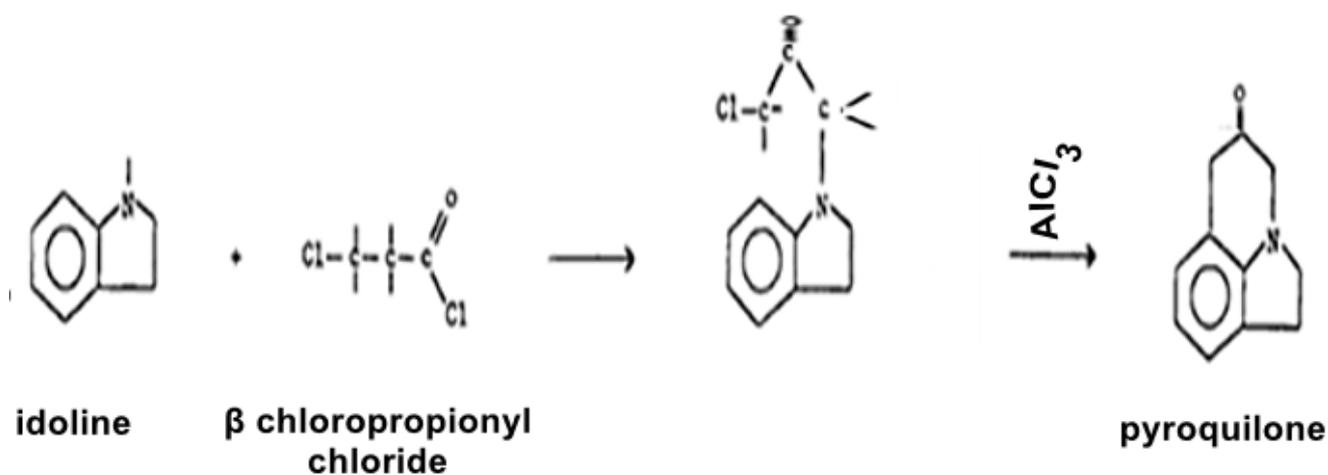


Schéma réactionnel II.2. Synthèse de pyroquilone

II.2.2. Utilisation

Le Pyroquilone est utilisé dans la culture du riz [45] et agit en inhibant la réduction dans la biosynthèse de la mélanine [46]. Le Pyroquilone est l'un des composés connus sous le nom d'inhibiteurs de la biosynthèse de la mélanine.' La voie des polycétides vers la mélanine est bloquée par le Pyroquilone chez de nombreuses espèces d'Ascomycotina et de Deuteromycotina apparentées. Ce composé a été sélectionné comme inhibiteur de la mélanisation du miel pathogène du pêcher *Monilinia laxa* (Aderh et Ruhl.). Il est également classé comme antipénétrant.' Chez certains champignons phytopathogènes, la pigmentation des appressoriums est importante pour la pénétration de l'épi-hôte. Le pyroquilon a été utilisé pour déterminer si les hyphes non mélaniques affectaient la pénétration de l'hôte par *M. laxa*[45].

Références

- [1] Mock, W. L., Cucurbituril. *Supra. Chem. II. Host. Des. Mol. Rec.* 175 (1995) 1-24.
- [2] Kim, K., Mechanically interlocked molecules incorporating cucurbituril and their supramolecular assemblies. *Chem. Soc. Rev.* 31 (2002) 96-107.
- [3] Behrend, R., Meyer, E., Rusche, F. I., Ueber condensations producte aus glycoluril und formaldehyd. *Justus. Liebig. Ann. Chem.* 339 (1905) 1-37.
- [4] Slezak, F. B., Bluestone, H., Magee, T. A., Wotiz, J. H., Preparation of substituted glycolurils and their N-chlorinated derivatives. *J. Org. Chem.* 272 (1962)181- 2183.
- [5] Freeman, W. A., Mock, W. L., Shih, N. Y., Cucurbituril. *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 7367-7370.
- [6] Rogoza, L. N., Salakhutdinov, N. F., & Tolstikov, G. A., Natural and synthetic compounds with an antimycobacterial activity. *Mini. Rev. Org. Chem.* 6 (2009) 135-151.
- [7] Kim, J., Jung, I. S., Kim, S. Y., Lee, E., Kang, J. K., Sakamoto, Yamaguchi, K., Kim, K., New Cucurbituril Homologues: Syntheses, Isolation, Characterization, and X-ray Crystal Structures of Cucurbit[n]uril (n = 5, 7, and 8). *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 540-541.
- [8] Mendez, M. P., Landon, M. E., McCloud, M. K., Davidson, P., Christensen, P. J., Co-infection with pansensitive and multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg. Infect. Dis.* 15 (2009) 578-580.
- [9] Kim, J., Jung, I. S., Kim, S. Y., Lee, E., Kang, J. K., Sakamoto, S., Yamaguchi, K., Kim, K. New cucurbituril homologues: syntheses, isolation, characterization, and X-ray crystal structures of cucurbit [n] uril (n= 5, 7, and 8). *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 540-541.
- [10] Day, A., Arnold, A. P., Blanch, R. J., Snushall, B., Controlling factors in the synthesis of cucurbituril and its homologues. *Org. Chem.* 66 (2001) 8094-8100.
- [11] Day, A., Arnold, A. P., Blanch, R. J., Snushall, B., Controlling factors in the synthesis of cucurbituril and its homologues. *J. Org. Chem.* 66 (2001) 8094-8100.
- [12] Day, A. I., Blanch, R. J., Arnold, A. P., Lorenzo, S., Lewis, G. R., Dance, I., A cucurbituril-based gyroscane: a new supramolecular form. *Angew. Chem. Int. Ed.* 114 (2002) 285-287.
- [13] Wheate, N. J., Patel, N., Sutcliffe, O. B., Microwave synthesis of cucurbit [n] urils. *Future Med. Chem.* 2 (2010) 231-236.

- [14] Cheng, X. J., Liang, L. L., Chen, K., Ji, N. N., Xiao, X., Zhang, J. X., Zhang, Y.Q., Xue, S.F., Zhu, Q.J., Ni, X.L., Tao, Z., Twisted cucurbit [14] uril. *Angew. Chem. Int. Ed.* 125 (2013) 7393-7396.
- [15] Assaf, K. I., Nau, W. M. Cucurbiturils, from synthesis to high-affinity binding and catalysis. *Chem. Soc. Rev.* 44 (2015) 394-418.
- [16] Lagona, J., Mukhopadhyay, P., Chakrabarti, S., Isaacs, L., The cucurbit [n] uril family. *L. Angew. Chem. Int. Ed.* 44 (2005) 4844-4870.
- [17] Isaacs, L., Cucurbit [n] urils: from mechanism to structure and function. *Chem. Commun.* 6 (2009) 619-629.
- [18] Gobre, V. V., Pinjari, R. V., Gejji, S. P., Density functional investigations on the charge distribution, vibrational spectra, and NMR chemical shifts in cucurbit [n] uril (n= 5– 12) Hosts. *J. Phys. Chem. A.* 114 (2010) 4464-4470.
- [19] Pulay, P., Hinton, J.F., Shielding Theory: GIAO Method. *Emagres.* Eds R.K. Harris and R.L. Wasylishen (2007).
- [20] Lee, J. W., Samal, S., Selvapalam, N., Kim, H. J., Kim, K., Cucurbituril homologues and derivatives: new opportunities in supramolecular chemistry. *K. Acc. Chem. Res.* 36 (2003) 621-630.
- [21] Jeon, W. S., Moon, K., Park, S. H., Chun, H., Ko, Y. H., Lee, J. Y., Lee, E. S., Samal, S., Selvapalam, N., Rekharsky, M. V., Sindelar, V., Sobransingh, D., Inoue, Y., Kaifer A. E., Kim, K. J. Complexation of ferrocene derivatives by the cucurbit [7] uril host: a comparative study of the cucurbituril and cyclodextrin host families. *Am. Chem.Soc.* 127 (2005) 12984-12989.
- [22] Cong, H., Tao, Z., Xue, S-F., Zhu, Q-J. *Curr.*, Host-induced chemical control: Supramolecular catalysis based on the host-guest interaction of cucurbit [n] urils. *Org. Chem.* 15 (2011) 86-95.
- [23] Honig, B., & Nicholls, A., Classical electrostatics in biology and chemistry. *Science.* 268 (1995) 1144-1149.
- [24] Choi, S. Lee, J. W., Ko, Y. H., Kim, K. J., Pseudopolyrotaxanes made to order: cucurbituril threaded on polyviologen. *Macromolecules.* 35 (2002) 3526-3531.
- [25] McNally, B. A., Leevy, W. M., Smith, B. D. J., Recent advances in synthetic membrane transporters. *Supramol. Chem.* 19 (2007) 29-37.

- [26] D' Souza, R. N., Pischel, U., Nau, W. M., Fluorescent dyes and their supramolecular host/guest complexes with macrocycles in aqueous solution. *Chem. Rev.* 111 (2011) 7941-7980.
- [27] Liu, S., Ruspic, C., Mukhopadhyay, P., Chakrabarti, S., Zavalij, P. Y., Isaacs, L., PY Isaacs, L. *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 15959-15967.
- [28] Kim, K., Mechanically interlocked molecules incorporating cucurbituril and their supramolecular assemblies. *Chem. Soc. Rev.* 31 (2002) 96-107.
- [29] Kim, H. J., Jeon, W. S., Ko, Y. H., Kim, K., Inclusion of methylviologen in cucurbit [7] uril. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 99 (2002) 5007-5011.
- [30] Ong, W., Gomez-Kaifer, M., Kaifer, A. E., Cucurbit [7] uril: a very effective host for viologens and their cation radicals. *Org. Lett.* 4 (2002) 1791-1794.
- [31] Choi, S., Park, S. H., Ziganshina, A. Y., Ko, Y. H., Lee, J. W., Kim, K., A stable cis-stilbene derivative encapsulated in cucurbit [7] uril. *Chem. Commun.* 17 (2003) 2176-2177.
- [32] Wagner, B. D., Stojanovic, N., Day, A. I., Blanch, R. J., Host properties of cucurbit [7] uril: fluorescence enhancement of anilinonaphthalene sulfonates. *J. Phys. Chem. B.* 107 (2003) 10741-10746.
- [33] Zhang, K. C., Mu, T. W., Liu, L., Guo, Q. X., A theoretical study on cucurbit [7] uril and its inclusion complexation. *Chin. J. Chem.* 19 (2001) 558-561.
- [34] Trabolsi, A., Urbani, M., Delgado, J. L., Ajamaa, F., Elhabiri, M., Solladi, N., Nierengarten, J.-F., Albrecht-Gary, A.-M., Large photoactive supramolecular ensembles prepared from C60-pyridine substrates and multi-Zn (II)-porphyrin receptors. *New J. Chem.* 32 (2008) 159-165.
- [35] Yang, S. L., Xue, S. F., Zhu, Q. J., Tao, Z., Zhang, J. X., Zhou, X., Interaction of cucurbit [7 or 8] urils with N, N'-diadamantyl diamine center dot 2HCl. *Chin. J. Org. Chem.* 25 (2005) 427-432.
- [36] Jeon, W. S., Kim, H. J., Lee, C., Kim, K., Control of the stoichiometry in host-guest complexation by redox chemistry of guests: inclusion of methylviologen in cucurbit [8] uril. *Chem. Commun.* 17 (2002) 1828-1829.
- [37] Sun, S. G., Zhang, R., Andersson, S., Pan, J. X., Akermark, B., Sun, L. C., The photoinduced long-lived charge-separated state of Ru(bpy)₃-methylviologen with cucurbit[8]uril in aqueous solution. *Chem. Commun.* 40 (2006) 4195-4197.
- [38] Steed, J. W., Atwood, J. L., *Supramolecular chemistry.* John Wiley: Chichester. New York (2000).

- [39] Atwood, J. L., Steed, J. W., Encyclopedia of supramolecular chemistry. Marcel Dekker. New York (2004).
- [40] Jeon, Y. J., Kim, S. Y., Ko, Y. H., Sakamoto, S., Yamaguchi, K., Kim, K., Novel molecular drug carrier: encapsulation of oxaliplatin in cucurbit [7] uril and its effects on stability and reactivity of the drug. *Org. Biomol. Chem.* 3 (2005) 2122-2125.
- [41] Wheate, N. J., Day, A. I., Blanch, R. J., Arnold, A. P., Cullinane, C., Collins, J. G., Multi-nuclear platinum complexes encapsulated in cucurbit [n] uril as an approach to reduce toxicity in cancer treatment. *Chem. Commun.* 12 (2004) 1424-1425.
- [42] Georg, T.V., Entry on pyroquilone. Römpp Online. accessed on January 18, (2021)
- [43] Woloshuck, C. P. Sisler, H. D., Nihon Noyaku Gakkaishi, Tricyclazole, pyroquilon, tetrachlorophthalide, PCBA, coumarin and related compounds inhibit melanization and epidermal penetration by *Pyricularia oryzae*. *J. Pestic. Sci.* 7 (1982) 161-166.
- [44] (a) Bass, R. J., Koch, R. C., Richards, H. C., Thorpe, J. E., US Patent 3917838. In *Chem. Abstr.* 84 (1975) 85643u.
- (b) Bass, R. J., Koch, R. C., Richards, H. C., Thorpe, J. E., *J. Agric. Food Chem.* 29 (1981) 576.
- (c) Woloshuk, C. P., Wolkow, P. M., Sisler, H. D., Tricyclic amides: a new class of systemic fungicides active against rice blast disease. *Pestic. Sci.* 12 (1981) 86.
- (d) Prabhu, A. S., Filippi, M. C., Seed treatment with pyroquilon for the control of leaf blast in Brazilian upland rice. *Inter. J. Pest. Manag.* 39 (1993) 347-353.
- (e) Wheeler, M. H., Klich, M. A., The effects of tricyclazole, pyroquilon, phthalide, and related fungicides on the production of conidial wall pigments by *Penicillium* and *Aspergillus* species. *Pestic. Biochem. Physiol.* 52 (1995) 125.
- [45] Yin, L., Lucas, S., Maurer, F., Kazmaier, U., Hu, Q., Hartmann, R. W., Novel imidazol-1-ylmethyl substituted 1, 2, 5, 6-tetrahydropyrrolo [3, 2, 1-ij] quinolin-4-ones as potent and selective CYP11B1 inhibitors for the treatment of Cushing's syndrome. *J. Med. Chem.* 55 (2012) 6629-6633.
- [46] Unger, T. A., *Pesticide Synthesis Handbook*. William Andrew. 6 (1996) 591.



CHAPITRE III

Méthodes de calcul



Introduction

La modélisation moléculaire est une technique permettant résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique [1], non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire, elles peuvent être extrêmement complexes et demandent des centaines d'heures. En plus, ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation des quantités impressionnantes de nombres en quelques représentations graphiques facilement interprétables [2].

Elle implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques permettant de déterminer et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée.

La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules.

Les méthodes de la modélisation moléculaire comprennent trois catégories :[1]

- Mécanique moléculaire
- Dynamique moléculaire
- Mécanique quantique

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrits par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [3].

La chimie quantique se base sur des postulats et sur des équations. Leur résolution permet la compréhension de phénomènes qui, par voie expérimentale, seraient très difficiles. L'un des principes fondamentaux de la mécanique quantique repose sur la résolution de l'équation de Schrödinger [4].

Dans ces dernières années, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) en anglais « Density Functional Theory », est devenue l'une des méthodes les plus utilisées, pour le calcul de la structure électronique et la prédiction des propriétés physicochimiques des atomes, des molécules et même des solides [5,6], et actuellement la seule permettant l'étude des systèmes chimiques de grande taille avec la prise en compte des effets de la corrélation électronique de manière satisfaisante.

III.1. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité DFT « Density Functional Theory », est une méthode de la chimie quantique, elle est apparue au cours des dernières décennies comme une méthodologie puissante pour la simulation de systèmes chimiques. Elle offre une nouvelle alternative à la description basée sur la fonction d'onde $\Psi(\mathbf{r})$ en la remplaçant par la densité électronique $\rho(\mathbf{r})$ qui est fonction seulement de 3 variables (x, y, z) ; ce qui réduit considérablement les temps de calculs et permet d'étudier des systèmes de grandes tailles et sont les plus répandues actuellement. Les raisons de ce succès sont une bonne précision, un effort calculatoire modéré, la possibilité de traiter de nombreux atomes, venant compléter les méthodes HF et Post HF, s'est révélée comme particulièrement performante. Cette approche présente plusieurs avantages qui facilitent son utilisation dans différents domaines, surtout en chimie et sciences des matériaux.

La théorie de la fonctionnelle de la densité on exprime l'énergie en fonction de la densité électronique. Les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent Thomas (1927) [7], Fermi (1927, 1928) [8] et Dirac (1930) [9] sur le modèle du gaz d'électrons non interagissant. Néanmoins, la DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964 [10]. Le but des méthodes DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de donner une relation entre la densité électronique et l'énergie [11]. Elle inclut dans son formalisme une grande part de la corrélation électronique. Elle peut être appliquée à des systèmes aussi différents que les matériaux et covalents, ioniques. L'aspect mono-électronique permet de donner une interprétation chimique de la fonction d'onde [12]. Dans le cas des méthodes Hartree-Fock [13], il s'agissait d'exprimer l'énergie du système en fonction de la fonction d'onde, alors que dans le cas de la DFT, l'énergie sera une fonctionnelle de la densité électronique ρ du système. Les deux théorèmes montrent l'existence d'une fonctionnelle de la densité qui permet de calculer l'énergie de l'état fondamental d'un système.

III.1.1. Le premier théorème

Le premier théorème de Hohenberg [10] et Kohn [14] énonce que toute observable d'un état fondamental stationnaire non-dégénéré peut être calculée, exactement en théorie, par le biais de la densité électronique de cet état fondamental. En effet, le Hamiltonien d'un système ne dépend que du nombre d'électrons considéré et du potentiel extérieur V_{ext} , qui représente l'interaction entre les électrons et les noyaux. Il est possible de démontrer qu'à une densité $\rho(\mathbf{r})$

donnée correspond un unique potentiel extérieur (à une constante près). La connaissance de la densité entraîne ainsi celle du potentiel, qui entraîne celle de Hamiltonien, et donc des valeurs moyennes associées.

Ce théorème est valide pour les cas où la densité est N représentable (c'est-à-dire quand l'intégration de la densité sur la coordonnée spatiale restante permet de retrouver le nombre d'électrons N et quand la densité est non-négative), et V représentable (il existe un potentiel extérieur à partir duquel la densité peut être dérivée).

Dans les conditions de validité de ce théorème, la fonctionnelle énergie s'exprime :

$$\mathbf{E}[\rho] = \mathbf{T}[\rho] + \mathbf{V}_{ee}[\rho] + \mathbf{V}_{\text{ext}}[\rho] \quad (\text{III.1})$$

Avec $\mathbf{T}[\rho]$ la fonctionnelle d'énergie cinétique, $\mathbf{V}_{ee}[\rho]$ le potentiel d'interaction et $\mathbf{V}_{\text{ext}}[\rho]$ le potentiel externe.

Les deux premières quantités sont rassemblées en une fonctionnelle universelle FHK, indépendante du potentiel extérieur :

$$\mathbf{E}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}_1) \mathbf{V}_{\text{ext}}(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 + \mathbf{F}_{\text{HK}}[\rho] \quad (\text{III.2})$$

III.1.2. Second théorème

Le second théorème de Hohenberg [11] et Kohn [14] énonce que l'énergie d'un état fondamental non dégénéré peut être déterminée, exactement en théorie, par la densité minimisant l'énergie de l'état fondamental. C'est-à-dire que pour la densité ρ , N représentable et V représentable, on a :

$$\mathbf{E}_0 \leq \mathbf{E}[\rho] \quad (\text{III.3})$$

Ainsi, pour obtenir l'énergie de l'état fondamental, on va chercher à minimiser la fonctionnelle énergie :

$$\frac{\partial \mathbf{E}[\rho(\mathbf{r})]}{\partial \rho(\mathbf{r})} = \mathbf{0} \quad (\text{III.4})$$

Kohn et Sham (KS)[14] ont démontré que l'énergie cinétique pouvait être approximée avec précision par un seul déterminant de Slater (des orbitales $\phi\{i\}$) décrivant un système fictif d'électrons non en interaction ayant la même densité que la fonction d'onde électronique exact et définit l'énergie cinétique non en interaction :

$$\mathbf{T}_s[\{\phi_i\}] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \phi_i^*(\mathbf{r}) \nabla^2 \phi_i(\mathbf{r}) \, d\mathbf{r} \quad (\text{III.5})$$

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

$$\mathbf{E}_{xc}[\rho(\mathbf{r})] = \mathbf{T}[\rho(\mathbf{r})] - \mathbf{T}_s[\{\phi_i\}] + \mathbf{Q}[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{III.6})$$

Le terme $\mathbf{E}_{xc}(\rho)$ comprend à la fois, l'énergie d'échange due au spin électronique et l'énergie de corrélation dynamique induite par le mouvement des électrons individuels, l'équation (II.7) est réécrite comme suit :

$$\mathbf{E}_{xc}[\rho(\mathbf{r})] = \mathbf{E}_x[\rho(\mathbf{r})] + \mathbf{E}_c[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{III.7})$$

Pour pouvoir faire le calcul il nous faut maintenant une approximation pour le terme d'échange et corrélation, qui est le dernier terme pour lequel nous ne connaissons pas d'expression en fonction de la densité ou des orbitales. Plusieurs approximations pour la résolution de l'équation ont été développé comme LDA, GGA, Méta-GGA et les fonctionnelles hybrides que nous détaillerons dans ce qui suit.

III.1.3. Les fonctions hybrides

En 1993, Becke [15] a montré que si une fraction d'énergie d'échange de Hartree Fock (HF) exacte était réintroduite [16]. Il y avait une amélioration significative de la précision des résultats DFT, en particulier la prévision des énergies de dissociation était améliorée.

Becke a employé la théorie de la connection adiabatique pour appuyer son approche [17]. Dans ce cadre il a montré que la fonctionnelle d'échange corrélation peut être corrigée par une combinaison linéaire d'un système de référence Kohn-Sham [13] purement non interagissant avec un système réel totalement interagissant. Becke a donc choisi d'utiliser différemment l'échange exact en incluant seulement une partie de celui-ci dans l'énergie d'échange-corrélation [18].

La prise en considération explicite du caractère de non-localité ne peut être atteinte si on utilise des fonctionnelles DFT « pures » (LDA, GGA, meta-GGA) qui traitent le potentiel d'échange-corrélation, alors on fait l'appel aux fonctionnelles appelées « hybrides ». Cette dénomination provient du fait qu'un terme d'échange Hartree-Fock (HF) (qui peut être obtenue par la méthode Hartree-Fock a condition de remplacer les spin orbitales HF par les spin-orbitales KS), est introduit en plus des fonctionnelles classiques décrivant l'énergie

d'échange-corrélation au niveau DFT. Afin d'améliorer encore les fonctionnelles d'énergie d'échange-corrélation.

Ces fonctionnelles comportent un certain pourcentage de l'échange non local Hartree-Fock, l'énergie d'échange et de corrélation s'écrit :

$$E_{XC}^{hybride} = \alpha E_X^{HF} + (1-\alpha)E_X^{LDA} + b E_X^{GGA} + E_c^{LDA} + c E_c^{GGA} \quad (\text{III.8})$$

La construction des fonctionnels hybrides a constitué un bon avancement dans le domaine du traitement de l'énergie d'échange-corrélation en permettant une incorporation explicite du caractère on-local à travers l'utilisation du terme exact de l'énergie d'échange.

Afin d'améliorer encore les performances de la DFT, une troisième génération de fonctionnelles a été définie.

III.1.3.1. La fonctionnelle B3LYP

La fonctionnelle d'échange-corrélation B3LYP [19, 20], est une des plus populaire et la plus utilisée par les chimistes est une fonctionnelle hybride, c'est une combinaison entre la fonctionnelle d'échange B88 proposée par Becke en 1988 [21] et la fonctionnelle de corrélation LYP développée par Lee, Yang et Parr [22] d'où l'acronyme BLYP.

$$E_{XC}^{B3LYP} = a_0 E_X^{LDA} + (1-a_0) E_X^{exact} + a_1 \Delta E_X^{B88} + E_c^{LDA} + a_2 (E_c^{LYP} + E_c^{LDA}) \quad (\text{III.9})$$

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

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

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

Cette fonctionnelle donne des résultats remarquablement précis pour un grand nombre de systèmes. Son point fort est la prédiction des propriétés électroniques des systèmes moléculaires.

III.1.3.2. La fonctionnelle M06-2X

Les fonctionnelles de Minnesota (MXX) sont des séries de fonctionnelles type méta-GGA a développé par le groupe de Truhlar de l'université du Minnesota en 2005 et 2006, appartenant à la famille Minnesota sont de troisième génération de fonctionnelle méta-GGA [23-25], d'où leurs acronymes (M06, M06-2X, M06-L, M06-HF, M05, M05-2X) [26].

Ces fonctionnelles ont été paramétrisées sur un grand nombre d'espèce chimiques et chacune d'entre elles possèdent une valeur différente d'échange Hartree-Fock, ainsi pour la fonctionnelle M06-2X (2X signifie le double d'échange HF), la valeur d'échange Hartree-Fock est de 54%.

Les fonctionnelles du Minnesota peuvent décrire une partie des interactions à courte et moyenne distance [27]. Celles-ci, quand regroupées avec les interactions à longue distance, sont appelées forces de dispersion qui est un facteur primordial dans les systèmes chimiques et biologiques, et dans tout système chimique présentant des interactions non-covalentes.

III.1.4. Bases d'orbitales atomiques

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

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

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

La base 6-31G(d) est celle utilisée pour tous les calculs de cette thèse.

III.1.5. Théorie de la fonctionnelle de la densité-D3

La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) y compris la correction de dispersion tel que DFT-D1 [28], DFT-D2 [29], et DFT-D3 [30] les approches ont été généralement utilisées ces dernières années, la dispersion a été introduite dans la DFT par Grimme [31] et Head-Gordon

dans MP2 [32, 33] en corrigeant l'énergie totale qui décrivent l'énergie de dispersion comme une addition d'un terme de correction d'énergie d'interaction par paire (C6R-6).

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

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

$$E_{\text{DFT-D3}} = E_{\text{KS-DFT}} - E_{\text{disp}} \quad (\text{III.11})$$

$E_{\text{KS-DFT}}$: Est l'énergie Kohn-Sham [14] usuelle obtenue par le calcul de la fonctionnelle.

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

$$E_{\text{DFT-D}} = E_{\text{DFT}} + E_{\text{disp}} \quad (\text{III.12})$$

Où l'énergie de dispersion est définie empiriquement par la loi :

$$E_{\text{disp}} = -S_6 \sum_i^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{\text{att}}(R_{ij}) \quad (\text{III.13})$$

Avec :

$$f_{\text{att}}(R_{ij}) = \frac{1}{1 + e^{-D \left(\frac{R_{ij}}{R_0} - 1 \right)}} \quad (\text{III.14})$$

Où S_6 et D sont deux paramètres optimisés respectivement en accord avec la fonctionnelle utilisée et avec la fonction d'atténuation ($f_{\text{att}}(R_{ij})$). Cette dernière est nécessaire pour empêcher la divergence à courte distance.

N représente le nombre d'atomes, R_0 est la somme des rayons atomiques de VDW des atomes i et j . Les coefficients C_{ij}^6 sont obtenus en faisant la moyenne des valeurs atomiques. Les géométries et les énergies obtenues avec la DFT-D sont en excellent accord avec les méthodes post-HF incluant la dispersion.

III.1.6. Erreur de Superposition de Base (BSSE)

Soient deux systèmes artificiellement stabilisés : A est décrit avec une base d'orbitales atomiques a , et B est décrit avec une base b . Lorsque qu'on veut faire des calculs sur le

complexe AB formé par les deux systèmes on utilise l'ensemble des deux bases (ab), et l'énergie de liaison du complexe est donnée par l'expression :

$$\Delta E_{\text{int}}(\text{AB}) = E_{\text{AB}}^{\text{AB}}(\text{AB}) - E_{\text{A}}^{\text{A}}(\text{A}) - E_{\text{B}}^{\text{B}}(\text{B}) \quad (\text{III. 15})$$

On remarque que la base du système (AB) n'est pas la même que la base des systèmes isolés. Le nuage électronique du système A présent dans le complexe AB va donc être décrit non seulement par les fonctions composant la base a, mais aussi par les fonctions de la base b alors que les systèmes isolés seront dans leurs propres bases. On a donc un abaissement artificiel de l'énergie du complexe AB qui est nommée erreur de superposition de base. On corrige cet abaissement en appliquant la méthode du Counterpoise Correction (CP) introduite par Boys et Bernardi [34]. Pour estimer cette correction on évalue l'énergie de A avec la base ab, sans la présence de B. On réalise la même opération pour le système B. Ceci peut être évalué Comme :

$$E_{\text{BSSE}}(\text{A}) = E_{\text{A}}^{\text{AB}}(\text{A}) - E_{\text{A}}^{\text{A}}(\text{A}) \quad (\text{III. 16})$$

$$E_{\text{BSSE}}(\text{B}) = E_{\text{B}}^{\text{AB}}(\text{B}) - E_{\text{B}}^{\text{B}}(\text{B}) \quad (\text{III. 17})$$

La correction est définie par :

$$\Delta E_{\text{CP}} = E_{\text{A}}^{\text{AB}}(\text{A}) + E_{\text{B}}^{\text{AB}}(\text{B}) - E_{\text{A}}^{\text{A}}(\text{A}) - E_{\text{B}}^{\text{B}}(\text{B}) \quad (\text{III. 18})$$

L'énergie de liaison corrigée par la méthode Correction de Counterpoises est donnée par :

$$\Delta E_{\text{int}}^{\text{CP}}(\text{AB}) = E_{\text{AB}}^{\text{AB}} - E_{\text{A}}^{\text{AB}} - E_{\text{B}}^{\text{AB}} \quad (\text{III. 19})$$

III.1.7. La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendant du temps (TD-DFT)

La théorie de perturbation dépendante du temps est une méthode qui permet d'étudier la dépendance temporelle de diverses propriétés à partir de l'équation de Schrödinger indépendante du temps et nécessaire pour les études concernant les configurations excitées (énergie d'excitation, polarisabilité et propriétés optiques). Plus particulièrement, cette méthode perturbatrice. Le développement de l'approche dépendante du temps (TD-DFT) a permis de calculer des propriétés de l'état excité, en particulier les spectres d'absorption électronique (UV-visible), les énergies des transitions électroniques et également les orbitales moléculaires (HOMO et LUMO).

L'objectif est de déterminer la variation de la densité électronique lorsqu'on varie le potentiel externe, la variation de la densité ainsi obtenue est la réponse du système.

Le principe repose, Soit un système définit par deux états électroniques, l'état fondamental (Ψ_1) et un état excité (Ψ_2). Une fois perturbé, l'Hamiltonien de ce système peut s'écrire comme :

$$\mathbf{H} = \mathbf{H}^o + \mathbf{V}_{\text{pert}}(\mathbf{t}) \quad (\text{III.20})$$

Et l'état du système perturbé peut s'exprimer comme une combinaison linéaire des fonctions d'onde de l'état fondamental et de l'état électronique excité :

$$\Psi(\mathbf{t}) = \mathbf{a}_1(\mathbf{t})\Psi_1(\mathbf{t}) + \mathbf{a}_2(\mathbf{t})\Psi_2(\mathbf{t}) \quad (\text{III.21})$$

Considérons comme perturbation un champ électrique oscillant à une fréquence angulaire ω :

$$\mathbf{V}_{\text{pert}}(\mathbf{t}) = \mathbf{V}_{\text{pert}} \cos(\omega \mathbf{t}) \quad (\text{III.22})$$

En appliquant cette perturbation sur $\Psi(\mathbf{t})$, on obtient l'expression :

$$\mathbf{a}_1(\mathbf{t})\mathbf{V}_{\text{pert}}(\mathbf{t})\Psi_1 + \mathbf{a}_2(\mathbf{t})\mathbf{V}_{\text{pert}}(\mathbf{t})\Psi_2 = \mathbf{i} \frac{\hbar}{2\pi} \frac{d\mathbf{a}_1}{d\mathbf{t}} \Psi_1 + \mathbf{i} \frac{\hbar}{2\pi} \frac{d\mathbf{a}_2}{d\mathbf{t}} \Psi_2 \quad (\text{III.23})$$

Qui relie la perturbation à la variation des coefficients \mathbf{a}_1 et \mathbf{a}_2 lorsque cette perturbation est appliquée sur Ψ . Notons que cette expression décrit le passage du $\Psi(\mathbf{t})$ d'un état stationnaire Ψ_1 vers un autre stationnaire Ψ_2 .

III.2. La détermination des propriétés d'un system

III.2.1. Théorie des atomes dans les molécules (AIM)

R. Bader a proposé l'approche novatrice AIM ("Atoms In Molecules") [35,36,37] et est une méthode d'analyse topologique de la densité de l'électron et de ses dérivées ($\nabla\rho$, $\nabla^2\rho$) et découper l'espace moléculaire en domaines atomiques, cette densité peut être issue d'un calcul de mécanique quantique [38], qui considère la densité électronique $\rho(\mathbf{r})$ comme fonction locale du système moléculaire. Les attracteurs de $\nabla\rho(\mathbf{r})$ sont situés aux noyaux atomiques, ce qui singularise sans ambiguïté les atomes dans le système moléculaire. Cependant, la densité électronique présente une discontinuité au noyau (car y présente un point de rebroussement) et par suite les attracteurs atomiques ne sont pas de véritables points

critiques. Cependant, il est possible de remplacer la densité en ce point par une fonction continue et dérivable qui simule le comportement de $\rho(r)$.

De par la position des attracteurs, chaque bassin est donc centré sur un atome. Outre ces bassins atomiques [39], le système est partagé par des séparatrices qui sont des surfaces de flux nul tel que :

$$\nabla\rho(\mathbf{r})\cdot\mathbf{n}(\mathbf{r})=0 \quad (\text{III.24})$$

Où \mathbf{n} est le vecteur normal à la surface.

Cette notion de bassin atomique est assez importante, en effet en intégrant la fonction d'ondes dans l'espace défini par le bassin atomique, on calcule certaines propriétés (charge, ordre de liaison).

• Les point critique

On appelle Point Critique (CP en anglais) un point où la densité électronique présente une particularité topologique (maximum ou minimum).

Il existe quatre types de points critiques :

- NCP (Nuclei Critical Point) : point critique de noyau (3, -3)
- BCP (Bond Critical Point) : point critique de liaison (3, -1)
- RCP (Ring Critical Point) : point critique de cycle (benzène, cyclopropane...) (3, +1)
- CCP (Cage Critical Point) : point critique de cage (fullérène, cubane...) (3, +3)

Le premier chiffre (ici 3) indique que $\nabla\rho$ est égal à zéro dans les trois directions de l'espace.

Le deuxième chiffre est la somme des signes de $\nabla^2\rho$ dans les trois directions de l'espace.

Ainsi pour un BCP, on a deux signes négatifs et un signe positif soit $(-1)+(-1)+(1)=-1$.

La détermination pratique du type de points critiques nécessite au préalable de tracer les trajectoires du gradient de la densité électronique et de déterminer les bassins atomiques.

Quel que soit le type de points critiques, ce sont toujours des points pour lesquels le gradient de la densité électronique est nul ($\rho = 0$), il faut donc trouver un critère de différenciation entre les quatre sortes de points critiques. Ce critère est obtenu via le Laplacien de la densité électronique [40].

Ramenons le problème à une variable pour plus de simplicité. Lorsque la dérivée d'une fonction $y=f(x)$ est égale à zéro, alors (x,y) est soit un maximum local, soit un minimum local. Si la dérivée seconde en ce point est négative, alors c'est un maximum local ; si au contraire elle est positive, alors c'est un minimum local.

Le gradient et le Laplacien jouent exactement les mêmes rôles mais en trois dimensions ($\rho = f(x, y, z)$). Pour un point critique de noyau (NCP) $\nabla\rho$ est égal à zéro selon x,y et z et $\nabla^2\rho$ est négatif selon x,y et z. Pour un point critique de liaison (BCP) $\nabla\rho$ est égal à zéro selon x,y et z et $\nabla^2\rho$ est négatif selon x et y et positif selon z. Pour un point critique de cycle (RCP) $\nabla\rho$ est égal à zéro selon x,y et z et $\nabla^2\rho$ est négatif selon x et positif selon y et z. Pour un point critique de cage (CCP) $\nabla\rho$ est égal à zéro selon x,y et z et $\nabla^2\rho$ est positif selon x,y et z. Pour les structures moléculaires stables, tous les points critiques sont de rang 3. Dans ce cas, on trouve quatre différentes possibilités :

Il existe une équation équivalente à celle de la variance en thermodynamique qui permet de vérifier que l'on a trouvé tous les points critiques (relation de Poincaré -Hopf) :

$$N_{NCP} - N_{BCP} + N_{RCP} - N_{CCP} = 1 \quad (\text{III.25})$$

En pratique la localisation des NCP est très facile puisque toutes les trajectoires du bassin atomique aboutissent au noyau. La localisation des BCP est plus complexe : les algorithmes de calculs se fondent sur l'approximation grossière qu'un BCP se situe entre deux noyaux puis ils examinent cette région de l'espace de manière itérative. La difficulté augmente encore pour la localisation des RCP et des CCP.

La relation de Poincaré-Hopf appliqué pour les systèmes isolé et finis (molécule).

Plus encore Le Laplacien permet d'identifier la nature de l'interaction interatomique, puisqu'il permet d'avoir une concentration ou une déplétion de densité de charge même à l'extérieur du volume local, et surtout autour des liaisons. Un Laplacien négatif associé à une grande densité de charge ; caractérise une liaison covalente par contre un Laplacien positif avec une faible densité de charge, caractérise une liaison ionique ou de Van der Waals.

III.2.2. Méthode d'analyse de la liaison non covalente (NCI)

La méthode d'analyse de la liaison non covalente NCI (non covalent analysis) est parmi les conséquences de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant d'une part la densité électronique du système, ρ qui est la quantité clé à partir de laquelle toutes les propriétés chimiques peuvent en principe être obtenue et d'autre part le gradient de la densité réduit (DRG); $s(\rho)$ utilisé pour analyser la nature de ces interactions [41] et la nature des liaisons non-covalentes intervenant dans la structure du système étudié, tel que:

$$s(\rho) = \frac{|\nabla\rho|}{2(3\pi^2)^{\frac{1}{3}}\rho^{\frac{4}{3}}} \quad (\text{III.26})$$

Les interactions non-covalentes correspondent à des zones de l'espace de faibles densités électroniques. Dans ce cas, deux situations sont possibles :

La première étant lorsque $s(\rho) \rightarrow \infty$ pour ρ prédominant sur $|\nabla\rho|$ tel que $\rho \rightarrow 0$, cela correspond à des régions de faible densité.

Le deuxième cas possible est lorsque $|\nabla\rho| \rightarrow 0$ est prédominant et donc $s(\rho)$. En général, l'étude du signe du laplacien de la densité électronique permet l'identification des interactions à électrons partagés ou non, mais ce n'est pas le cas avec la méthode NCI. Ce dernier est décomposé en la somme de trois valeurs propres de la matrice Hessian de la densité électronique selon les trois axes principaux de la variation maximale [41] :

$$\nabla^2\rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (\text{III.27})$$

λ_2 caractérise la variation de la densité dans un plan perpendiculaire à l'axe internucléaire et elle peut être positive ou négative.

Le gradient de densité réduite (RDG) est une quantité fondamentale sans dimension utilisée pour décrire l'écart par rapport à une distribution homogène d'électrons [41].

La définition de la fonction RDG est présentée ci-dessous, il s'agit essentiellement d'une forme sans dimension de la fonction de norme de gradient de densité électronique

$$\text{RDG}(\mathbf{r}) = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho(\mathbf{r})|}{\rho(\mathbf{r})^{4/3}} \quad (\text{III.28})$$

Pour les régions restantes ("Autour de la liaison chimique" et "Région d'interaction faible"), si nous gardons seulement la région où $\rho(\mathbf{r})$ est petite, alors seule la région d'interaction faible sera révélée.

III.2.3. Visualisation des interactions non covalentes

L'analyse NCI est essentiellement graphique, elle permet la visualisation des interactions au moyen d'une échelle de couleur uniforme quel que soit le code utilisé [42]. Ainsi, les interactions spécifiques aux liaisons hydrogène sont en bleu, les liaisons de répulsion stérique sont en rouge et les liaisons de Van der Waals sont en vert comme il est montré sur (la figure III.1).

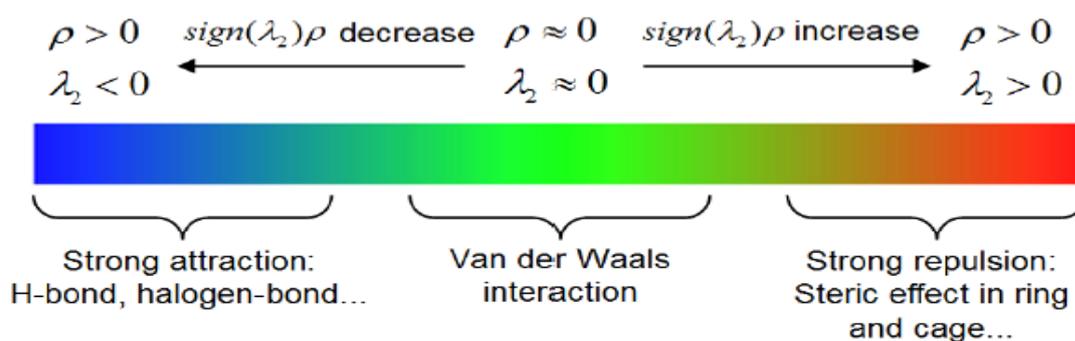


Figure III.1. Echelle de couleur pour la représentation des interactions NCI.

Il est par ailleurs possible de représenter dans l'espace moléculaire les zones où le RDG tend vers zéro (on prend typiquement le RDG inférieur à 0.3). Ces dernières correspondent aux zones d'interactions faibles entre les molécules. Ces espaces peuvent ensuite être coloriés en fonction de la densité [41], voire Figure. III.1 :

1. bleu pour les densités très négatives (interactions stabilisantes fortes, type liaison hydrogène)
2. vert pour les densités très proches de 0 (interactions stabilisantes très faibles, type van der Waals)
3. rouge pour les densités très positives (interaction répulsive, type répulsion stérique)

Ce code de couleurs permet de visualiser les zones d'interaction ainsi que leur force dans l'espace moléculaire 3D.

La force de la méthode NCI est de pouvoir coupler une visualisation et une quantification simples des zones d'interaction avec un diagramme plus difficile d'accès mais plus précis quant aux forces relatives des interactions.

III.2.4. Modélisation de l'effet du solvant

La plupart des réactions chimiques, et presque toutes les réactions biochimiques, ont lieu en solution. Les effets du solvant sur la réactivité chimique des espèces ne sont pas négligeables, La solvation touche les constantes d'équilibre, vitesses de réaction, des changements conformationnelle et de tautomérisation [43]. Il est donc nécessaire d'en tenir compte lors des calculs de chimie quantique. La modélisation des interactions électrostatiques dues au solvant remonte aux travaux de Kirkwood [44] et Onsager sur les effets de solvation sur les molécules polaires [45]. Pour ce faire, il y a deux grands moyens : la solvation explicite et la solvation implicite.

Les méthodes théoriques permettent aujourd'hui de préciser au niveau atomique et de mieux rationaliser la relation structure fonction des systèmes biologiques complexes dont les études expérimentales ne sont pas toujours simples à mettre en œuvre, ni évidentes à interpréter.

Lorsqu'une molécule est placée dans un solvant, son environnement se trouve modifié et celui-ci agit sur les différentes propriétés de la molécule. Le solvant a une influence sur :

- la structure de la molécule, sa géométrie
- les différentes énergies de la molécule
- les différents spectres de la molécule.

III.2.4.1. Solvation explicite

En solvation explicite, des molécules de solvant sont ajoutées une par une manuellement autour de la (des) molécule(s) d'intérêt, le soluté. L'optimisation et les propriétés du système sont calculées pour l'entièreté du système, c'est-à-dire les molécules explicites de solvant et le soluté. Il est nécessaire d'avoir un nombre important de molécules pour obtenir une description réaliste du système.

III.2.4.2. Solvation implicite

En solvation implicite, le solvant est modélisé comme un milieu continu, sans structure microscopique, de constante diélectrique ϵ élevée, dont les propriétés diélectriques découlent des lois macroscopiques de l'électrostatique [46]. Aucune molécule de solvant n'est explicitement ajoutée. Le soluté, noté A, est fictivement placé dans une cavité. Celle-ci est entourée par un milieu continu diélectrique d'étendue infinie, qui modélise le solvant. Ce milieu est caractérisé par la constante diélectrique, du solvant utilisé. L'interaction entre le soluté et le milieu diélectrique continu qui l'entoure est modélisée par un potentiel d'interaction électrostatique. Ce dernier est ajouté à l'Hamiltonien électronique stationnaire relatif au soluté dans le vide.

L'intérêt de ces méthodes est qu'elles calculent des grandeurs moyennes et permettent donc de traiter directement les interactions soluté solvant en termes d'énergie libre.

III.2.4.3. Le modèle CPCM

Dans le cas où le solvant employé est un conducteur électrique, et non plus un diélectrique, il convient de modifier le choix du modèle. Le modèle CPCM (conductor-like polarizable

continuum model), qui est une adaptation du modèle PCM, est généralement choisi. Il s'agit donc d'un choix judicieux lorsque le solvant utilisé est de l'eau.

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.

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

Cependant le modèle CPCM présente de nombreuses limitations ; l'une des plus importantes étant qu'ils ne permettent pas de tenir compte de l'aspect dynamique des effets entre le soluté et le solvant (liaisons hydrogène, par exemple) [47].

Références

- [1] Liotta, D., *Advances in molecular modeling*. Jai. Press (1988).
- [2] J. Debord., *Introduction à la modélisation moléculaire*. (2004) 37-41.
- [3] Boyd, D. B., Lipkowitz, K. B., *Molecular mechanics: The method and its underlying philosophy*. J. Chem. Educ. 59 (1982) 269.
- [4] Schrodinger, E. *Annalen der Physik*, 79 (1926) 361-376.
- [5] Corminboeuf, C., Tran, F., Weber, J., *The role of density functional theory in chemistry: Some historical landmarks and applications to zeolites*. J. Mol. Struc. 762 (2006) 1-7.
- [6] Skylaris, C. K., *The Computational Modelling of Heavy Atom Chemistry*. Doctoral dissertation, University of Cambridge (1999).
- [7] Thomas, L. H., *The calculation of atomic fields*. Math. Proc. Cam. Philo. Soc. 23 (1927) 542-548.
- [8] Fermi, E., *Thomas-Fermi theory for atomic systems*. Z. Phys. 48 (1928) 73-79.
- [9] Zapol, P., *Calculations of bulk and defect properties in binary and ternary semiconductors*. Michigan Technological University (1998).
- [11] (a) Parr, R. G., Yang, W., *Density functional theory of atoms and molecules*. Oxford University Press (1989).
- (b) Bartolotti, L. J., Flurchick, K., *An introduction to density functional theory*. Rev. Comp. Chem. 7 (1996) 187-260.
- (c) St-Amant, A., *Density functional methods in biomolecular modeling*. Rev. Comp. Chem. 7 (1996) 217-259.
- (d) Ziegler, T., *Approximate density functional theory as a practical tool in molecular energetics and dynamics*. Chem. Rev. 91 (1991) 651-667.
- (e) Baerends, E. J., Gritsenko, O. V., *A quantum chemical view of density functional theory*. J. Phys. Chem. A. 101 (1997) 5383-5403.
- [10] Hohenberg, P., Kohn, W., *Inhomogeneous Electron Gas*. Phys. Rev. B. 136 (1964) 864-871.
- [12] Rivail, J.L., *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes*. CNRS Edition (1999).

- [13] Fock, V., Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems. *Zeit. Für. Phys.* 61 (1930) 126-148.
- [14] Kohn, W., Sham, L. J., Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* 140 (1965) 1133-1138.
- [15] Becke, A., Density-functional thermochemistry III: The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648-5652.
- [16] Perdew, J. P., Yue, W., Accurate and simple density functional for the electronic exchange energy: Generalized gradient approximation. *Phys. Rev. B.* 33 (1986) 8800-8802.
- [17] Perdew, J. P., In *Electronic Structure of Solids*. Ed. P. Ziesche and H. Eschrig. Akademie Verlag. Berlin (1991).
- [18] Perdew, J. P., Burke, K., Ernzerhof, M., Fluid vesicles in shear flow. *Phys. Rev. Lett.* 77 (1996) 3865-3868.
- [19] Becke, A. D., Becke's three parameter hybrid method using the LYP correlation functional. *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648-5652.
- [20] Stephens, P. J., Devlin, F. J., Chabalowski, C. F., Frisch, M. J. Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. *J. Phys. Chem.* 98 (1994) 11623-11627.
- [21] Becke, A. D., Density-functional exchange-energy approximation with correct. *Phys. Rev. A.* 38 (1988) 3098-3100.
- [22] Lee, C., Yang, W., Parr, R. G., Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B.* 37 (1988) 785-789.
- [23] Zhao, Y., Schultz, N. E., Truhlar, D. G., Exchange-correlation functional with broad accuracy for metallic and nonmetallic compounds, kinetics, and noncovalent interactions. *J. Chem. Phys.* 123 (2005) 161103.
- [24] Zhao, Y., Schultz, N. E., Truhlar, D. G., Design of density functionals by combining the method of constraint satisfaction with parametrization for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. *J. Chem. Theo. Comp.* 2 (2006) 364-382.
- [25] Zhao, Y., Truhlar, D. G., Density functional for spectroscopy: no long-range self-interaction error, good performance for Rydberg and charge-transfer states, and better performance on average than B3LYP for ground states. *J. Phys. Chem. A.* 110 (2006) 13126-13130.
- [26] Zhao, Y., & Truhlar, D. G., Density functionals with broad applicability in chemistry. *Acc. Chem. Res.* 41 (2008) 157-167.

- [27] Hohenstein, E. G., Chill, S. T., Sherrill, C. D., Assessment of the performance of the M05-2X and M06-2X exchange-correlation functionals for noncovalent interactions in biomolecules. *J. Chem. Theo. Comp.* 4 (2008) 1996-2000.
- [28] Grimme, S., Accurate description of van der Waals complexes by density functional theory including empirical corrections. *J. Comp. Chem.* 25 (2004) 1463-1473.
- [29] Grimme, S., Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction. *J. Comp. Chem.* 27 (2006) 1787-1799.
- [30] Grimme, S., Antony, J., Ehrlich, S., Krieg, H., A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *J. Chem. Phys.* 132 (2010) 154104.
- [31] Grimme, S., Accurate description of van der Waals complexes by density functional theory including empirical corrections. *J. Comp. Chem.* 25 (2004) 1463-1473.
- [32] Tkatchenko, A., & Scheffler, M., Accurate molecular van der Waals interactions from ground-state electron density and free-atom reference data. *Phys. Rev. Lett.* 102 (2009) 073005.
- [33] Tkatchenko, A., DiStasio Jr, R. A., Head-Gordon, M., Scheffler, M., Dispersion-corrected Møller-Plesset second-order perturbation theory. *J. Chem. Phys.* 131 (2009) 094106.
- [34] Boys, S. F., Bernardi, F., The Calculation of Small Molecular Interactions by the Differences of Separate Total Energies. *Mol. Phys.* 19 (1970) 553-566.
- [35] Bader, R. F. W., Austen, M. A., Properties of atoms in molecules: atoms under pressure. *J. Chem. Phys.* 107 (1997) 4271-4285.
- [36] Popelier, P. L. A., Aicken, F. M., O'Brien, S. E. *Atoms in molecules*. Manchester: Prentice Hall. 188 (2000).
- [37] Bader, R., *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*: Oxford Univ. Press.: Oxford. (1990).
- [38] Rozas, I., Alkorta, I., Elguero, J., Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors. *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 11154-11161.
- [39] Liu, L., Guo, Q. X., Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry. *J. Incl. Phenom. Macro. Chem.* 50 (2004) 95-103.
- [40] Car, Ž., Kodrin, I., Požar, J., Ribić, R., Kovačević, D., Peroković, V. P., Experimental and computational study of the complexation of adamantyl glycosides with β -cyclodextrin. *Tetrahedron.* 69 (2013) 8051-8063.

-
- [41] Johnson, E. R., Keinan, S., Mori-Sánchez, P., Contreras-García, J., Cohen, A. J., Yang, W., Revealing noncovalent interactions. *J. Am. Chem. Soc.* 132 (2010) 6498-6506.
- [42] BELAROUCI, S., Etude des propriétés locales des semi-conducteurs soumis à des forces externes. Doctoral dissertation, Université de Tlemcen-Abou Bekr Belkaid (2019).
- [43] Mulliken, R. S., A New Electroaffinity Scale; Together with Data on Valence States and on Valence Ionization Potentials and Electron Affinities. *J. Chem. Phys.* 2 (1934) 782-793.
- [44] Geerlings, P., De Proft, F., Langenaeker, W., Conceptual Density Functional Theory. *Chem. Rev.* 103 (2003) 1793–1874.
- [45] Adamo, C., Barone, V., Exchange functionals with improved long-range behavior and adiabatic connection methods without adjustable parameters: The m PW and m PW1PW models. *J. Chem. Phys.* 108 (1998) 664-675.
- [46] Simonson, T., Macromolecular electrostatics: continuum models and their growing pains. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 11 (2001) 243-253.
- [47] Cossi, M., Energies, Structures, and electronic properties of molecules in solution with the CPCM solvation model. *J. Comp. Chem.* 19 (1998) 833.



CHAPITRE IV

Résultats et discussions



Introduction

Les pesticides sont utilisés pour lutter contre les mauvaises herbes, les insectes et les maladies des plantes, mais la majorité n'est plus utilisée à cause de leur : dégradation, photolyse, évaporation et ruissellement de surface. Le complexe d'inclusion est l'une des nombreuses stratégies de prévention de la dégradation des pesticides à l'aide de cucurbit[n]uriles. La formulation des complexes de pesticides avec CB[n] peut augmenter considérablement leur solubilité dans l'eau, leur stabilité, leur biodisponibilité et leur bioactivité [1-3].

Le Pyroquilon (Pyn) (**Figure IV.1**), 4,5-dihydro-1H-pyrrolo(3,2,1-ij) quinolin-6(2H)-one, est l'un des fongicides systémiques les plus puissants qui inhibe la voie biosynthétique de la mélanine [4]. Il peut être inclus en tant que molécule invitée dans une hôte CB[n] approprié [5,6]. Par conséquent, le Pyn peut être utilisé comme pesticide représentatif pour étudier l'effet du CB[n] sur la dégradation des pesticides.

Les complexes d'inclusion de Pyroquilon dans CB[7] et CB[8] ont été étudiés expérimentalement et les résultats ont révélé que la formation de complexes de rapport moléculaire 1:1 était confirmée [7].

L'interaction intermoléculaire entre l'hôte et l'invité est une force motrice cruciale pour former un complexe d'inclusion. Cependant, les approximations standard de la fonction d'échange-corrélation de la DFT ne peuvent pas décrire correctement l'interaction de dispersion, surtout à de grandes distances [8,9]. La théorie fonctionnelle de la densité, y compris la correction de la dispersion, telles que les approches DFT-D1 [10], DFT-D2 [11] et DFT-D3 [12] ont été généralement utilisées ces dernières années, qui décrivent l'énergie de dispersion comme une addition d'une interaction par paires.

Dans cette thèse, la théorie fonctionnelle de la densité incluant la méthode de correction de dispersion (DFT-D3) a été utilisée pour étudier les complexes d'inclusion de Pyn avec CB[7] et CB[8] dans les phases gazeuse et aqueuse dans le but de déterminer la nature des interactions entre l'hôte et l'invité. Les propriétés électroniques telles que les énergies d'orbitales moléculaires occupées (HOMO) et les orbitales moléculaires non occupées (LUMO), les fonctions de Fukui, les transitions électroniques dans la région spectrale UV-Visible ont été calculées par la méthode de la dépendante du temps TD-DFT et le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) ont été déterminés. D'autre part, l'analyse des atomes dans les molécules (AIM), l'analyse de la décomposition énergétique (EDA) et les interactions non covalentes (NCI) ont été calculées afin d'identifier la nature de l'interaction entre les hôtes et l'invité. En fin des analyses basées sur ¹H RMN et les spectres vibrationnels ont été réalisées et discutées.

IV.1. Méthodologies

Tous les calculs de la théorie fonctionnelle de la densité ont été effectués à l'aide logiciel Gaussian 09 [13]. Les structures initiales de Pyn, CB[7] et CB[8] ont été construites à l'aide du logiciel de modélisation moléculaire Hyperchem 7.5 [14]. L'optimisation des trois structures a été réalisée sans aucune contrainte en utilisant les fonctionnelles B3LYP/6-31G(d) [15], B3LYP-D3 /6 -31G(d) [12], M06 -2X/6 -31G(d) [16] et M06 -2X -D3/6 -31G(d) [12]. Les effets de solvant dans l'eau ($\epsilon=78,5$) ont été évalués par le modèle de continuum conducteur polarisable (CPCM). Les fréquences vibrationnelles harmoniques sont calculées sur les géométries d'énergie minimale pour vérifier qu'elles sont au minimum sur la surface potentielle. Par la suite, les paramètres thermodynamiques, à savoir l'enthalpie (ΔH°) et l'énergie libre (ΔG°) des complexes d'inclusion, ont été calculés et analysés. Les erreurs de superposition d'ensembles de base (BSSE) ont également été prises en compte dans les énergies calculées via la méthode de correction du contreponds [17,18]. Les complexes sont formés en introduisant le Pyn dans la cavité CB[7] (ou dans CB[8]), aucun paramètre n'a été fixé. Ainsi, la molécule invitée était libre de se déplacer dans la cavité de l'hôte (CB[7] ou CB[8]) pendant tout le processus d'optimisation par B3LYP, M06-2X , B3LYP-D3 et M06-2X-D3. Deux complexes ont été générés, le premier complexe Pyn@CB[7] et le second complexe Pyn@CB[8] (**Figure IV. 1**).

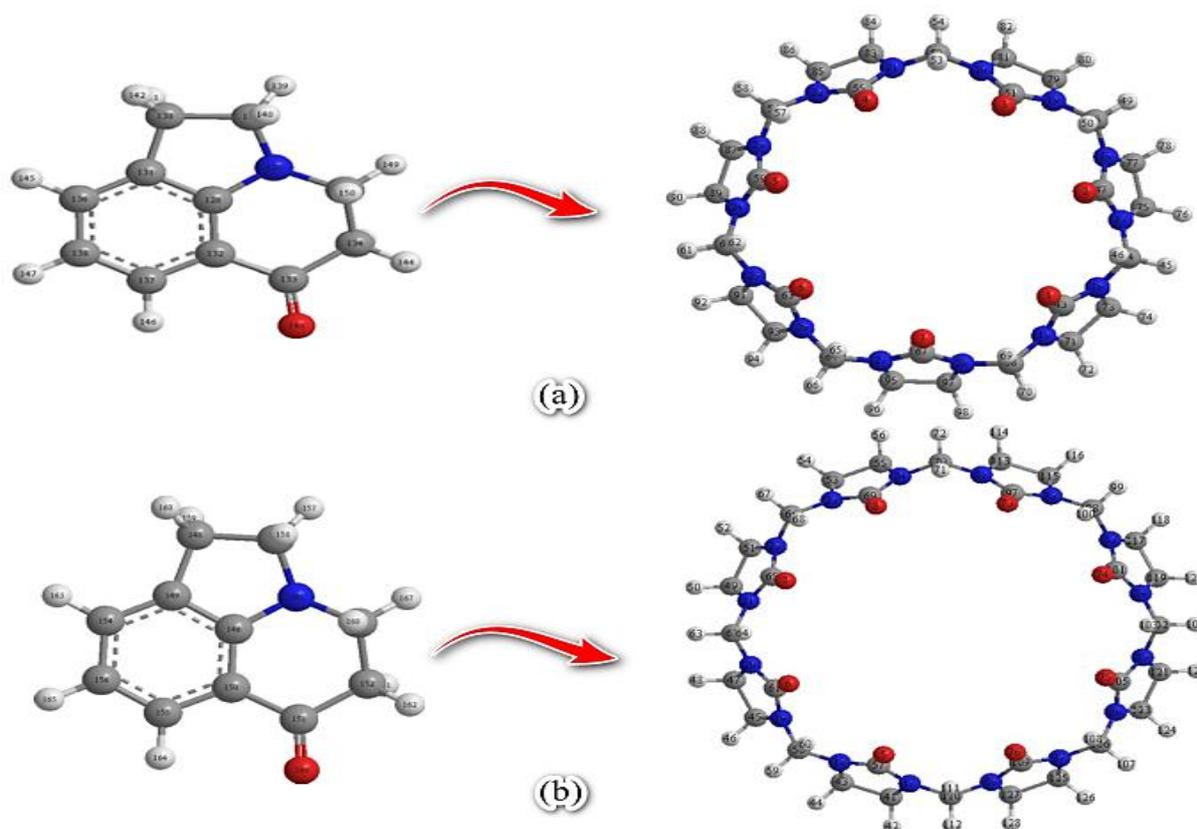


Figure IV. 1. Les structures géométriques du complexe (a) Pyn@CB[7] et (b) du complexe Pyn@CB[8] selon la méthode B3LYP- D3/6 -31G(d).

Les énergies sont obtenues selon les équations suivantes :

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

Où :

$E_{\text{hôte}}$: Représente l'énergie des deux hôtes (CB[7] et CB[8]) avant complexation.

$E_{\text{invitée}}$: Représente l'énergie de la molécule invitée avant complexation.

$E_{\text{complexation}}$: Représente l'énergie du complexe.

$$\Delta E_{\text{interaction}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{hôte}}^{\text{sp}} + E_{\text{invitée}}^{\text{sp}}) \quad (\text{IV. 2})$$

Où :

$E_{\text{hôte}}^{\text{sp}}$: Représente l'énergie des deux hôtes (CB[7] et CB[8]) après complexation.

$E_{\text{invitée}}^{\text{sp}}$: Représente l'énergie de la molécule invitée après complexation.

E_{complexe} : Représente l'énergie du complexe.

$$\Delta E_{\text{déformation(Hôte ou invité)}} = (E_{\text{(Hôte ou invité)}_{\text{complexe}}^{\text{sp}}} - E_{\text{(Hôte ou invité)}_{\text{optimisé}}}) \quad (\text{IV. 3})$$

Où :

$E^{\text{SP}}_{\text{(Hôte ou invité)}}$: Représente l'énergie ponctuelle du composé (hôte ou invité) dans le complexe optimisé.

$E_{\text{(Hôte ou invité)}_{\text{optimisé}}}$: Représente l'énergie lorsque l'hôte ou l'invité est optimisé avant complexation.

Le concept d'interaction non covalente (NCI), la méthode de gradient de densité réduite (RDG) en tant qu'analyse NCI-RDG a été réalisée [19] à l'aide du programme Multiwfn [20] et visualisé à partir du package de dynamique moléculaire visuelle (VMD) [21]. L'approche de la théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM) [22] et la décomposition énergétique (EDA) ont été calculés et analysés afin d'élucider davantage la nature des interactions hôte-invité. L'analyse de la décomposition énergétique (EDA) et les atomes dans les molécules (AIM) sont effectués à l'aide du progiciel ADF (2017) [23].

IV.2. Les énergies et les structures géométriques des complexes

Les énergies de complexation, d'interaction et de déformation en phase gazeuse et en phase aqueuse pour les deux complexes Pyn@CB[7] et Pyn@CB[8] calculées par les fonctionnelles B3LYP, M06-2X, B3LYP-D3 et M06-2X-D3 sont résumées et comparés dans le **Tableau IV. 1**. Comme on peut le voir dans le Tableau IV. 1, les valeurs négatives des énergies de complexation et d'interaction indiquent que les complexes formés sont énergétiquement favorables et concordent avec l'analyse expérimentale [7].

Les résultats de calculs des énergies de complexation et d'interaction, obtenues en utilisant différentes fonctionnelles B3LYP, M06-2X, B3LYP-D3 et M06-2X-D3 sont répertoriées dans le **Tableau IV.1**. De ce Tableau, on peut voir que, les énergies de complexation en phase gazeuse sont égales respectivement à -27,59(-3,98) et -22,71(-16,79) kcal/mol pour le complexe Pyn@CB[7] et à -23,59(-3,18) et -20,22(-13,37) kcal/mol pour le complexe Pyn@CB[8] avec B3LYP-D3/6-31G(d) (B3LYP/6-31G(d)) et M06-2X-D3/6 -31G(d) (M06-2X/6-31G(d)). Les valeurs calculées de l'énergie de complexation à l'aide des fonctionnelles B3LYP et M06-2X montrent une diminution de la stabilité des deux complexes. Par contre les résultats obtenus avec

les fonctionnelles B3LYP-D3 et M06-2X-D3 présentent une stabilité élevée de ces deux complexes. Cependant, (i) les valeurs les plus importantes des énergies de complexation et d'interaction sont obtenues avec les fonctionnelles B3LYP-D3 et M06-2X-D3. (ii) Pour les fonctionnelles B3LYP-D3 et M06-2X-D3, l'effet de dispersion est un facteur important compte tenu des systèmes supramoléculaires, puisque les faibles forces de dispersion augmentent avec le nombre d'atomes et le poids moléculaire augmente également [24]. (iii) Les effets de corrélation électronique jouent un rôle important avec la nature de l'interaction intermoléculaire ayant probablement une contribution considérable des forces de dispersion [24,25].

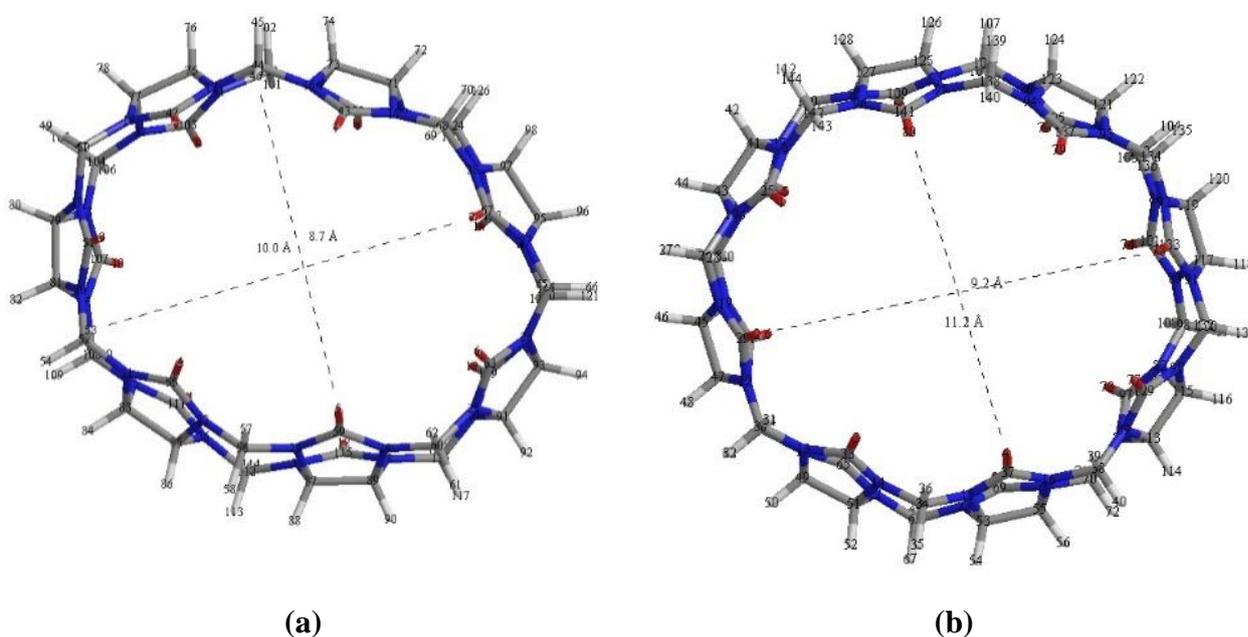
Tableau IV. 1. Les énergies de complexation, d'interaction et de déformation en kcal/mol des deux complexes d'inclusion en phase gazeuse et en phase aqueuse estimées par les fonctionnelles B3LYP-D3 /6-31G(d) (B3LYP/6-31G(d) *) et M06-2X -D3/6-31G(d) (M06-2X/6-31G(d) *) .

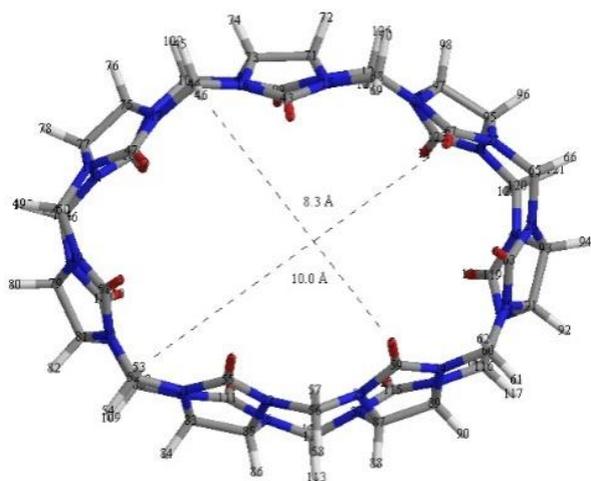
Méthodes	B3LYP-D3/6-31G(d) (B3LYP/6-31G(d)*)		M06-2X-D3/6-31G(d) (M06-2X/6-31G(d)*)	
	Pyn@CB[7]	Pyn@CB[8]	Pyn@CB[7]	Pyn@CB[8]
Dans la phase gazeuse				
$\Delta E_{\text{complexation}}$	-27,59(-3,98)*	-23,59(-3,18)*	-22,71(-16,79)*	-20,22(-13,37)*
$\Delta E_{\text{interaction}}$	-33,13(-5,09)	-25,53(-1,64)	-29,21(-22,35)	-23,46(-16,73)
$E_{\text{déformation}}(\text{CB}[\text{n}])$	5,21(4,27)	1,37(1,03)	5,94(5,15)	1,53(1,50)
$E_{\text{déformation}}(\text{Pyn})$	0,33(0,24)	0,57(0,10)	0,56(0,39)	1,71(1,62)
Dans la phase aqueuse				
$\Delta E_{\text{Complexation}}$	-39,47(-12,54)	-35,31(-8,28)	-31,78(-23,25)	-28,41(-21,38)
$\Delta E_{\text{interaction}}$	-45,16(-32,21)	-36,48(-19,62)	-36,99(-28,43)	-30,54(-23,53)
$E_{\text{déformation}}(\text{CB}[\text{n}])$	4,17(5,07)	0,85(0,49)	4,91(4,90)	1,64(1,59)
$E_{\text{déformation}}(\text{Pyn})$	0,23(0,53)	0,31(0,04)	0,30(0,27)	0,48(0,45)

-De plus, l'énergie l'interaction ($\Delta E_{\text{interaction}}$) est un paramètre important mesurant également la stabilité des complexes d'inclusion, elle s'avère plus négative pour les deux complexes à la fois en phase gazeuse et en phase aqueuse avec les calculs B3LYP-D3/6-31G(d).

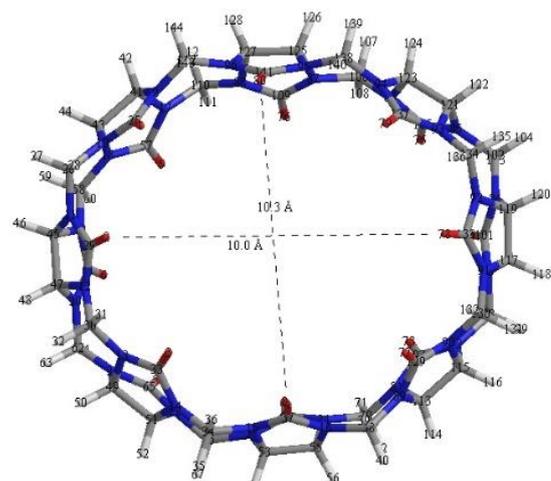
Incluant l'effet de solvant, les énergies de complexation et d'interaction soutiennent celles obtenues en phase gazeuse. Ces énergies sont plus élevées en phase gazeuse qu'en phase aqueuse, car les molécules d'eau peuvent affaiblir les interactions intermoléculaires entre les molécules hôtes et invitée. En comparant les résultats, on peut voir que les valeurs les plus importantes de $\Delta E_{\text{complexation}}$ et $\Delta E_{\text{interaction}}$ dans les phases gazeuse et aqueuse sont obtenues avec B3LYP-D3/6-31G(d). La fonctionnelle B3LYP-D3 est la mieux adaptée pour étudier nos systèmes.

De plus, la déformation de la géométrie des CB[7], CB[8] et Pyn est reflétée dans l'énergie de déformation calculée (Estrain), qui est fournie dans le **Tableau IV. 1** et la **Figure IV.2**. À partir du Tableau IV. 1, nous avons remarqué que l'énergie de déformation suit le même schéma en phase gazeuse et en phase aqueuse pour la molécule invitée. De plus, l'énergie de déformation pour la molécule invitée s'avère être la plus faible, sauf dans le complexe Pyn@CB[8] avec les fonctionnelles M06-2X-D3/6-31G(d) et M06-2X/6-31G(d).

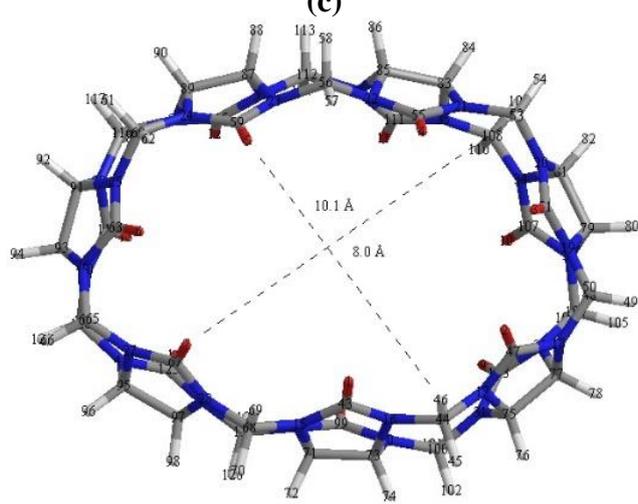




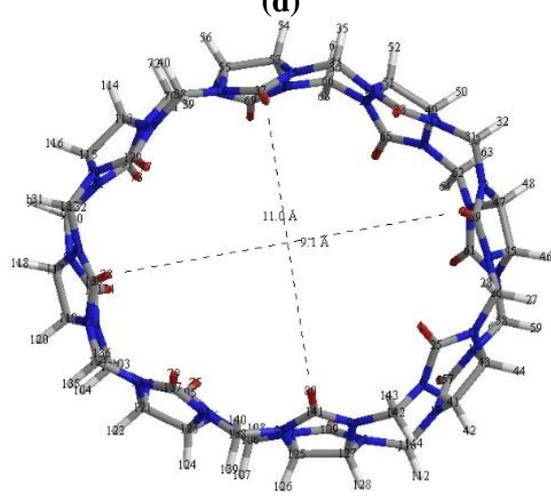
(c)



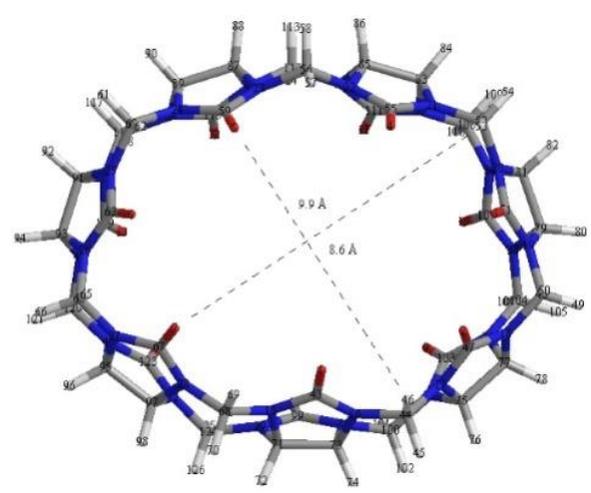
(d)



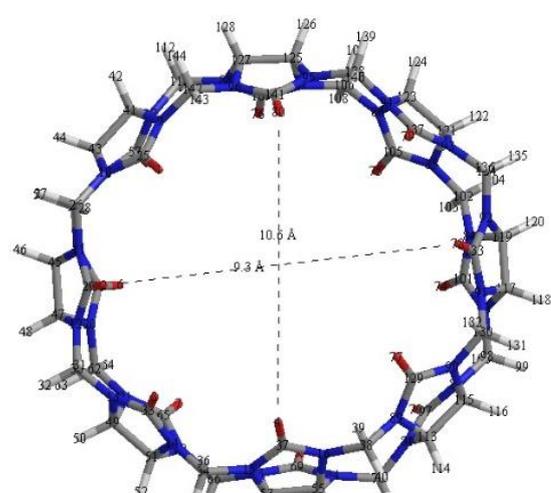
(e)



(f)



(j)



(h)

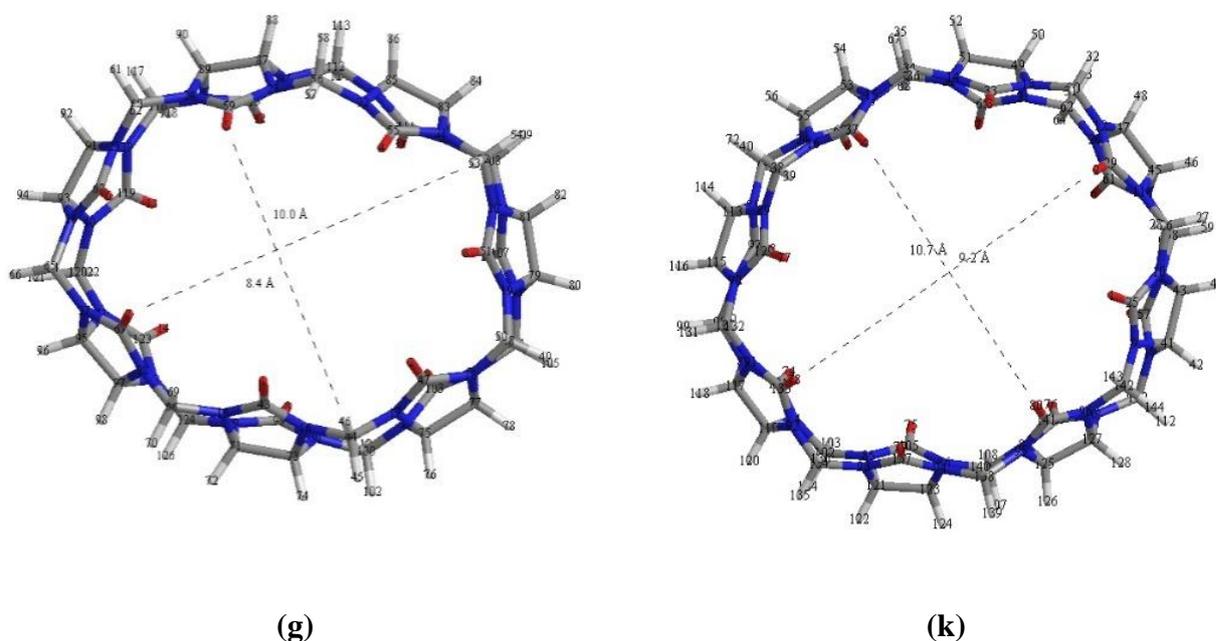
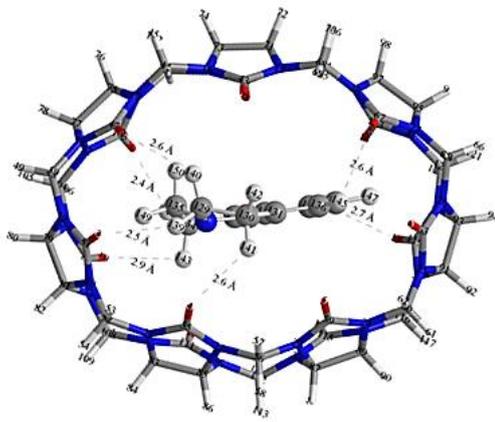


Figure IV.2. (a,b) Géométrie de CB[7] et CB[8] avant optimisation, (c,e,j,g) Géométrie de CB[7] et (d,f,h,k) CB[8] après optimisation à B3LYP-D3/6-31G(d) pour (c,d,j,h) et M06-2X-D3/6-31G(d) pour (d,f,g,k) en phase gazeuse et aqueuse , respectivement.

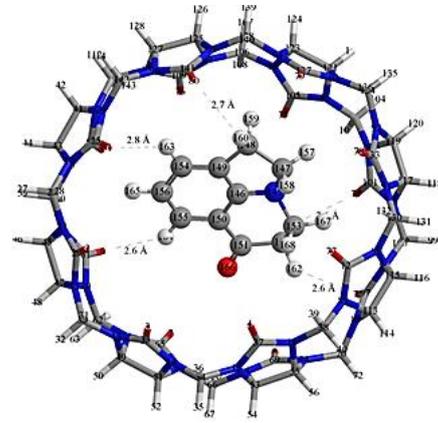
Les valeurs des énergies de déformation (E_{strain}) pour les deux molécules hôtes sont supérieures à celles de la molécule de Pyn dans les deux complexes. Ceci confirme que la grande déformation des structures CB[7] et CB[8] joue un rôle important dans l'augmentation de l'interaction intermoléculaire et la stabilité des complexes. A partir de ces résultats, on peut conclure que l'énergie de déformation des deux hôtes semble être l'un des facteurs moteurs conduisant à la formation des complexes d'inclusion. Les géométries optimisées de CB[7] et CB[8] en phase gazeuse et en phase aqueuse avant et après inclusion de Pyn sont présentées sur la **Figure IV.2**. Comme on peut le voir sur la Figure IV. 2, les distances sont modifiées après inclusion de Pyn dans les cavités CB[7] et CB[8]. Nous avons constaté que les longueurs des lignes en pointillées sur la Figure IV.2b sont augmentées ou diminuées par rapport à la Figure IV.2a. Ainsi nous pouvons conclure que la formation de complexes d'inclusion de Pyn@CB[7] et Pyn@CB[8] s'accompagne d'une déformation des molécules hôtes. La **Figure IV.3**, illustre les structures géométriques en phase gazeuse et en phase aqueuse (Figure IV. 4) des deux complexes Pyn@CB[7] et Pyn@CB[8] obtenus à partir des deux fonctionnelles B3LYP-D3/6-31G(d) et M06-2X -D3/6-31G(d). Il est révélé que dans tous les cas, la molécule invitée est totalement incluse dans les cavités CB[7] et CB[8]. De plus, nous avons pu remarquer que la stabilité de ces

complexes est régie par la présence d'un nombre considérable de liaisons hydrogènes intermoléculaires dans les structures.

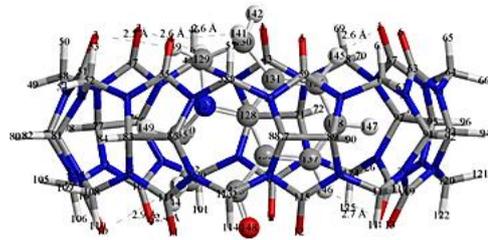
Les résultats obtenus concordent bien avec les données expérimentales obtenues par Ying Fan et al. [7], où l'insertion du Pyn dans les deux cavités hôtes est confirmée.



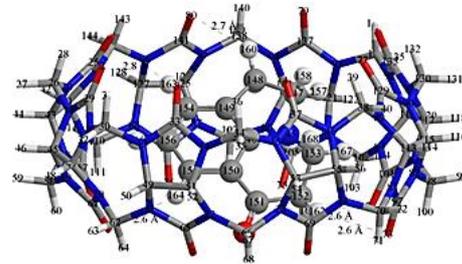
(a)



(b)



(a')



(b')

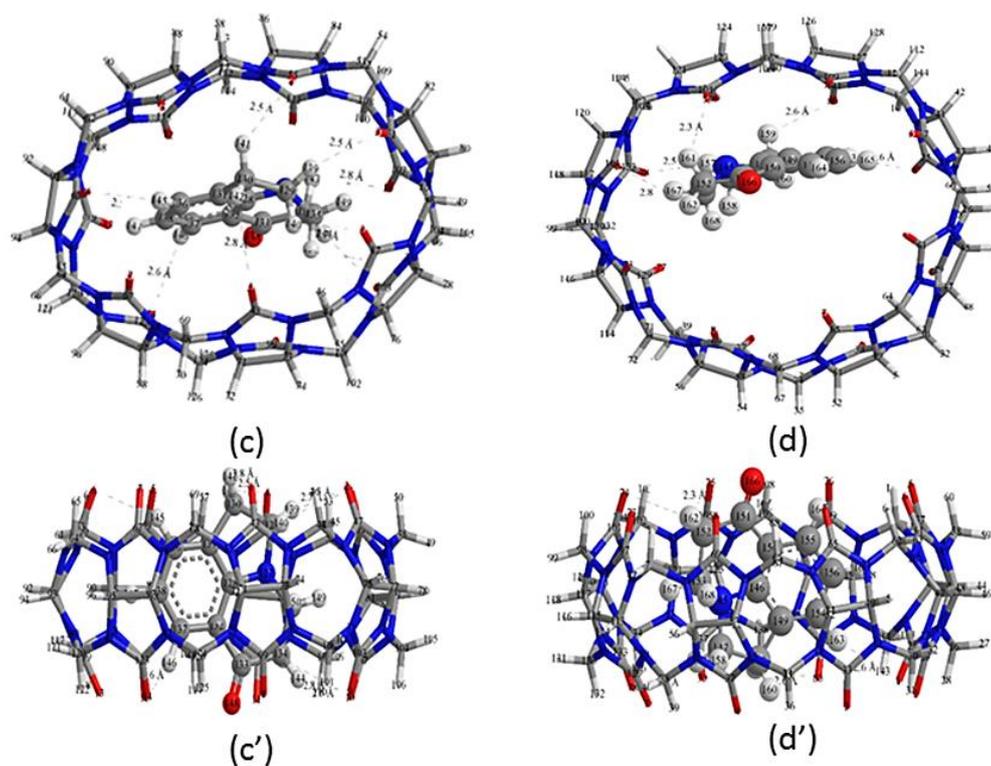
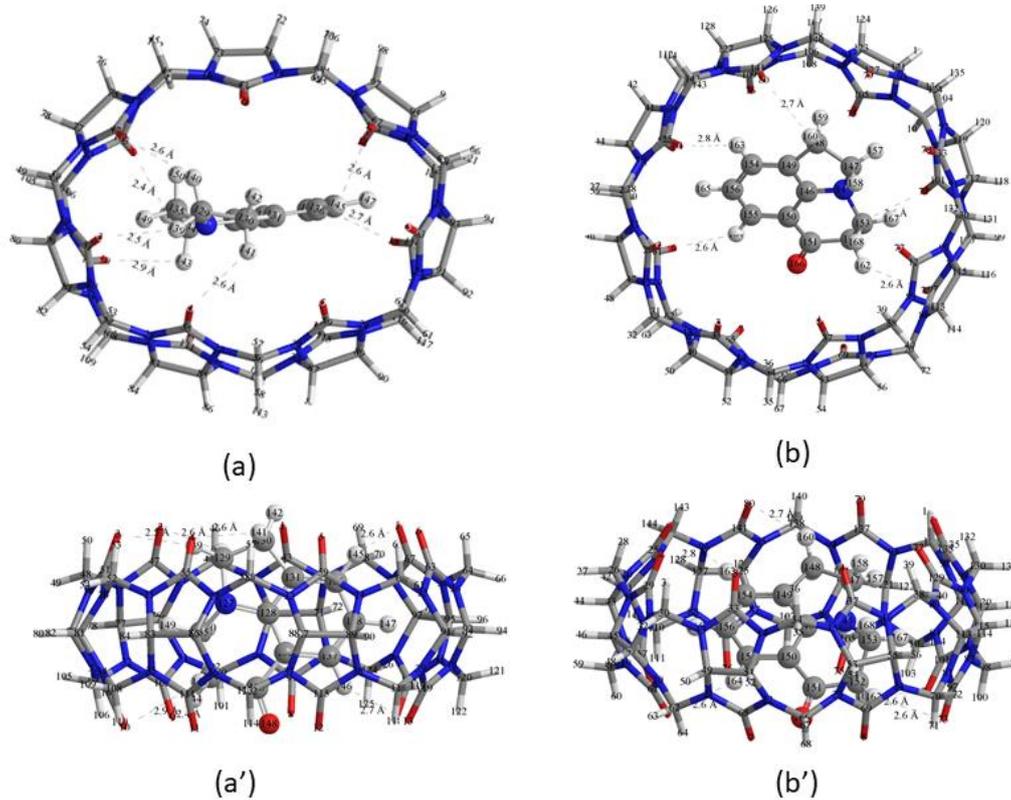
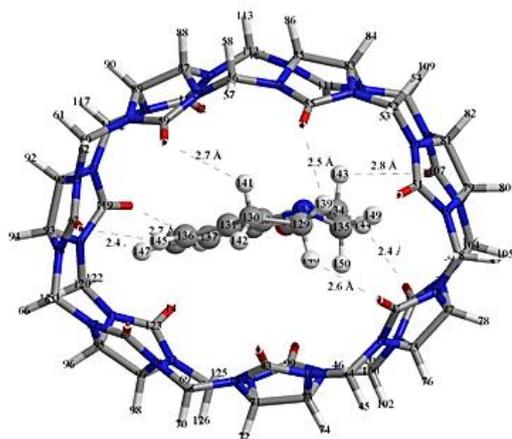
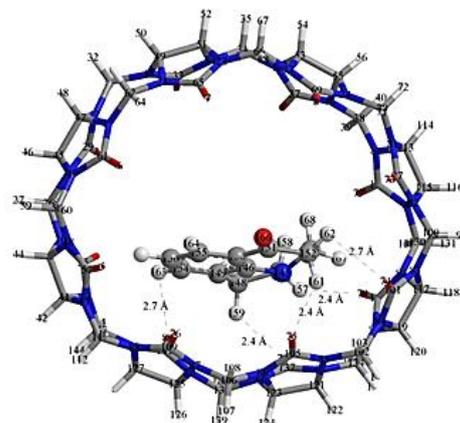


Figure IV. 3. Les structures géométriques des deux complexes optimisées par les méthodes B3LYP-D3/6-31G(d) et M06-2X-D3/6-31G(d) (a, b, a', b') Pyn@CB[7] et (c ,d,c',d') Pyn@CB[8] en phase gazeuse. Vues de dessus (a, b, c, d) et latérales (a', b', c',d') respectivement.

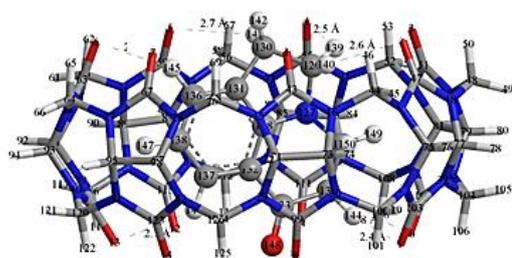




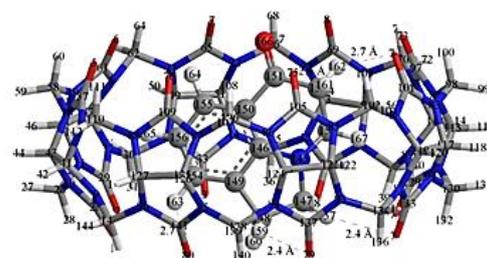
(c)



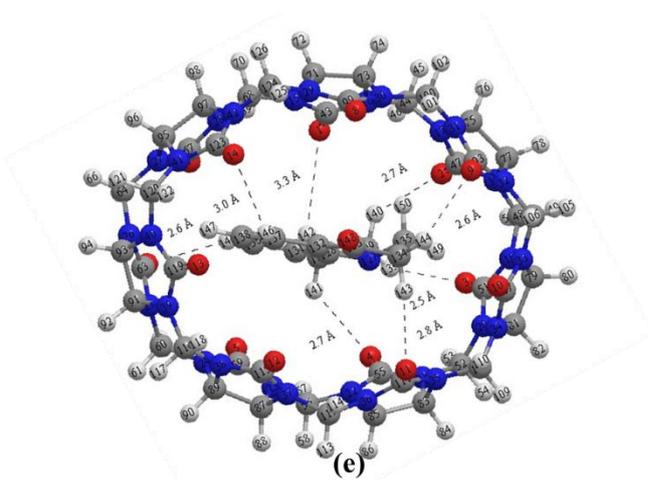
(d)



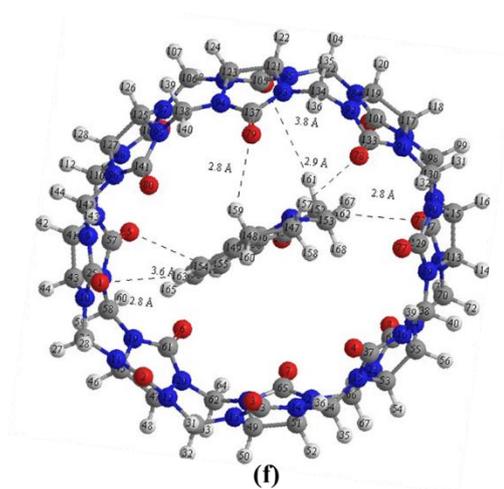
(c')



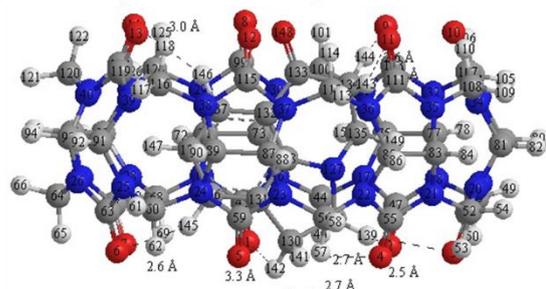
(d')



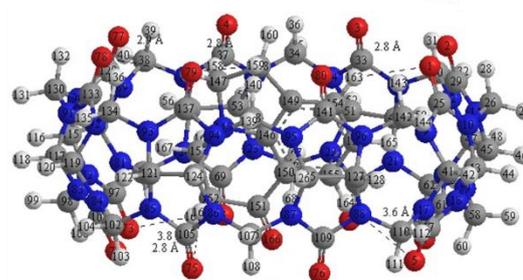
(e)



(f)



(e')



(f')

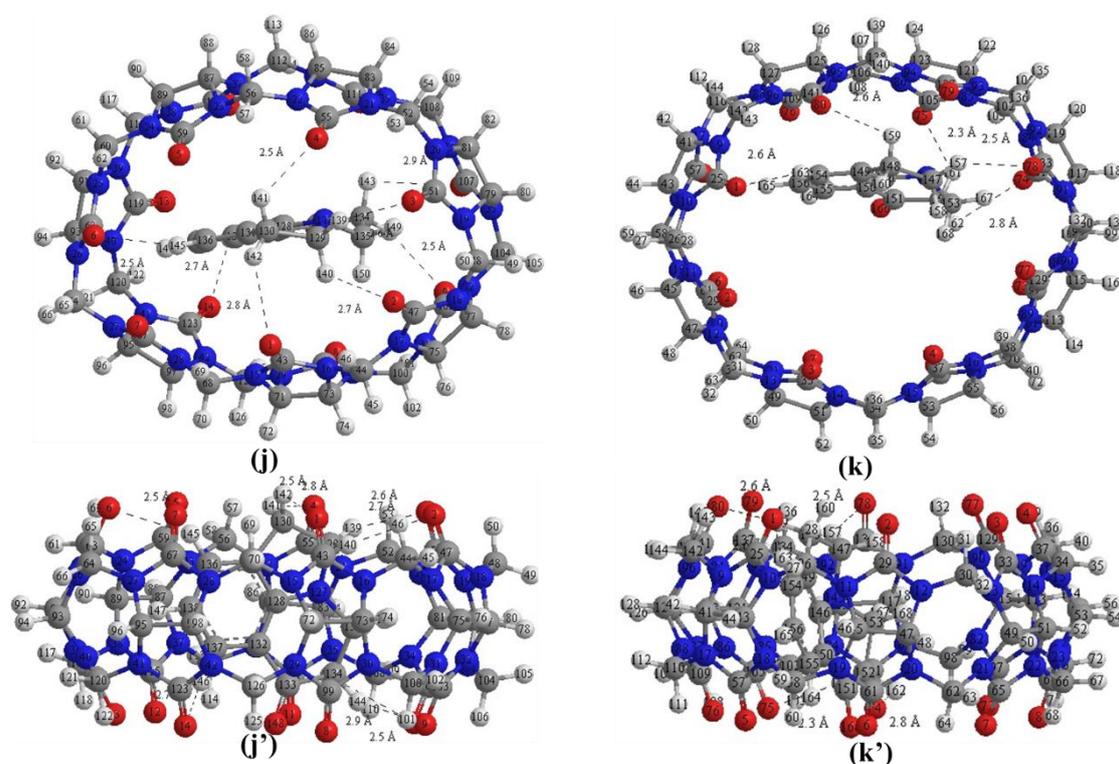


Figure IV.4. Les structures géométriques des deux complexes optimisées par les méthodes B3LYP-D3/6-31G(d), M06-2X-D3/6-31G(d)B3LYP/6-31G(d) et M06-2X/6-31G(d) (a,b, a', b',e,j,e',j') Pyn@CB[7] et (c,d,c',d',k,f,k',f') Pyn@CB[8] en phase aqueuse. Vues de dessus(a,b,c,d,e,f,j,k) et latérales (a', b',c',d', e',f',j',k') respectivement.

IV.3. Les paramètres thermodynamiques

La variation d'enthalpie standard (ΔH°) et la variation de l'enthalpie libre standard (ΔG°) obtenues à 298,15 K et 1 atmosphère avec les fonctionnelles B3LYP, M06-2X, B3LYP-D3 et M06-2X-D3 pour les complexes d'inclusion Pyn@CB[7] et Pyn@CB [8] sont données dans **Tableau IV.2**. D'après ces résultats, on peut déduire que les réactions de complexation de la molécule Pyn avec CB[7] et CB[8] sont des processus exothermiques (justifiés par les valeurs négatives de ΔH°). Le caractère négatif de l'énergie de Gibbs (ΔG°) pour les deux complexes confirme que les processus d'encapsulation sont spontanés (thermodynamiquement favorables). La valeur ΔH° pour le complexe Pyn@CB[7] est plus négative indiquant de fortes interactions entre le Pyn et la CB[7] dans ce complexe. A partir de ces résultats, on peut observer que, les valeurs les plus négatives des paramètres thermodynamiques sont obtenues avec DFT-D3. Par conséquent, on peut conclure que les meilleurs résultats sont obtenus avec la théorie fonctionnelle de la densité à dispersion corrigée (DFT-D3), pour cela, nous considérons dans la

suite de la thèse uniquement les résultats des calculs avec les deux fonctionnelles B3LYP-D3 et M06-2X -D3.

Tableau IV.2. Les calculs des paramètres thermodynamiques pour les complexes Pyn@CB[7] et Pyn@CB[8] calculés par les méthodes B3LYP-D3 /6-31G(d) (B3LYP/6-31G(d)) et M06-2X-D3/6-31G(d) (M06-2X/6-31G(d)).

Méthodes	B3LYP-D3/6-31G(d)		M06-2X-D3/6-31G(d)	
	(B3LYP/6-31G(d)*)		(M06-2X/6-31G(d)*)	
	Pyn@CB[7]	Pyn@CB[8]	Pyn@CB[7]	Pyn@CB[8]
$\Delta H^\circ(\text{kcal},\text{mol}^{-1})$	-37,09(-5,86)*	-29,09(-3,62)*	-30,04(-21,34)*	-25,60(-8,72)*
$\Delta G^\circ(\text{kcal},\text{mol}^{-1})$	-25,70(-20,61)	-22,94(-8,62)	-21,86(-13,92)	-15,50(-8,88)
$\Delta S^\circ(\text{cal},\text{mol}^{-1},\text{K})$	-38,21(-49,49)	-20,63(-41,03)	-27,43(-24,88)	-33,88(-33,02)

IV.4. Analyse de l'énergie de décomposition

Pour mieux comprendre les contributions des différents composants de l'énergie d'interaction des complexes Pyn@CB[7] et Pyn@CB[8], nous avons utilisé l'analyse de décomposition d'énergie (EDA) qui fournit une interprétation quantitative des liaisons chimiques. L'énergie d'interaction entre l'invité et l'hôte dans les complexes d'inclusion est décomposée en quatre termes et est évaluée selon l'équation (4) :

$$\Delta E_{\text{int}} = \Delta E_{\text{Pauli}} + \Delta E_{\text{elstat}} + \Delta E_{\text{orbit}} + \Delta E_{\text{disp}} \quad (\text{IV.4})$$

Où, le terme répulsif ΔE_{Pauli} fournit l'interaction répulsive de Pauli entre les orbitales occupées de deux fragments en interaction. Les termes attractifs ΔE_{elstat} et ΔE_{orbit} représentent les interactions électrostatiques classiques entre deux fragments et les interactions entre les orbitales moléculaires occupées d'un fragment avec les orbitales moléculaires inoccupées d'un autre fragment. Le terme ΔE_{disp} représente l'interaction de dispersion qui rend compte des interactions faibles entre deux fragments en interaction [26,27].

La molécule Pyn est considérée comme un fragment et la CB[7] ou la CB[8] comme autre fragment. Les résultats des analyses EDA pour les complexes en phase gazeuse et en phase aqueuse sont fournis dans le **Tableau IV.3**. A partir de ce Tableau, la plus grande contribution pour l'énergie de liaison totale est attribuée à l'énergie électrostatique. De ces résultats, on peut conclure que l'énergie électrostatique est prédominante dans les deux complexes. On peut également voir que l'énergie de liaison totale calculée pour Pyn@CB[7] est supérieure à celle du complexe Pyn@CB[8], indiquant que le complexe Pyn@CB[8] est plus stable que le complexe Pyn@CB[7]. Les résultats obtenus sont en bon accord avec les données expérimentales [7].

Tableau IV.3. Les énergies EDA en kcal/mol de deux complexes d'inclusion en phase gazeuse et en phase aqueuse calculées par les méthodes B3LYP-D3/6-31G(d), M06-2X-D3/6-31G(d).

Méthodes	B3LYP-D3/6-31G(d)		M06-2X-D3/6-31G(d)	
	Pyn@CB[7]	Pyn@CB[8]	Pyn@CB[7]	Pyn@CB[8]
Dans la phase gazeuse				
ΔE_{elstat}	-23874,68	-26810,58	-24152,55	-27138,2
ΔE_{disp}	-191,98	-196,17	-198,18	-203,13
ΔE_{pauli}	106046,63	118897,32	107146,27	120233,64
ΔE_{orb}	-107675,91	-120675,2	-108475,52	-121661,66
ΔE_{totale}	-25695,94	-28784,63	-25679,98	-28769,35
Dans la phase aqueuse				
ΔE_{elstat}	-23815,17	-26751,4	-24089,08	-27064,04
ΔE_{disp}	-191,63	-198,29	-194,13	-202,05
ΔE_{pauli}	105871,7	118732,38	107013,49	120041,15
ΔE_{orb}	-107562,46	-120570,13	-108415,4	-121548,69
ΔE_{totale}	-25697,56	-28787,44	-25685,12	-28773,63

IV.5. Orbitale moléculaire frontière

L'orbitale moléculaire occupée la plus élevée (HOMO) et l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (LUMO) sont des paramètres de chimie quantique très populaires. L'écart énergétique plus élevé suggère une stabilité moléculaire plus élevée et moins de réactivité [27,28]. L'écart énergétique ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$) peut être utilisé dans la détermination des descripteurs de réactivité chimique globale tels que le potentiel électronique (μ), l'électronégativité (χ), la dureté chimique (η), l'indice global d'électrophilie (ω) et le transfert de charge basé sur l'électrophilie (ECT) [28,30]. Les équations correspondantes pour les descripteurs de réactivité chimique globale sont détaillées dans des recherches précédentes [31-33].

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

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

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

$$\chi = -\mu \quad (\text{IV. 8})$$

Les résultats des énergies HOMO, LUMO et des indices globaux μ , χ , et ω des complexes d'inclusion dans les phases gazeuse et aqueuse sont donnés dans le **Tableau IV.4**. Il est montré clairement que la valeur de gap énergétique obtenue avec B3LYP-D3/6 -31G(d) en phases gazeuse et aqueuse sont respectivement de 4,25 et 4,00 eV pour Pyn@CB[7], 4,30 et 4,03 eV pour Pyn@CB[8], ce qui préconise que le complexe Pyn@CB[8] est plus stable que le complexe Pyn@CB[7]. Un résultat similaire a été observé avec les calculs de M06-2X-D3/6-31G(d). D'après le Tableau IV.4, on voit que, (i) le potentiel chimique des deux complexes est négatif et cela signifie que ces complexes sont stables en phase gazeuse et en phase aqueuse. (ii) par contre, les valeurs du potentiel chimique de Pyn libre sont inférieures à celles de CB[7] et CB[8]. (iii) La dureté globale (η) des complexes a augmenté après que l'invité ait pénétré dans les cavités des hôtes, tandis que le paramètre d'électronégativité (χ) a diminué. (iii) L'indice d'électrophilie (ω) est une quantité positive et des valeurs plus élevées sont caractéristiques de la plupart des systèmes électrophiles [34,35]. D'après les complexes étudiés, l'indice d'électrophilie ω , est plus grand pour le complexe Pyn@CB[8]. Sur la base de ces résultats, nous concluons que le complexe Pyn@CB[8] est qualifié le complexe le plus électrophile.

Afin de connaître la direction du transfert de charge, nous calculons le transfert de charge basé sur l'électrophilie (ECT) en utilisant l'équation (5) :

$$ECT = (\Delta N_{\max})_{\text{host}} - (\Delta N_{\max})_{\text{guest}} \quad (\text{IV.9})$$

La charge électronique maximale (ΔN) est calculée à l'aide de l'équation (6) :

$$\Delta N = \mu / \eta \quad (\text{IV.10})$$

Si $ECT < 0$, l'hôte est le donneur et l'invité est l'accepteur et si $ECT > 0$, alors l'hôte accepte et l'invité agit en tant que donneur. Comme on peut le voir dans le **Tableau IV.4**, les valeurs négatives de l'ECT indiquent que le transfert de charge lors de la complexation se produit, dans les deux complexes d'hôtes vers l'invité à la fois dans les phases gazeuse et aqueuse.

Tableau IV.4. Les énergies des orbitales moléculaires de frontière, écart HOMO-LUMO et les descripteurs de réactivité globale de deux complexes d'inclusion dans les phases gazeuse et aqueuse calculés par les méthodes B3LYP-D3/6-31G(d), M06-2X-D3/6-31G(d).

Méthodes	B3LYP-D3/6-31G(d)					M06-2X-D3/6-31G(d)				
	Pyn	CB[7]	CB[8]	Pyn@CB[7]	Pyn@CB[8]	Pyn	CB[7]	CB[8]	Pyn@CB[7]	Pyn@CB[8]
En phase gazeuse										
HOMO (eV)	-5,48	-6,48	-6,55	-4,05	-4,10	-6,86	-8,18	-8,27	-5,48	-5,58
LUMO (eV)	-1,26	0,73	0,65	0,20	0,20	-0,29	1,88	1,78	1,09	1,06
Eg (eV)	4,22	7,21	7,20	4,25	4,30	6,56	10,06	10,05	6,58	6,64
μ (eV)	-3,37	-2,87	-2,95	-1,93	-1,95	-3,58	-3,15	-3,24	-2,19	-2,26
χ (eV)	3,37	2,87	2,95	1,93	1,95	3,58	3,15	3,24	2,19	2,26
η (eV)	2,11	3,60	3,60	2,13	2,15	3,28	5,03	5,02	3,29	3,32
ω (eV)	2,70	1,14	1,21	0,87	0,89	1,95	0,98	1,05	0,73	0,77
ECT	/	/	/	-0,80	-0,78	/	/	/	-0,47	-0,45
En phase aqueuse										
HOMO (eV)	-5,47	-6,70	-6,77	-5,22	-5,32	-6,87	-8,43	-8,49	-6,71	-6,72
LUMO (eV)	-1,42	0,68	0,59	-1,28	-1,29	-2,13	1,76	1,73	-0,36	-0,36
Eg (eV)	4,05	7,38	7,36	4,00	4,03	4,74	10,18	10,22	6,35	6,36
μ (eV)	-3,45	-3,00	-3,09	-3,22	-3,31	-4,50	-3,33	-3,38	-3,54	-3,54
X (eV)	3,45	3,00	3,09	3,22	3,31	4,50	3,33	3,38	3,54	3,54
η (eV)	2,03	3,69	3,68	2,00	2,01	2,37	5,09	5,11	3,17	3,18
ω (eV)	2,93	1,22	1,30	2,59	2,71	4,28	1,09	1,12	1,97	1,97
ECT	/	/	/	-0,88	-0,86	/	/	/	-1,24	-1,24

IV.6. Descripteurs de réactivité locale

La fonction de Fukui est le descripteur local de réactivité le plus pertinent. Il montre les régions où un groupe chimique modifiera sa densité lorsque le nombre d'électrons change. Les fonctions de Fukui sont calculées à l'aide des équations suivantes :

$$f_k^+ = q_k(N + 1) - q_k(N) \quad (\text{IV.11})$$

$$f_k^- = q_k(N) - q_k(N - 1) \quad (\text{IV.12})$$

$$f_k^0 = [q_k(N + 1) - q_k(N - 1)]/2 \quad (\text{IV.13})$$

$$\Delta f(\mathbf{r}) = f^+(\mathbf{r}) - f^-(\mathbf{r}) \quad (\text{IV.14})$$

Où q_k est la population électronique de l'atome k dans les espèces chimiques neutres (N), anioniques ($N+1$) ou cationiques ($N-1$). Les indices de Fukui donnent une idée des sites d'attaque électrophile et nucléophile sur les molécules. L'indice de Fukui d'attaque électrophile $f^-(k)$ représente le site nucléophile de l'espèce et l'indice de Fukui d'attaque nucléophile $f^+(k)$ représente le site électrophile de l'espèce.

Le descripteur double $\Delta f(k)$ proposé par Morrel et al. [36] pour la nucléophilie et l'électrophilie est définie comme la différence entre les fonctions de Fukui nucléophile et électrophile.

Si $\Delta f(k) > 0$, alors le site est nucléophile, si $\Delta f(k) < 0$, alors le site est électrophile. Dans notre étude, la population électronique a été calculée par les charges atomiques de Mulliken. La fonction de Fukui et les valeurs de double descripteur des sites de Pyn avant et après complexation avec CB[7] et CB[8] ont été calculées et répertoriées dans les Tableau IV.5 et 6 (Figure IV.5) .

Les valeurs les plus négatives du double descripteur se produisent à N1 et C12, suggérant que ces atomes sont les sites les plus favorables pour l'attaque électrophile. Alors que C7 et C10 ont une grande valeur positive sont sujets aux attaques nucléophiles. Après la complexation, la densité électronique de la majorité des atomes a changé dans les deux hôtes, de sorte que les valeurs du double descripteur sont également modifiées. Comparativement au Pyn libre, le site le plus réactif pour l'attaque électrophile a l'indice négatif le plus élevé (atomes N1 et C12) et l'indice positif le plus élevé (atomes C7 et C10) pour l'attaque nucléophile.

Tableau IV.5. Fonctions de Fukui condensées et double descripteur condensé de Pyn libre calculés par la méthode B3LYP-D3/6-31G(d) (pour les atomes sélectionnés).

Atome	$q_k(N)$	$q_k(N + 1)$	$q_k(N - 1)$	$f^-(r)$	$f^+(r)$	$f^\circ(r)$	$\Delta f(r)$
N1	-0,4551	-0,4775	-0,2341	0,221	0,0224	0,1217	-0,1987
C2	0,2136	0,1747	0,2241	0,0106	0,0389	0,0247	0,0284
C3	-0,2426	-0,2338	-0,2665	-0,0239	-0,0088	0,0164	-0,0151
C4	-0,4747	-0,4592	-0,4918	-0,0172	-0,0155	0,0163	-0,0017
C5	-0,0724	-0,1243	0,0204	0,0928	0,0519	0,0724	-0,041
C6	-0,206	-0,2276	-0,1295	0,0765	0,0216	0,0491	-0,0549
C7	0,564	0,4089	0,5519	-0,0121	0,1551	0,0715	0,143
C8	-0,5515	-0,5286	-0,565	-0,0135	-0,023	0,0182	0,0095
C9	-0,2515	-0,2409	-0,2814	-0,0299	-0,0107	0,0203	-0,0193
C10	-0,1931	-0,331	-0,1989	-0,0058	0,1379	0,0661	0,1321
C11	-0,1687	-0,2688	-0,1434	0,0253	0,1001	0,0627	0,0748
C12	-0,2661	-0,2649	-0,1206	0,1455	-0,0013	0,0721	-0,1443
O22	-0,5561	-0,6985	-0,4734	0,0826	0,1424	0,1125	0,0598

Tableau IV.6. Fonctions de Fukui condensées et double descripteur condensé de Pyn complexé dans CB[7] et (Pyn dans CB[8]) calculé par la méthode B3LYP-D3/6-31G(d) (pour les atomes sélectionnés).

Atom	$q_k(N)$	$q_k(N + 1)$	$q_k(N - 1)$	$f^-(r)$	$f^+(r)$	$f^\circ(r)$	$\Delta f(r)$
N1	-0,455(-0,457)*	-0,478(-0,478)	-0,235(-0,235)	0,221(0,222)	0,022(0,022)	0,121(0,122)	-0,198(-0,200)
C2	0,212(0,211)	0,172(0,172)	0,225(0,225)	0,013(0,014)	0,039(0,040)	0,026(0,0,27)	0,026(0,026)
C3	-0,243(-0,243)	-0,235(-0,235)	-0,265(-0,266)	-0,022(-0,023)	-0,008(-0,008)	0,015(0,015)	-0,014(-0,014)
C4	-0,475(-0,476)	-0,460(-0,460)	-0,492(-0,493)	-0,017(-0,018)	-0,015(-0,016)	0,016(0,017)	-0,002(-0,002)
C5	-0,070(-0,071)	-0,122(-0,122)	0,022(0,022)	0,092(0,093)	0,052(0,051)	0,072(0,072)	-0,041(-0,042)
C6	-0,204(-0,203)	-0,227(-0,226)	-0,129(-0,129)	0,075(0,074)	0,023(0,024)	0,049(0,049)	-0,052(-0,051)
C7	0,565(0,567)	0,410(0,412)	0,553(0,554)	-0,012(-0,012)	0,155(0,155)	0,071(0,071)	0,143(0,142)
C8	-0,552(-0,553)	-0,529(-0,529)	-0,565(-0,567)	-0,014(-0,015)	-0,023(-0,024)	0,018(0,019)	0,010(0,009)
C9	-0,252(-0,254)	-0,241(0,243)	-0,283(-0,284)	-0,030(-0,030)	-0,011(-0,012)	0,021(0,021)	-0,019(-0,019)
C10	-0,194(-0,194)	-0,333(-0,332)	-0,199(-0,200)	-0,005(-0,006)	0,139(0,138)	0,067(0,066)	0,134(0,133)
C11	-0,170(-0,170)	-0,270(0,269)	-0,143(-0,143)	0,027(0,027)	0,099(0,099)	0,063(0,063)	0,073(0,072)
C12	-0,264(-0,264)	-0,263(0,263)	-0,118(-0,119)	0,146(0,145)	-0,001(-0,001)	0,072(0,072)	-0,145(-0,144)
O22	-0,556(-0,556)	-0,698(-0,699)	-0,474(-0,475)	0,082(0,081)	0,142(0,143)	0,112(0,112)	0,060(0,062)

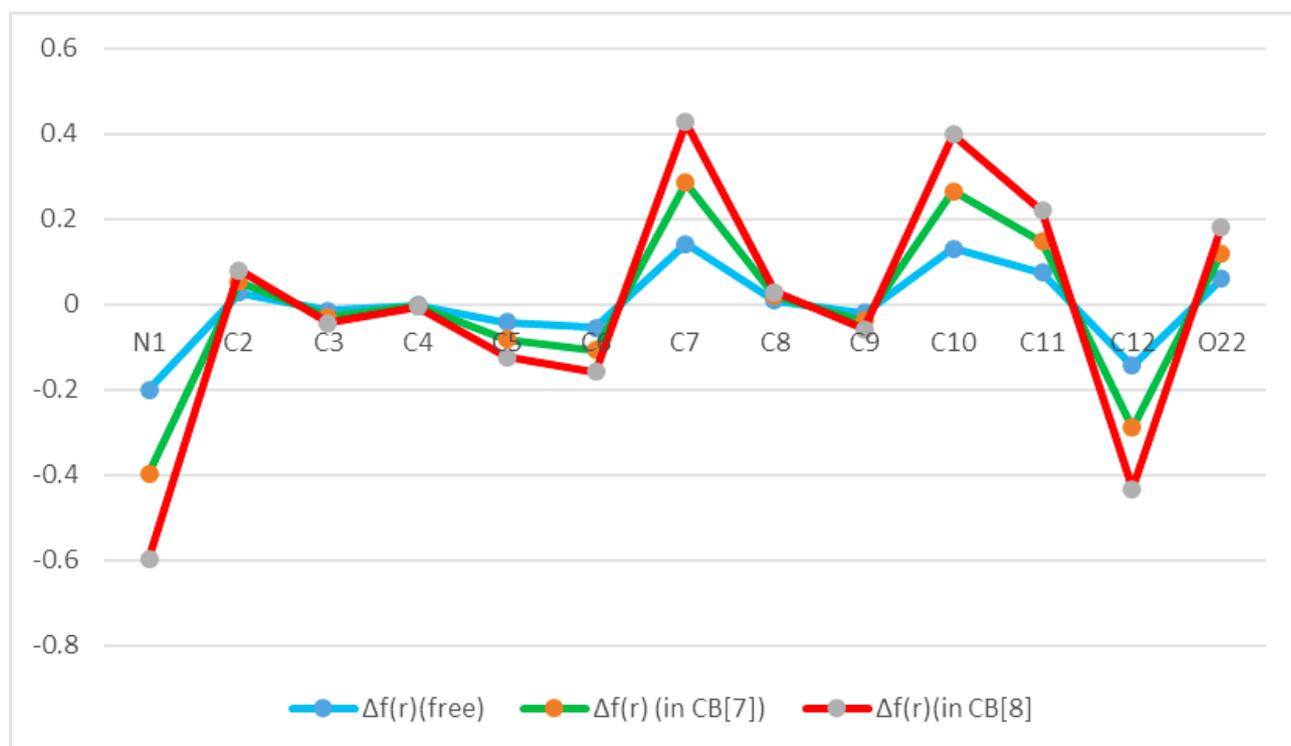


Figure IV.5. Variation du double descripteur condensé ($f(r)$) de la molécule Pyn en État libre et dans les complexes Pyn@CB[7], Pyn@CB[8].

IV.7. Analyse TD-DFT

Les données spectrales UV-Vis ont été calculées théoriquement avec la théorie fonctionnelle de la densité en fonction du temps (TD-DFT) avec le niveau de théorie B3LYP-D3/6-31G(d) et M06-2X-D3/6-31G(d) en phases gazeuse et aqueuse. Le pic d'absorption (λ) correspondant à la force d'oscillateur la plus élevée (f), l'énergie de transition (E) et la contribution orbitale associée ont été illustrés sur la **Figure IV.6**. Nous avons remarqué, pour le complexe Pyn@CB[7] calculé à B3LYP-D3/6-31G(d) dans les phases gazeuse et aqueuse, les pics d'absorption les plus importants sont observés respectivement à 298,09 et 253,68 nm, correspondant aux forces d'oscillateurs les plus élevées de 0,0007 et 0,0238. Les énergies de transition sont de 4,1592 et 4,8874 eV. Ces pics sont dus à la transition électronique HOMO \rightarrow LUMO+1 et HOMO-2 \rightarrow LUMO.

Pour le complexe Pyn@CB [8], les pics d'absorption dans les phases gazeuse et aqueuse sont situés respectivement à 294,75 et 252,03 nm, correspondant à la force d'oscillateur la plus élevée

de 0,0012 et 0,0297 avec des énergies de transition de 4,2064 et 4,9194 eV. Ces pics sont caractérisés par des transitions d'excitation HOMO \rightarrow LUMO+1 et HOMO-2 \rightarrow LUMO.

D'après la Figure IV.6, on constate qu'il est très clair qu'en phase gazeuse, l'orbitale HOMO des deux complexes est localisée sur la molécule invitée mais le LUMO+1 est observé dans la majeure partie des deux hôtes. En phase aqueuse, le HOMO-2 est localisé à la fois sur Pyn, CB[7] et CB[8], tandis que l'orbitale LUMO est concentrée sur la molécule invitée. Cela implique le transfert de densité électronique entre les deux molécules hôtes et la molécule invitée. Les mêmes résultats sont également observés avec les calculs M06-2X-D3/6-31G(d) en phases gazeuse et aqueuse (voir Figure IV.7).

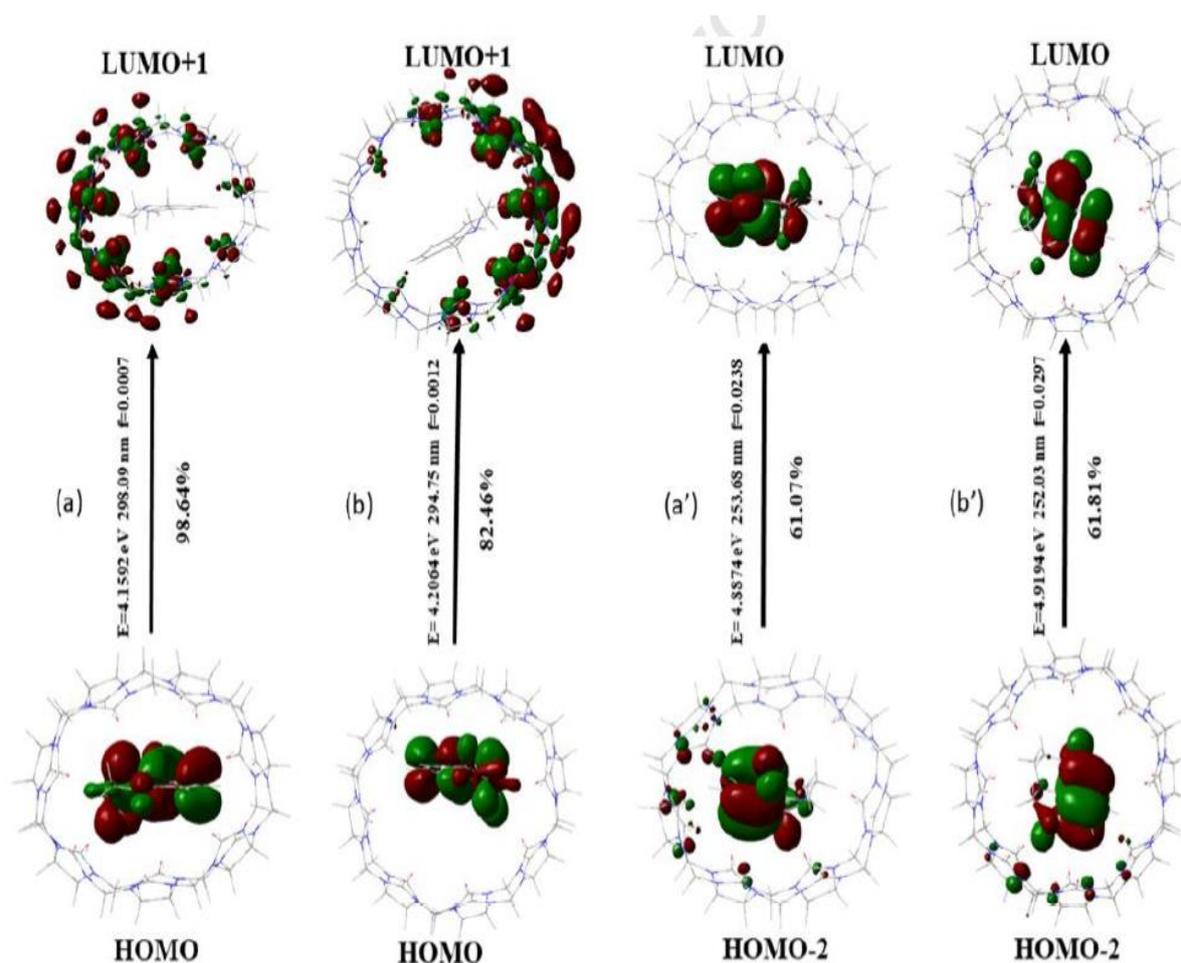


Figure IV.6. Les orbitales moléculaires pour les énergies d'excitation verticales (eV) et les forces d'oscillateur (f) pour les complexes (a,a') Pyn@CB[7] et (b,b') Pyn@CB[8] calculées avec B3LYP -D3/6-31G(d) en phase gazeuse et en phase aqueuse, respectivement.

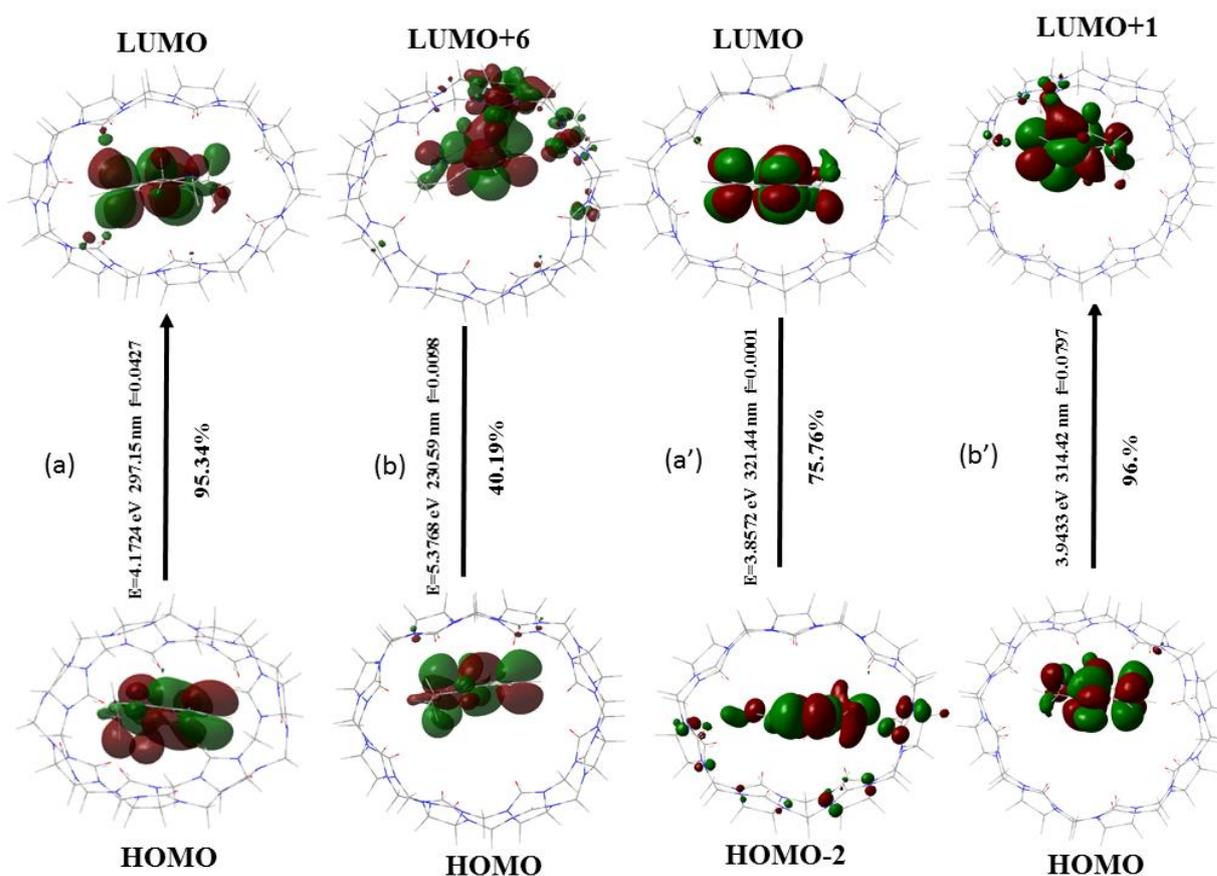


Figure IV.7. Les orbitales moléculaires pour les énergies d'excitation verticales (eV) et les forces d'oscillateur (f) pour les complexes (a,a') Pyn@CB[7] et (b,b') Pyn@CB[8] calculées avec M06-2X -D3/6-31G(d) en phase gazeuse et en phase aqueuse, respectivement.

IV.8. Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)

L'analyse du potentiel électrostatique moléculaire (MESP) a été largement utilisée comme outil pour comprendre la localisation effective de la densité électronique dans une molécule ainsi que pour caractériser la nature des interactions et l'existence de transfert de charge entre les molécules [37,38]. Les différentes valeurs du potentiel électrostatique à la surface sont représentées par des couleurs différentes. Le potentiel augmente dans l'ordre : rouge < orange < jaune < vert < bleu. Le rouge représente les régions de potentiel électrostatique le plus négatif lié à la réactivité électrophile, le bleu représente les régions de potentiel électrostatique le plus positif lié à la réactivité nucléophile et le vert représente la région de potentiel zéro. L'isosurface cartographiée MESP pour les deux complexes d'inclusion dans les phases gazeuse et aqueuse est représentée sur la **Figure IV.8**.

Comme on peut le voir sur la carte MESP des deux complexes calculés au niveau B3LYP-D3/6-31G(d), dans les deux hôtes CB[7] et CB[8], les régions positives sont localisées sur la partie glycoluril et la fraction méthylène reliant les deux unités glycoluril, tandis que les régions négatives sont localisées sur les portails carbonyle de l'oxygène qui étaient présents en haut et en bas des cavités des deux molécules hôtes CB[7] et CB[8]. Dans la molécule de Pyn, le potentiel positif est localisé sur les atomes d'hydrogène, tandis que les régions les plus négatives sont observées sur les atomes d'oxygène et d'azote. Ces sites donnent des informations sur la région à partir de laquelle les composés peuvent avoir des interactions intermoléculaires. Un résultat similaire a été observé à partir des calculs de M06-2X-D3/6-31G(d) dans les phases gazeuse et aqueuse (voir Figure IV.9).

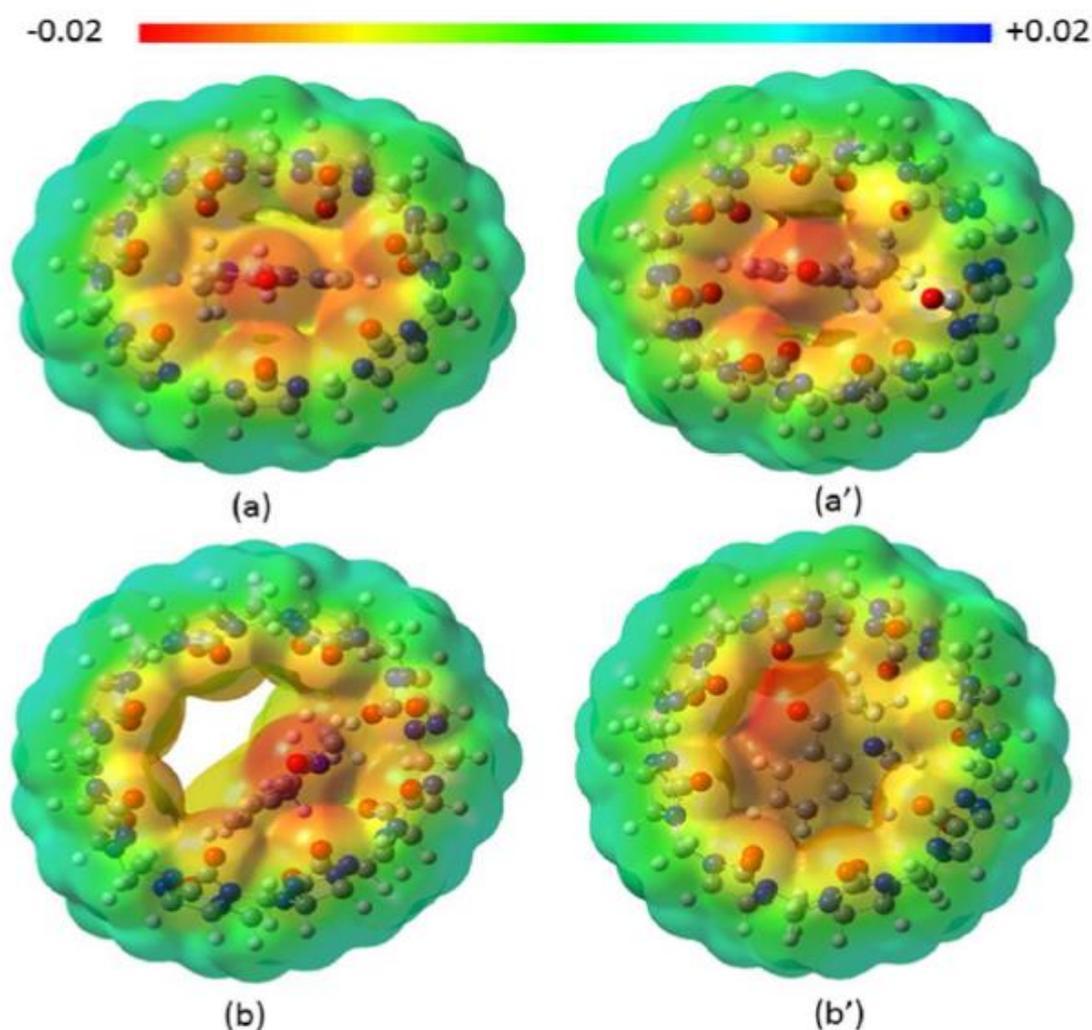


Figure IV.8. Isosurface MEP des complexes (a,a') Pyn@CB[7] et (b,b') Pyn@CB[8] obtenues avec la méthode B3LYP-D3/6-31G(d) dans la phase gazeuse et la phases aqueuse, respectivement.

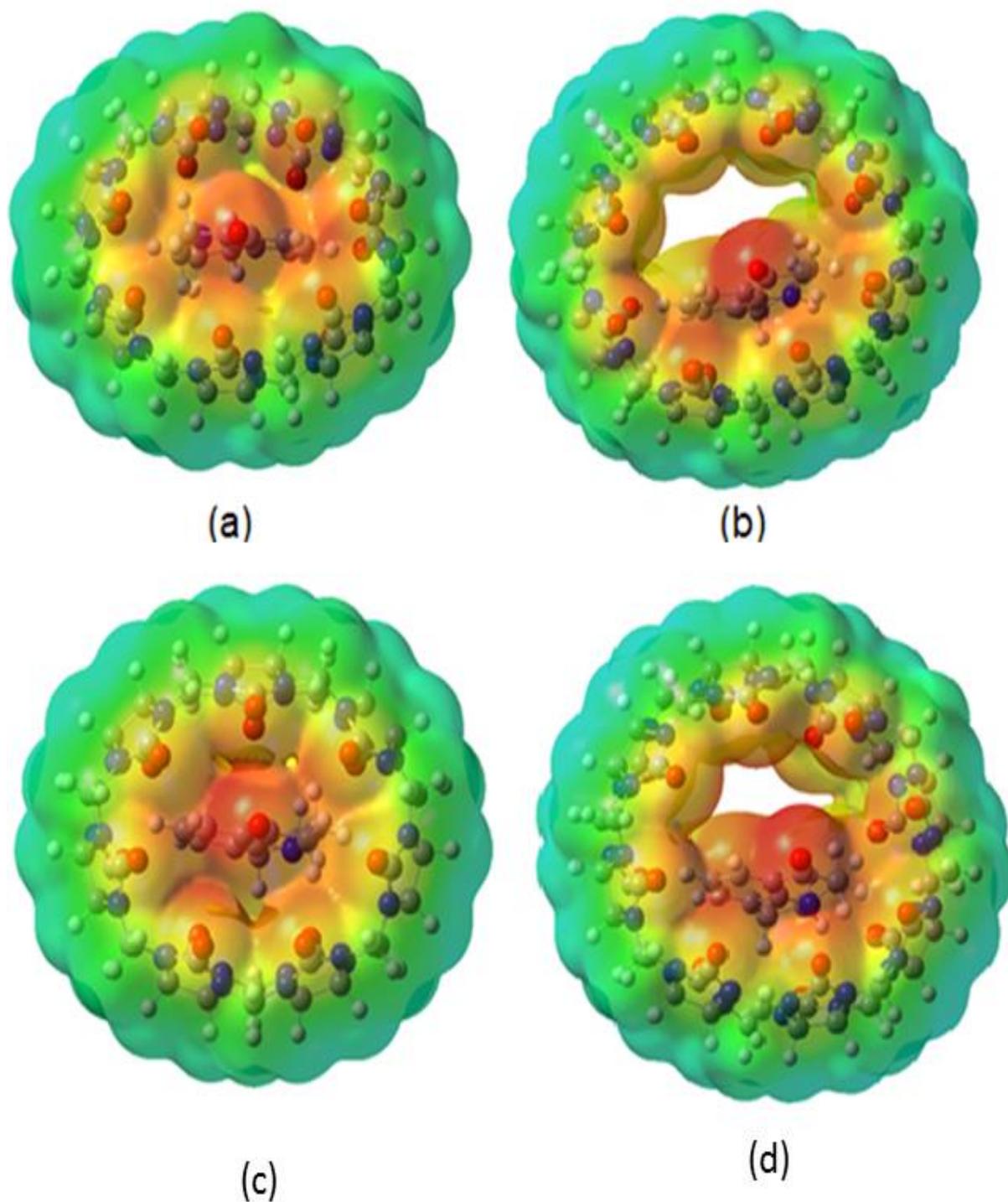


Figure IV.9. Isosurface MEP des complexes (a,b) Pyn@CB[7] et (c,d) Pyn@CB[8] obtenues avec la méthode M06-2X-D3/6-31G(d) dans la phase gazeuse et la phases aqueuse, respectivement.

IV.9. Interaction non covalente et analyse de gradient de densité réduite

La méthode d'analyse des interactions non covalentes fournit la visualisation graphique des régions où les interactions non covalentes se produisent dans l'espace réel et distingue les liaisons hydrogène, les interactions de van der Waals et les interactions stériques répulsives [39,40]. Les tracés NCI sont générés avec les tracés RDG en fonction de $(\text{sign}\lambda_2)\rho$, où $(\text{sign}\lambda_2)\rho$ est la densité électronique multiplié par le signe de la deuxième valeur propre hessienne (λ_2). Pour une interaction répulsive $(\text{sign}\lambda_2)\rho > 0$ et pour une interaction attractive $(\text{sign}\lambda_2)\rho < 0$. La visualisation spatiale 3D de l'isosurface NCI des deux complexes est illustrée sur la **Figure IV.10** (et à la **Figure IV.11**). À partir de la Figure IV.10, nous pouvons voir que les interactions de van der Waals sont représentées par un des taches vertes, les liaisons hydrogène sont représentées par taches bleus et les forces stériques répulsives sont visualisées par des taches rouges. A partir de ces complexes, nous observons la présence de taches vertes, entre l'invité et les hôtes, indiquant une faible attraction due à l'interaction de van der Waals, tandis que des taches rouges ont été observées à proximité des unités glycolurile de CB[7] et CB[8] ce qui explique l'existence de la force stérique de répulsion dans ces zones. En outre, il y'a formation d'une interaction attractive de liaison H avec des points bleus entre les molécules hôtes et la molécule invitée.

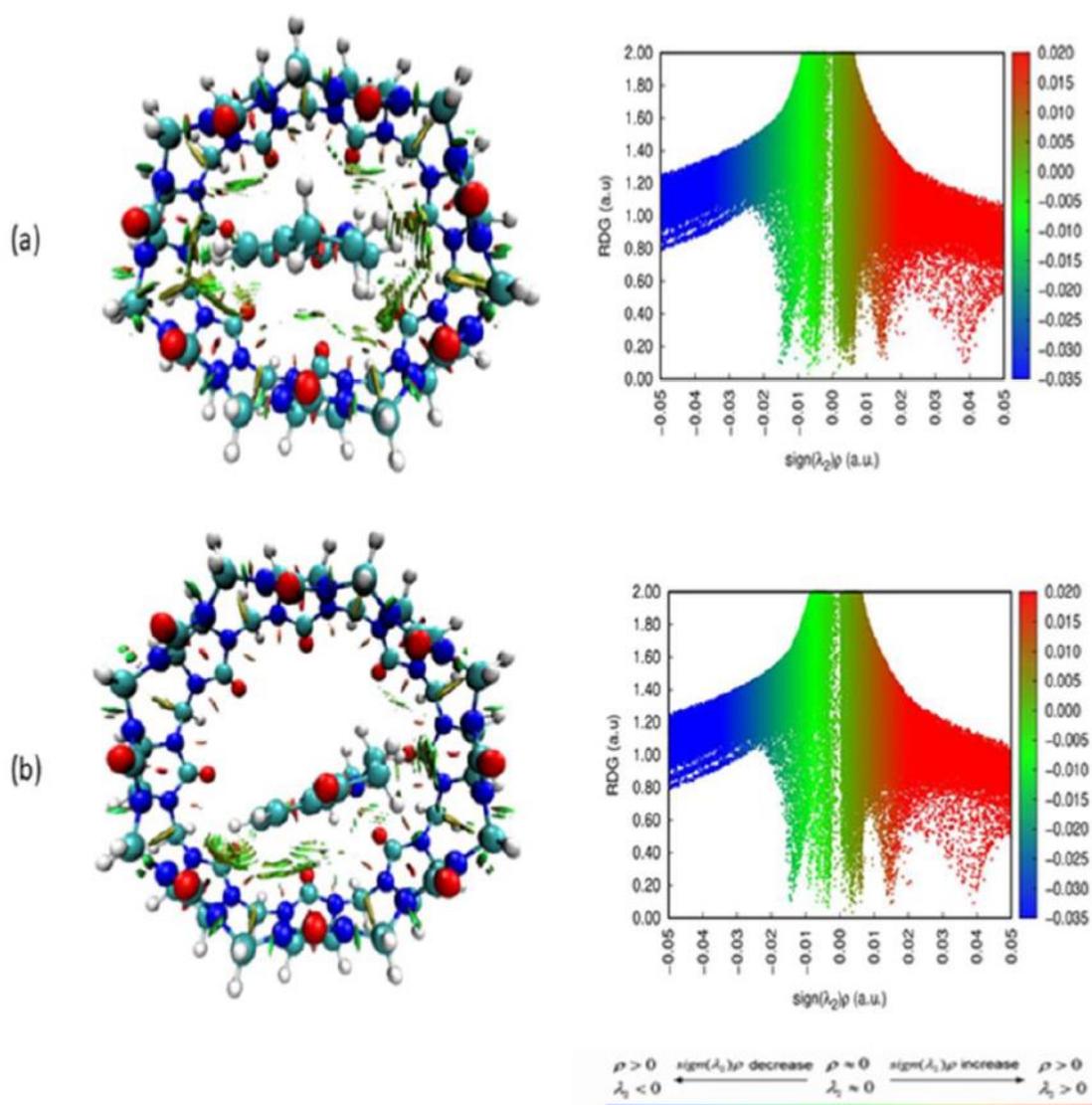
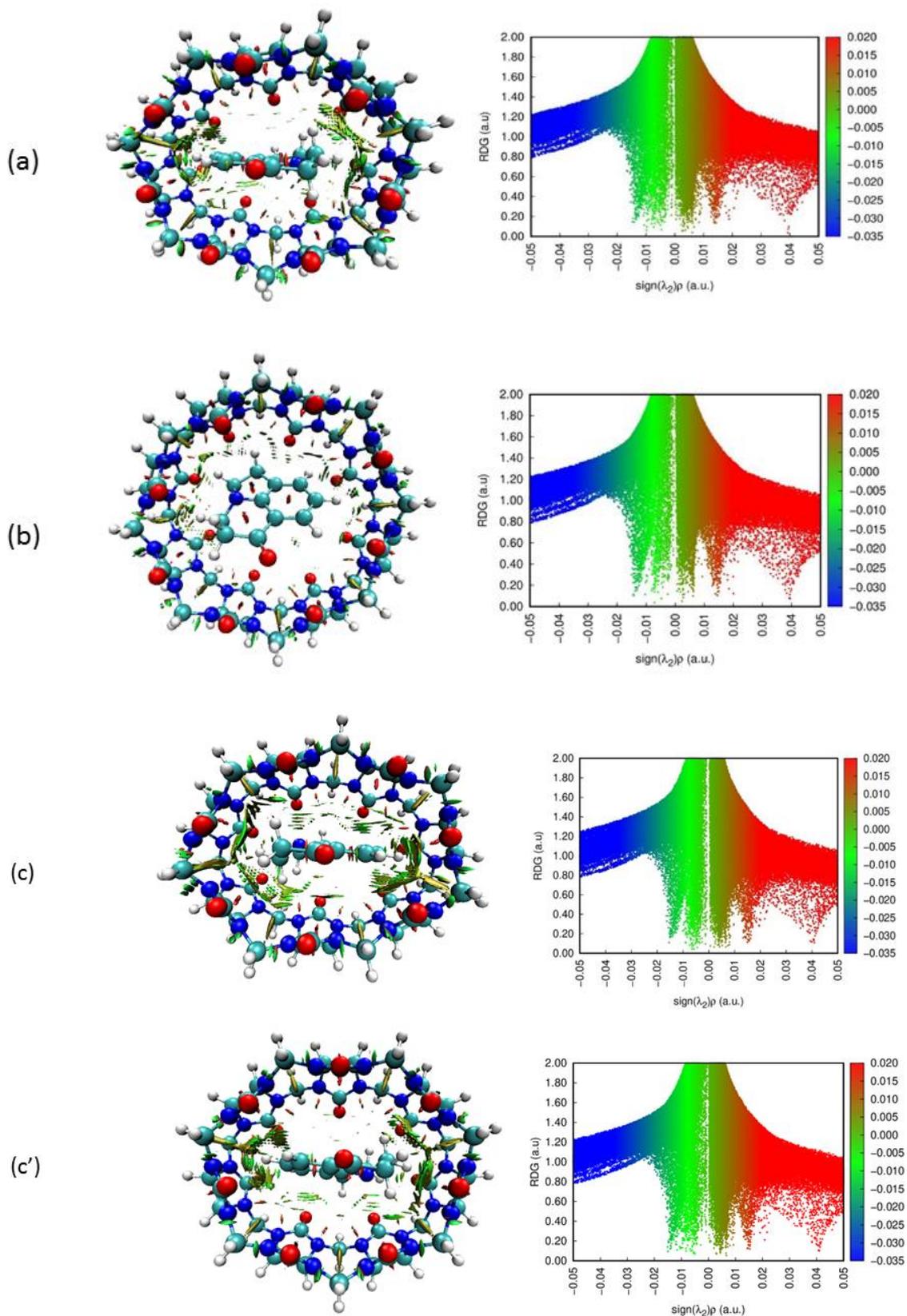


Figure IV.10. Isosurfaces RDG colorées représentant les régions d'interaction non covalente (NCI) dans les complexes (a) Pyn@CB[7] et (b) Pyn@CB[8] calculés par B3LYP-D3/6-31G(d) en phase gazeuse.



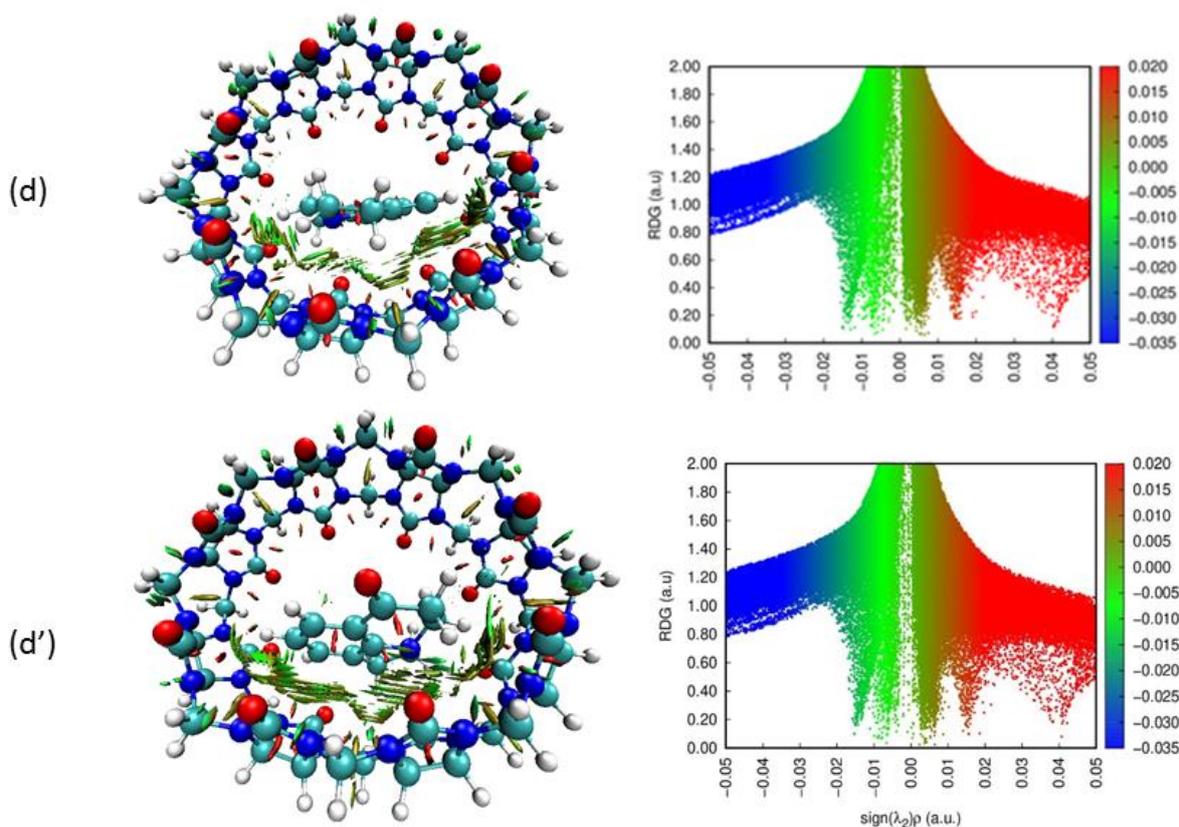


Figure IV.11. Isosurface RDG colorées représentant les régions d'interaction non covalentes (NCI) dans les complexes (a) Pyn@CB[7] et (b) Pyn@CB[8] calculés par B3LYP-D3/6-31G(d) en phase aqueuse pour (a,b) et M06-2X-D3/6-31G(d) en phase gazeuse et aqueuse pour (c,c',d,d') ,respectivement.

IV.10. Analyse des atomes dans les molécules (AIM)

Pour quantifier la nature des interactions hôte-invité dans nos systèmes étudiés, l'analyse QTAIM a été appliquée. La densité électronique totale $\rho(r)$ et son Laplacien $\nabla^2\rho(r)$ sont des paramètres topologiques essentiels définissant les propriétés des points critiques de liaison (BCPs) [41-43]. Aux points critiques de la liaison H (+3, -1), la densité électronique totale $\rho(r)$ et son Laplacien $\nabla^2\rho(r)$ doivent être positifs et variaient entre 0,002 et 0,040 et de 0,024 à 0,139 pour $\rho(r)$ et $\nabla^2\rho(r)$ respectivement comme donné par la théorie de Bader [22]. Les graphiques moléculaires obtenus pour les deux complexes d'inclusion sont représentés sur la **Figure IV.12** (et la **Figure IV.13**). Les interactions moléculaires entre l'hôte et l'invité dans les deux systèmes sont représentées en pointillés.

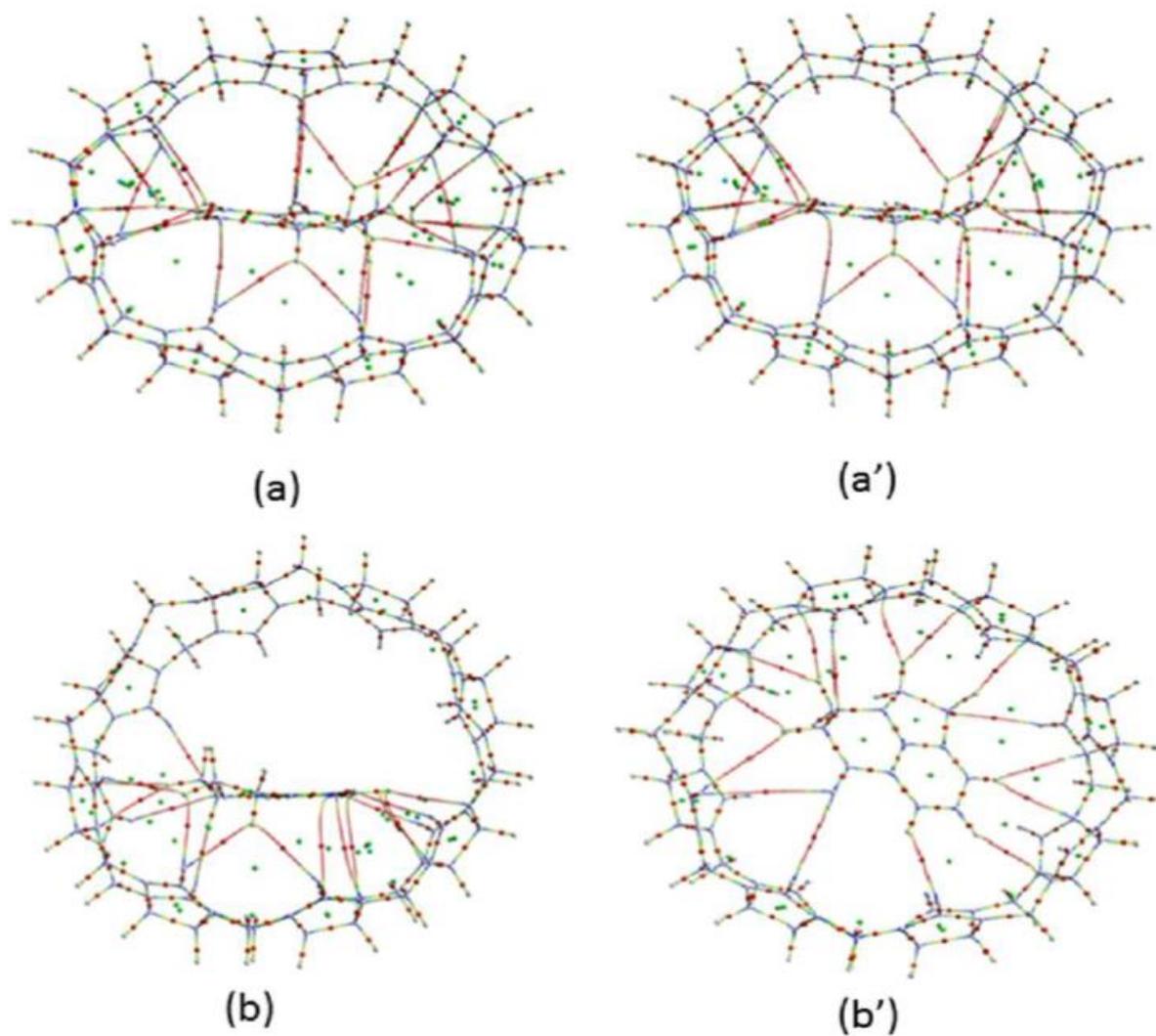


Figure IV.12. Analyse de la topographie moléculaire des deux complexes (a, a') Pyn@CB[7] et (b,b') Pyn@CB[8] calculées avec B3LYP-D3/6-31G(d) en phases gazeuse et aqueuse.

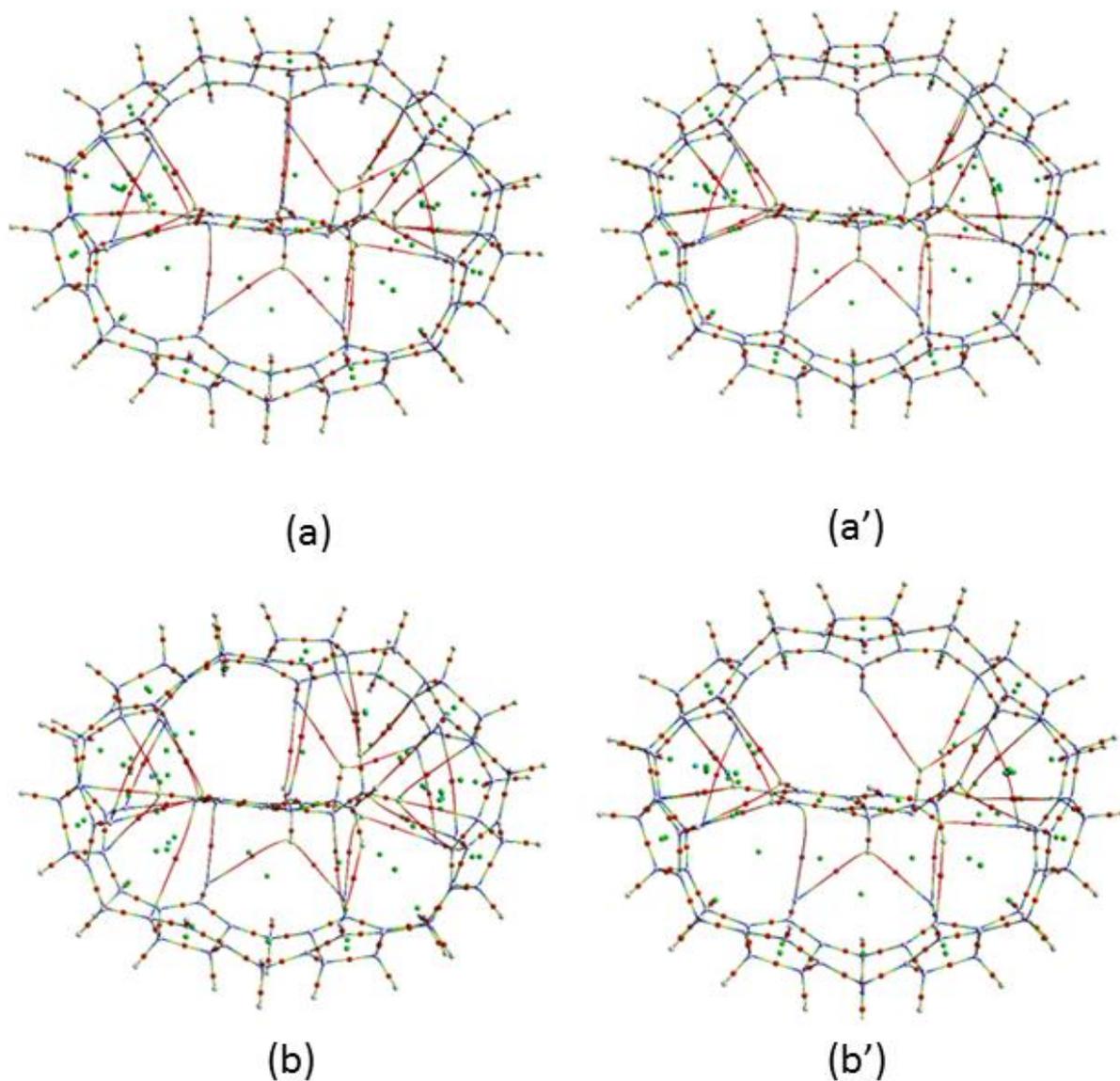


Figure IV.13. Analyse de la topographie moléculaire des deux complexes (a, a') Pyn@CB[7] et (b,b') Pyn@CB[8] calculées avec M06-2X-D3/6-31G(d) en phases gazeuse et aqueuse.

La densité électronique (ρ), le Laplacien de la densité électronique ($\nabla^2\rho$), les valeurs propres (λ_i) de Hessian, l'ellipticité ε ($\varepsilon=\lambda_1/\lambda_2 - 1$), la densité d'énergie cinétique ($G(r)$) au potentiel local, énergie densité ($V(r)$), la densité d'énergie électronique locale $H(r)$ ($H(r)=G(r)+V(r)$), le rapport du gradient local $-G(r)/V(r)$ et les liaisons intermoléculaires pour les complexes d'inclusion Pyn@CB[7] et Pyn@CB[8] ont été calculées et répertoriées dans **les Tableaux IV. 7 et 8 (et Tableau IV.9, Tableau IV.10)**.

Les résultats ont montré que : (i) en phase gazeuse, les valeurs de ρ sont comprises entre 0,0050 et 0,0096 a.u., tandis que le Laplacien varie entre 0,0196 et 0,0379 a.u. Une liaison hydrogène plus forte C148-H159...O79 est observée dans le complexe Pyn@CB [8]. (ii) La nature de la dispersion des BCP étudiés peut être conclue à partir du rapport calculé de $-G(r)/V(r)$ sont > 1 , ce qui confirme la nature non covalente des principales interactions. (iii) les valeurs d'ellipticité pour la liaison intermoléculaire dans les complexes allant de 0,0226 à 0,3115 a.u pour le complexe Pyn@CB[8], [34] et de 0,0387 à 1,1618 a.u pour Pyn@CB[7], ce qui suggère qu'ils ont des interactions stables. Dans ce cas, la valeur d'ellipticité (1,1618) pour la liaison intermoléculaire C134-H143...O11 est > 1 , ce qui réduit la stabilité de l'invité à l'intérieur de l'hôte. (iiii) selon la classification de Rozas et al. [44], toutes les valeurs de $\nabla^2\rho(r)$ et $H(r)$ sont positives, montrant que l'établissement de liaisons H est une forte liaison hydrogène existant dans les deux complexes et est de nature non covalente à caractère électrostatique dominant.

Tableau IV.7. Paramètres QTAIM (en a.u) et énergies de liaisons hydrogène EHB (en kcal/mol) pour le complexe Pyn@CB[7] en phase gazeuse et en phase aqueuse calculés par la méthode B3LYP-D3/6-31G(d).

Interaction	d(Å)	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	λ_1	λ_2	λ_3	ϵ	G	V	H	-G/V	E _{HB}
In gas phase												
C154-H163...,O1	2,6216	0,0068	0,0268	-0,0057	-0,0044	0,0369	0,2919	0,0052	-0,0036	0,0015	1,4216	1,1295
C155-H164...,O5	2,7795	0,0050	0,0196	-0,0038	-0,0030	0,0264	0,2926	0,0037	-0,0025	0,0012	1,4910	0,7844
C152-H162...,O73	2,7040	0,0053	0,0209	-0,0044	-0,0043	0,0297	0,0226	0,0039	-0,0027	0,0013	1,4838	0,8471
C152-H161...,O75	2,4896	0,0089	0,0351	-0,0080	-0,0061	0,0492	0,3115	0,0069	-0,0051	0,0018	1,3556	1,6002
C147-H157...,O78	2,4952	0,0089	0,0350	-0,0081	-0,0077	0,0508	0,0544	0,0069	-0,0051	0,0018	1,3526	1,6002
C147-H157...,O79	2,5493	0,0087	0,0349	-0,0074	-0,0061	0,0483	0,2145	0,0069	-0,0050	0,0018	1,3659	1,5688
C148-H159...,O79	2,4812	0,0096	0,0379	-0,0090	-0,0077	0,0546	0,1683	0,0076	-0,0056	0,0019	1,3397	1,7570
C148-H159...,O80	2,7835	0,0052	0,0202	-0,0041	-0,0035	0,0278	0,1662	0,0038	-0,0026	0,0012	1,4742	0,8158
In aqueous phase												
C155-H164...,O6	2,6107	0,0064	0,0262	-0,0054	-0,0053	0,0369	0,0219	0,0050	-0,0035	0,0015	1,4485	1,0981
C148-H162...,O73	2,5788	0,0075	0,0297	-0,0060	-0,0056	0,0413	0,0711	0,0058	-0,0041	0,0016	1,3965	1,2864
C152-H161...,O74	2,6195	0,0067	0,0268	-0,0057	-0,0052	0,0377	0,0930	0,0052	-0,0036	0,0015	1,4297	1,1295
C148-H160...,O80	2,7488	0,0060	0,0229	-0,0045	-0,0033	0,0307	0,3565	0,0044	-0,0030	0,0013	1,4425	0,9413

Tableau IV.8. Paramètres QTAIM (en a.u) et énergies de liaisons hydrogène EHB (en kcal/mol) pour le complexe Pyn@CB[8] en phase gazeuse et en phase aqueuse calculés par la méthode B3LYP-D3/6-31G(d).

Interaction	d(Å)	$\rho(\mathbf{r})$	$\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$	λ_1	λ_2	λ_3	ε	G	V	H	-G/V	E _{HB}
In gasphase												
C129-H140...O1	2,7903	0,0054	0,0199	-0,0041	-0,0036	0,0276	0,1243	0,0038	-0,0026	0,0012	1,4575	0,8158
C129-H140...O2	2,6318	0,0075	0,0279	-0,0058	-0,0056	0,0393	0,0403	0,0055	-0,0040	0,0015	1,3750	1,2550
C129-H139...O3	2,5336	0,0078	0,0310	-0,0070	-0,0067	0,0447	0,0387	0,0061	-0,0044	0,0017	1,3880	1,3805
C129-H139...O4	2,6272	0,0073	0,0295	-0,0061	-0,0046	0,0402	0,3124	0,0057	-0,0040	0,0017	1,4127	1,2550
C130-H141...O4	2,5735	0,0080	0,0313	-0,0072	-0,0060	0,0445	0,1959	0,0061	-0,0044	0,0017	1,3825	1,3805
C130-H141...O5	2,8675	0,0046	0,0179	-0,0035	-0,0023	0,0237	0,4817	0,0033	-0,0022	0,0011	1,5084	0,6903
C136-H145...O7	2,6778	0,0069	0,0265	-0,0051	-0,0033	0,0349	0,5305	0,0051	-0,0036	0,0015	1,4126	1,1295
C134-H144...O9	2,4974	0,0084	0,0337	-0,0075	-0,0069	0,0481	0,0857	0,0066	-0,0048	0,0018	1,3763	1,5060
C134-H143...O11	2,6576	0,0069	0,0271	-0,0056	-0,0026	0,0353	1,1618	0,0052	-0,0037	0,0015	1,4199	1,1609
C137-H146...O14	2,7389	0,0056	0,0220	-0,0042	-0,0022	0,0283	0,9274	0,0042	-0,0029	0,0013	1,4624	0,9099

In aqueous phase

C129-H140...O1	2,9204	0,0040	0,0148	-0,0029	-0,0026	0,0203	0,1441	0,0028	-0,0018	0,0009	1,5225	0,5648
C129-H140...O2	2,5930	0,0078	0,0293	-0,0063	-0,0061	0,0418	0,0344	0,0058	-0,0042	0,0016	1,3687	1,3178
C129-H139...O3	2,4676	0,0091	0,0360	-0,0085	-0,0081	0,0525	0,0491	0,0071	-0,0053	0,0019	1,3544	1,6629
C129-H139...O4	2,6241	0,0073	0,0295	-0,0062	-0,0047	0,0405	0,3150	0,0057	-0,0040	0,0017	1,4141	1,2550
C130-H141...O4	2,5772	0,0078	0,0308	-0,0071	-0,0059	0,0438	0,2019	0,0060	-0,0043	0,0017	1,3898	1,3491
C130-H141...O5	2,8539	0,0045	0,0176	-0,0035	-0,0027	0,0238	0,2716	0,0033	-0,0022	0,0011	1,5130	0,6903
C130-H145...O6	2,4679	0,0092	0,0371	-0,0082	-0,0069	0,0521	0,1897	0,0073	-0,0054	0,0019	1,3581	1,6943
C136-H145...O7	2,5787	0,0081	0,0321	-0,0065	-0,0048	0,0434	0,3676	0,0063	-0,0046	0,0017	1,3793	1,4433
C134-H144...O9	2,4299	0,0098	0,0393	-0,0091	-0,0085	0,0569	0,0719	0,0078	-0,0059	0,0020	1,3394	1,8512
C134-H144...O10	2,5540	0,0089	0,0355	-0,0067	-0,0047	0,0470	0,4227	0,0070	-0,0052	0,0019	1,3584	1,6315
C134-H143...O11	2,5984	0,0076	0,0302	-0,0065	0,0036	0,0402	-2,8129	0,0059	-0,0042	0,0017	1,3938	1,3178
C137-H146...O13	2,7054	0,0058	0,0230	-0,0045	-0,0034	0,0309	0,2943	0,0044	-0,0030	0,0014	1,4645	0,9413
C137-H146...O14	2,7307	0,0055	0,0219	-0,0042	-0,0028	0,0288	0,5047	0,0041	-0,0028	0,0013	1,4697	0,8785

Tableau IV. 9. Paramètres QTAIM (en a.u) et énergies de liaisons hydrogène EHB (en kcal/mol) pour le complexe Pyn@CB[8] en phase gazeuse et en phase aqueuse calculés par la méthode B3LYP-D3/6-31G(d).

Interaction	d(Å)	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	λ_1	λ_2	λ_3	ϵ	G	V	H	-G/V	E _{HB}
In gasphase												
C129-H140...O1	2,7403	0,0062	0,0228	-0,0045	-0,0037	0,0310	0,2031	0,0044	-0,0031	0,0013	1,4238	2,3343
C130-H142...O1	2,8414	0,0046	0,0184	-0,0033	-0,0025	0,0241	0,3294	0,0034	-0,0022	0,0012	1,5206	1,6566
C129-H140...O2	2,6955	0,0074	0,0278	-0,0053	-0,0040	0,0372	0,3135	0,0054	-0,0039	0,0015	1,3807	2,9367
C129-H139...O3	2,5490	0,0074	0,0294	-0,0065	-0,0063	0,0421	0,0244	0,0057	-0,0040	0,0016	1,4063	3,0120
C130-H141...O4	2,7274	0,0063	0,0255	-0,0046	-0,0028	0,0329	0,6850	0,0049	-0,0034	0,0015	1,4504	2,5602
C130-H141...O4	2,4718	0,0098	0,0383	-0,0094	-0,0083	0,0559	0,1310	0,0077	-0,0058	0,0019	1,3282	4,3675
C130-H141...O5	2,9733	0,0041	0,0158	-0,0027	-0,0008	0,0193	2,2087	0,0029	-0,0019	0,0010	1,5285	1,4307
C136-H145...O6	2,4886	0,0086	0,0347	-0,0077	-0,0070	0,0494	0,1008	0,0068	-0,0050	0,0019	1,3720	3,7651
C136-H145...O7	2,8065	0,0054	0,0205	-0,0036	-0,0018	0,0259	0,9483	0,0039	-0,0027	0,0012	1,4576	2,0331
C134-H144...O9	2,4795	0,0086	0,0348	-0,0078	-0,0074	0,0500	0,0469	0,0068	-0,0050	0,0019	1,3717	3,7651
C134-H143...O11	2,5480	0,0087	0,0344	-0,0074	-0,0039	0,0457	0,8655	0,0068	-0,0050	0,0018	1,3644	3,7651
C137-H146...O13	2,7566	0,0051	0,0205	-0,0038	-0,0031	0,0275	0,2208	0,0039	-0,0026	0,0013	1,4961	1,9578
C137-H146...O14	2,6279	0,0070	0,0276	-0,0055	-0,0037	0,0367	0,4931	0,0053	-0,0038	0,0016	1,4173	2,8614

In aqueous phase

C130-H141...O4	2,4998	0,0094	0,0368	-0,0088	-0,0074	0,0531	0,1790	0,0073	-0,0055	0,0019	1,3422	4,1416
C130-H141...O5	2,6886	0,0065	0,0252	-0,0054	-0,0045	0,0352	0,2046	0,0049	-0,0034	0,0015	1,4267	2,5602
C136-H1145...O6	2,3873	0,0108	0,0439	-0,0101	-0,0086	0,0626	0,1775	0,0088	-0,0067	0,0021	1,3209	5,0452
C136-H145...O7	2,6816	0,0067	0,0263	-0,0051	-0,0034	0,0348	0,4717	0,0051	-0,0036	0,0015	1,4193	2,7108
C134-H144...O9	2,3695	0,0111	0,0446	-0,0107	-0,0101	0,0653	0,0608	0,0090	-0,0069	0,0021	1,3107	5,1958
C134-H144...O10	2,4989	0,0103	0,0414	-0,0079	-0,0050	0,0542	0,5708	0,0083	-0,0062	0,0021	1,3297	4,6687
C134-H143...O11	2,5404	0,0083	0,0326	-0,0073	-0,0053	0,0452	0,3702	0,0064	-0,0047	0,0017	1,3728	3,5392
C137-H146...O13	2,6911	0,0061	0,0243	-0,0047	-0,0035	0,0324	0,3439	0,0046	-0,0032	0,0014	1,4512	2,4096
C137-H146...O14	2,6193	0,0068	0,0272	-0,0055	-0,0041	0,0367	0,3532	0,0052	-0,0036	0,0016	1,4301	2,7108

Tableau IV. 10. Paramètres QTAIM (en a.u) et énergies de liaisons hydrogène EHB (en kcal/mol) pour le complexe Pyn@CB[8] en phase gazeuse et en phase aqueuse calculés par la méthode B3LYP-D3/6-31G(d).

Interaction	d(Å)	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	λ_1	λ_2	λ_3	ε	G	V	H	-G/V	E _{HB}
In gas phase												
C154-H163...,O1	2,5953	0,0073	0,0290	-0,0061	-0,0044	0,0395	0,3840	0,0056	-0,0040	0,0016	1,4052	1,2550
C152-H161...,O74	2,5377	0,0099	0,0386	-0,0071	-0,0060	0,0516	0,1843	0,0078	-0,0058	0,0019	1,3258	1,8198
C152-H161...,O75	2,3193	0,0137	0,0542	-0,0125	-0,0123	0,0790	0,0128	0,0113	-0,0090	0,0023	1,2529	2,8238
C147-H157...,O78	2,4985	0,0089	0,0346	-0,0078	-0,0074	0,0498	0,0621	0,0069	-0,0051	0,0018	1,3543	1,6002
C147-H157...,O79	2,6419	0,0078	0,0310	-0,0048	-0,0035	0,0393	0,3856	0,0061	-0,0043	0,0017	1,3929	1,3491
C148-H159...,O79	2,4446	0,0109	0,0424	-0,0093	-0,0080	0,0597	0,1554	0,0086	-0,0066	0,0020	1,3017	2,0708
C148-H159...,O80	2,6301	0,0081	0,0308	-0,0064	-0,0053	0,0425	0,2038	0,0061	-0,0044	0,0016	1,3707	1,3805

In aqueous phase

C154-H163...,O1	2,4900	0,0090	0,0358	-0,0081	-0,0066	0,0504	0,2335	0,0071	-0,0052	0,0019	1,3547	1,6315
C 156-H165...,O9	2,8441	0,0066	0,0238	-0,0041	-0,0035	0,0314	0,1679	0,0046	-0,0033	0,0013	1,4004	1,0354
C152-H162...,O73	2,9587	0,0032	0,0124	-0,0022	-0,0022	0,0168	0,0305	0,0023	-0,0014	0,0008	1,5889	0,4393
C152-H161...,O74	2,5651	0,0098	0,0386	-0,0066	-0,0046	0,0498	0,4310	0,0077	-0,0058	0,0019	1,3313	1,8198
C152-H161...,O75	2,3523	0,0123	0,0482	-0,0116	-0,0116	0,0714	0,0036	0,0099	-0,0078	0,0021	1,2743	2,4473
C 147-H157...,O78	2,4251	0,0103	0,0405	-0,0094	-0,0091	0,0590	0,0354	0,0081	-0,0062	0,0020	1,3217	1,9453
C157-H157...,O79	2,6364	0,0075	0,0300	-0,0050	-0,0044	0,0395	0,1355	0,0058	-0,0042	0,0017	1,4027	1,3178
C148-H159...,O79	2,4082	0,0115	0,0449	-0,0102	-0,0098	0,0649	0,0382	0,0092	-0,0071	0,0021	1,2880	2,2277
C148-H159...,O80	2,5848	0,0088	0,0341	-0,0073	-0,0059	0,0473	0,2284	0,0068	-0,0050	0,0018	1,3527	1,5688

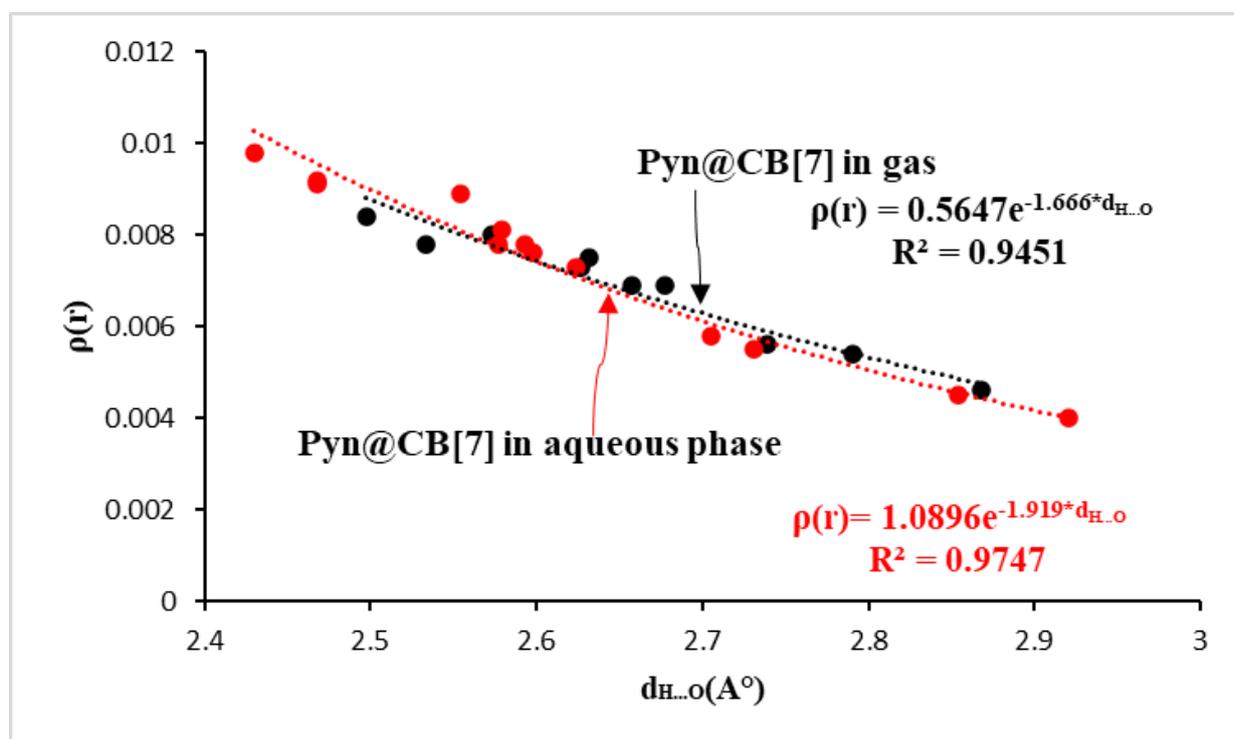
L'avantage important de l'application QTAIM réside dans le développement de modèles corrélant entre la densité électronique (ρ) et la distance interatomique. Il a été trouvé que le BCP est généralement un excellent descripteur de la force de l'interaction ; c'est le plus grand pour les distances interatomiques plus courtes [45]. La Figure IV. 14 présente la dépendance entre la distance H...O et (ρ) pour toutes les liaisons hydrogène conventionnelles rassemblées dans les Tableau IV.9 et 10. Il est bien connu que la relation entre la distance interatomique et (ρ) est généralement exponentielle [46,47]. On peut clairement voir sur la Figure IV. 14, que les courbes corrélées entre la densité électronique et la distance H...O suivent une tendance exponentielle.

La relation entre la densité électronique et la distance H...O pour les complexes Pyn@CB[7] et Pyn@CB[8] dans la phase gazeuse peut être exprimée respectivement comme :

$$\rho(r) = 0.5647 \exp(-1.666d_{(H...O)})$$

$$\rho(r) = 1.8156 \exp(-2.124d_{(H...O)})$$

Les coefficients de corrélation R^2 sont égaux respectivement à 0,9451 et 0,9635 sont considérés comme bons. En phase aqueuse, pour les complexes Pyn@CB[7] et Pyn@CB[8], la relation correspondante est donnée sur la Figure IV. 14.



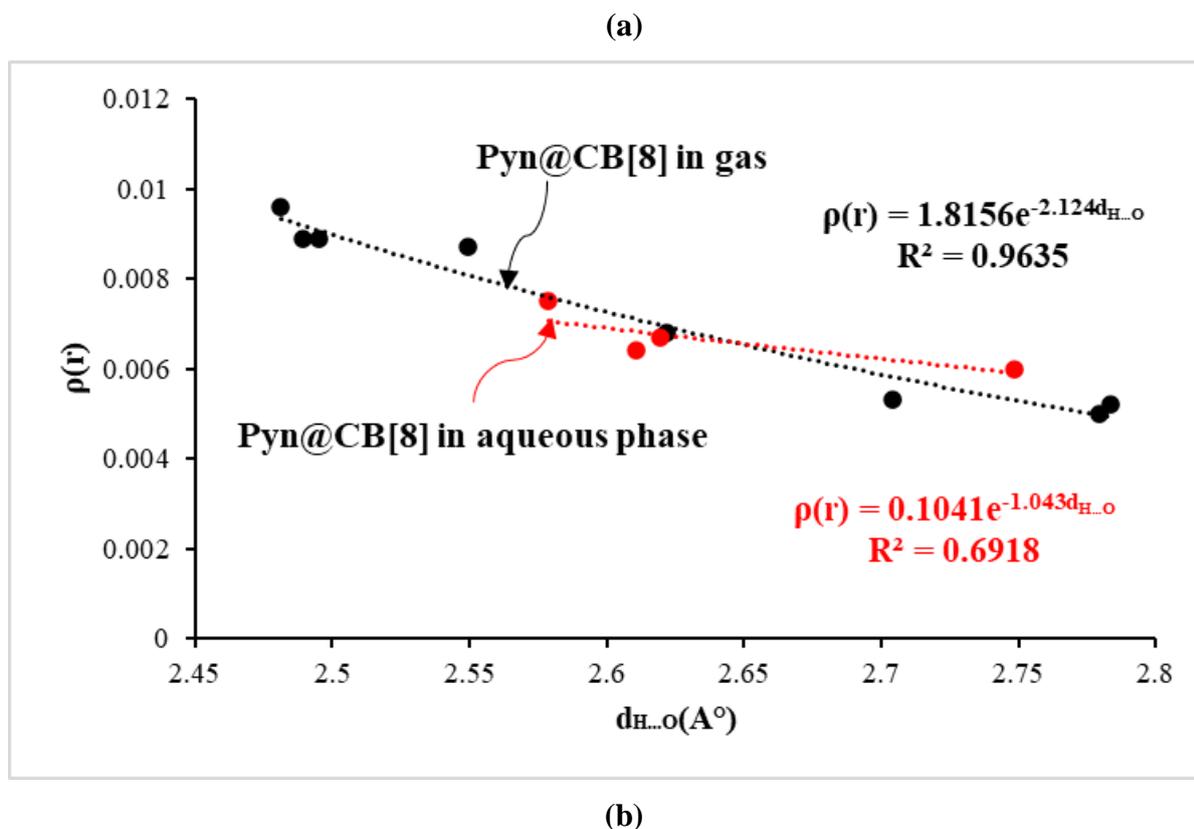
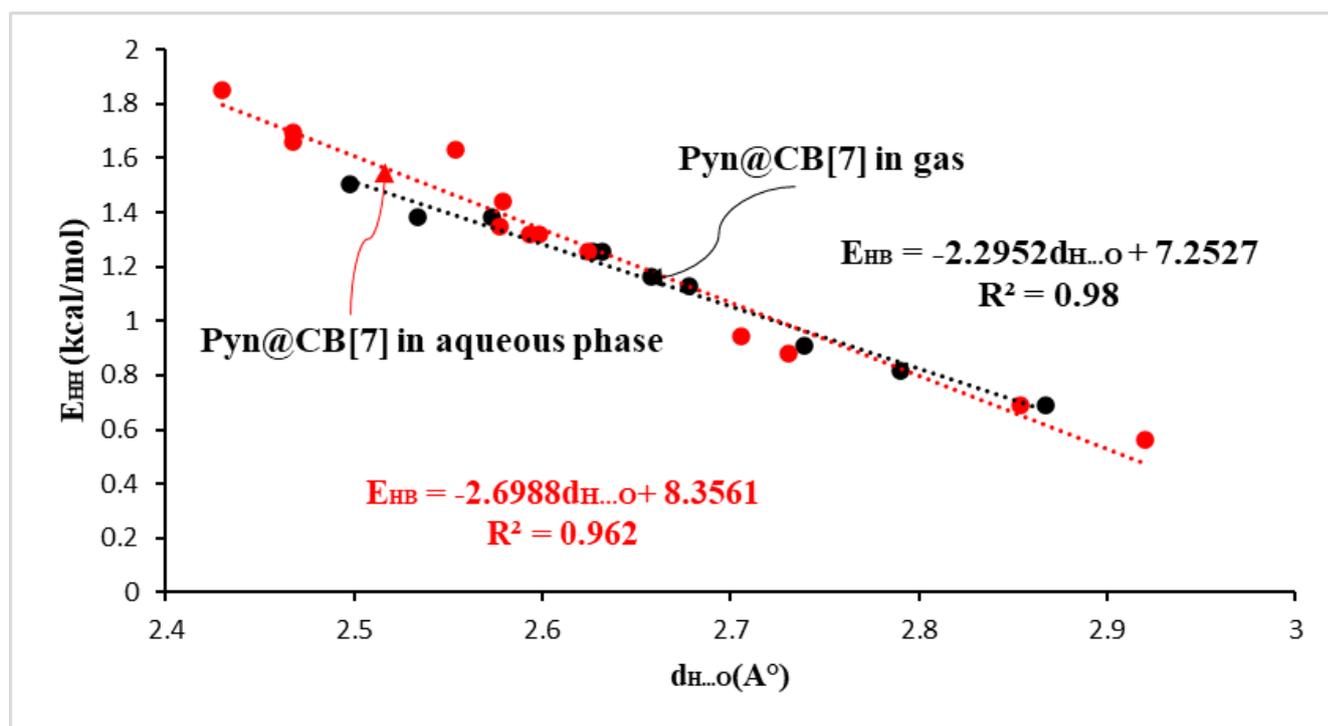
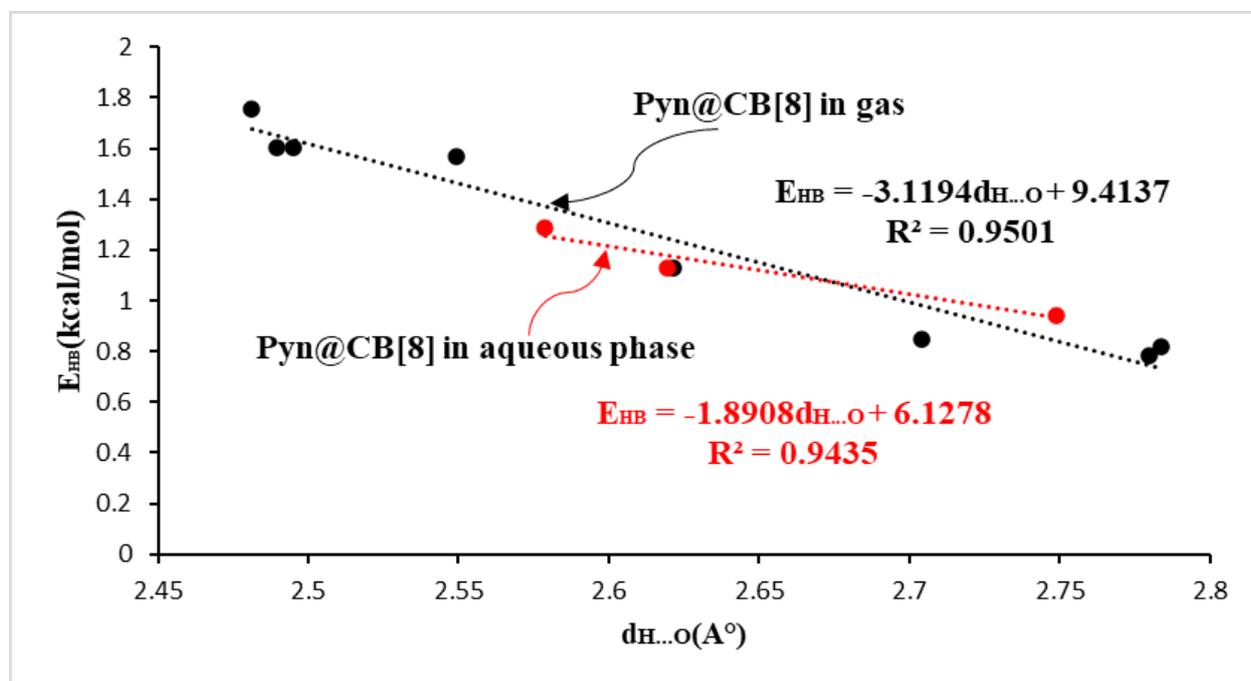


Figure IV.14. Les paramètres $\rho(r)$ pour la liaison hydrogène CH...O en fonction des distances des liaisons hydrogène (en Å) pour le complexe (a) Pyn@CB[7] et le complexe (b) Pyn@CB[8]

D'autre part, les valeurs des énergies de liaison hydrogène E_{HB} calculées à l'aide de la méthode rapportée par Espinosa et al. [48] sont répertoriées dans les Tableau IV.9 et 10. Un graphique de l'énergie d'interaction intermoléculaire E_{HB} en fonction de $d_{H...O}$ pour les deux complexes présentés sur la **Figure IV. 15** s'avèrent linéaires avec un coefficient de corrélation égal à 0,9800, 0,9501 en phase gaz et 0,9620, 0,9435 en phase aqueuse respectivement pour les complexes Pyn@CB[7] et Pyn@CB[8]. Les équations correspondantes sont données sur la **Figure IV. 15**.



(a)



(b)

Figure IV. 15. L'énergie de la liaison hydrogène E_{HB} (en kcal/mol) pour C-H...O en fonction des distances des liaisons hydrogène (en Å) pour les complexes (a) Pyn@CB[7] et (b) Pyn@CB[8].

IV.11. Etudes ^1H RMN et spectres vibrationnels

La formation des complexes d'inclusion s'accompagne du jeu des diverses interactions non covalentes envisageables à partir du déplacement chimique ^1H RMN [49]. Les déplacements chimiques ^1H ont été calculés par l'approche des orbitales atomiques indépendantes de Gauge (GIAO) implémentée dans le logiciel Gaussian 09 [13] en utilisant les structures optimisées avec la méthode B3LYP-D3/6-31G(d) qui est l'une des approches les plus courantes pour le calcul. Les déplacements chimiques (δ_{H}) ont été calculés en soustrayant les tenseurs de blindage magnétique nucléaire des protons dans les deux complexes avec ceux dans le tétraméthylsilane (TMS, comme référence) avec la méthode des orbitales atomiques indépendantes de la jauge (GIAO) [49].

L'effet du solvant sur la structure électronique et les valeurs δ_{H} des complexes ont été simulés à l'aide du modèle de continuum conducteur polarisable (CPCM) [50] en présence d'eau comme solvant ($\epsilon=78,35$) [51,52].

La comparaison des déplacements chimiques calculés pour les complexes d'inclusion Pyn@CB[7] et Pyn@CB[8] avec les déplacements chimiques expérimentaux [7] sont illustrés dans le Tableau IV.11. À partir du Tableau IV.11, l'inclusion de Pyn (Figure IV.16) dans la cavité CB[7] ou CB[8] est mise en preuve par le changement des déplacements chimiques des protons, en comparaison avec les déplacements chimiques des mêmes protons dans la molécule libre. Dans le Tableau IV.11, nous avons rapporté et comparé les valeurs des déplacements chimiques RMN (δ) calculées avec la méthode B3LYP-D3/6-31G(d) à celles obtenues à partir des données expérimentales. Dans le Tableau IV.11, avec CB[7], nous pouvons voir, par rapport aux valeurs calculées de l'invité libre Pyn, que les déplacements chimiques des protons du cycle aromatique Ha, Hb et Hc dans le Pyn montrent des décalages vers le haut. De plus, la résonance du proton Hg montre des décalages vers le haut, tandis que les déplacements chimiques du proton Hd se déplacent vers le bas. Cette observation a indiqué que l'invité Pyn était situé à l'intérieur de la cavité de la CB[7] formant un complexe d'inclusion Pyn@CB[7]. Une situation similaire est observée avec, la CB[8]. Le changement des déplacements chimiques indique la formation du complexe d'inclusion entre le Pyn et la CB[8]. D'autre part, la différence entre les déplacements chimiques théoriques et les déplacements chimiques expérimentaux est inférieure à 1 ppm sauf pour Ha, Hb dans Pyn@CB[7] et Hd, Hg dans Pyn@CB[8]. Les résultats calculés sont donc considérés comme cohérents avec les données expérimentales [7]. En conclusion, la méthode B3LYP-D3/6-31G(d) a donné des résultats très satisfaisants lorsqu'on les compare aux valeurs expérimentales.

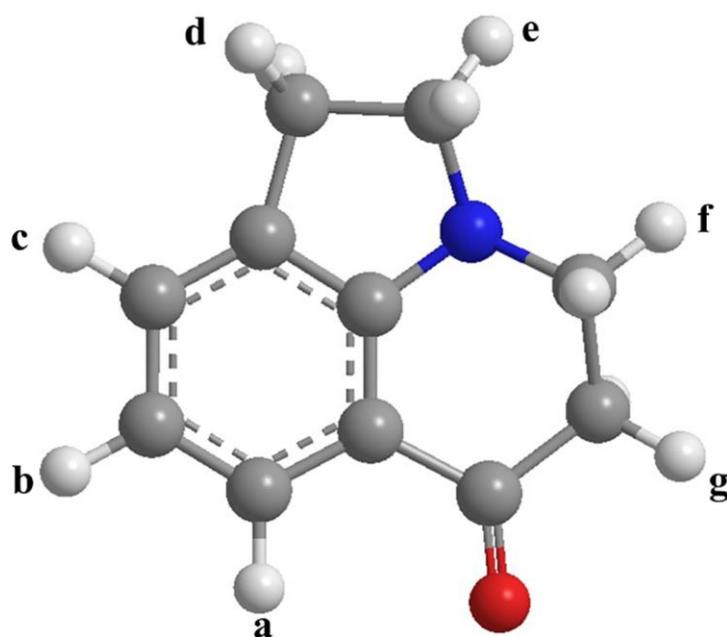


Figure IV.16. La structure chimique du Pyn. Les lettres correspondent aux positions de protons mentionnées dans l'analyse $^1\text{H NMR}$.

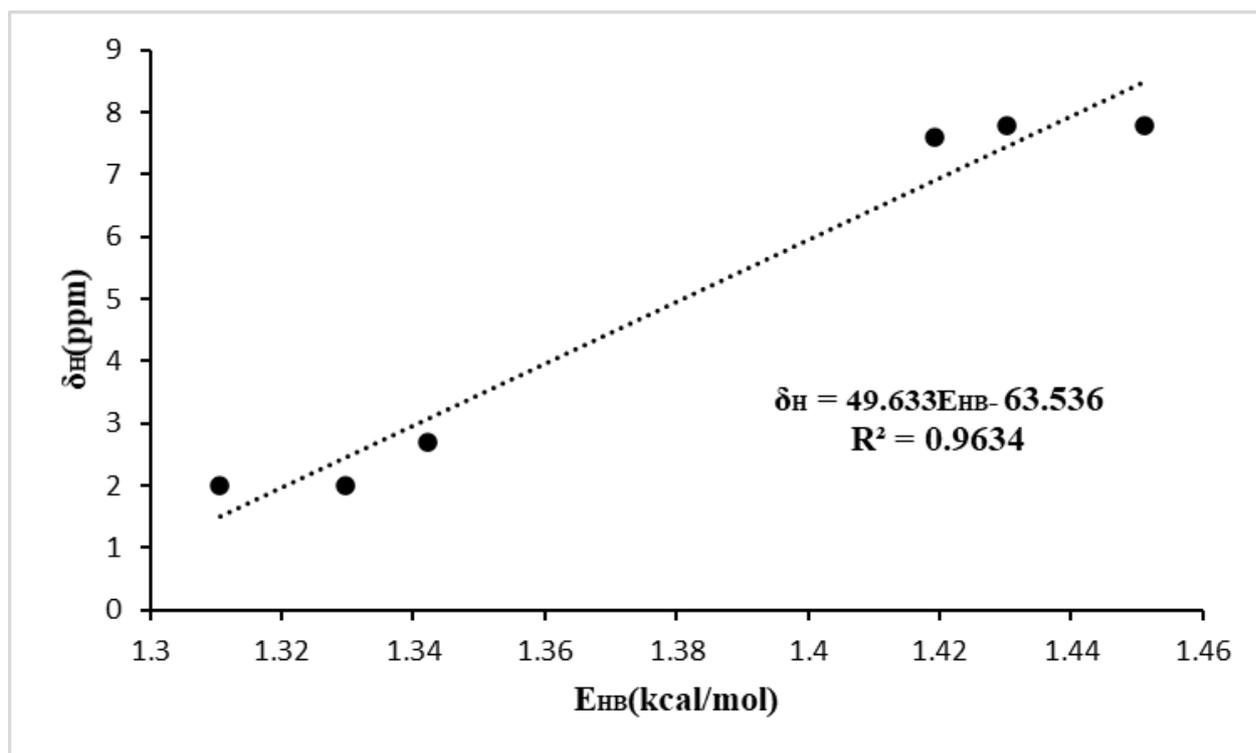
Tableau IV.11. Les déplacements chimiques $^1\text{H RMN}$ (ppm) de Pyn avant et après complexation calculés par la méthode GIAO avec B3LYP-D3/6-31G(d).

Protons	$\delta_{\text{Pyn Libre}}$		$\delta_{\text{Pyn dans Pyn@CB[7]}$		$\delta_{\text{Pyn dans Pyn@CB[8]}$	
	calculé	expérimental	calculé	expérimental	Calculé	expérimental
H _a	7,70	7,00	7,80	6,70	7,70	6,90
H _b	7,50	6,90	7,60	6,60	7,50	6,85
H _c	6,90	6,80	7,00	6,50	7,00	6,80
H _d	3,20	3,80	3,20	3,30	3,30	2,85
H _e	2,90	3,00	2,90	2,60	3,00	2,50
H _f	2,80	2,80	2,70	3,30	2,70	1,60
H _g	1,90	2,50	2,00	2,20	2,00	1,00

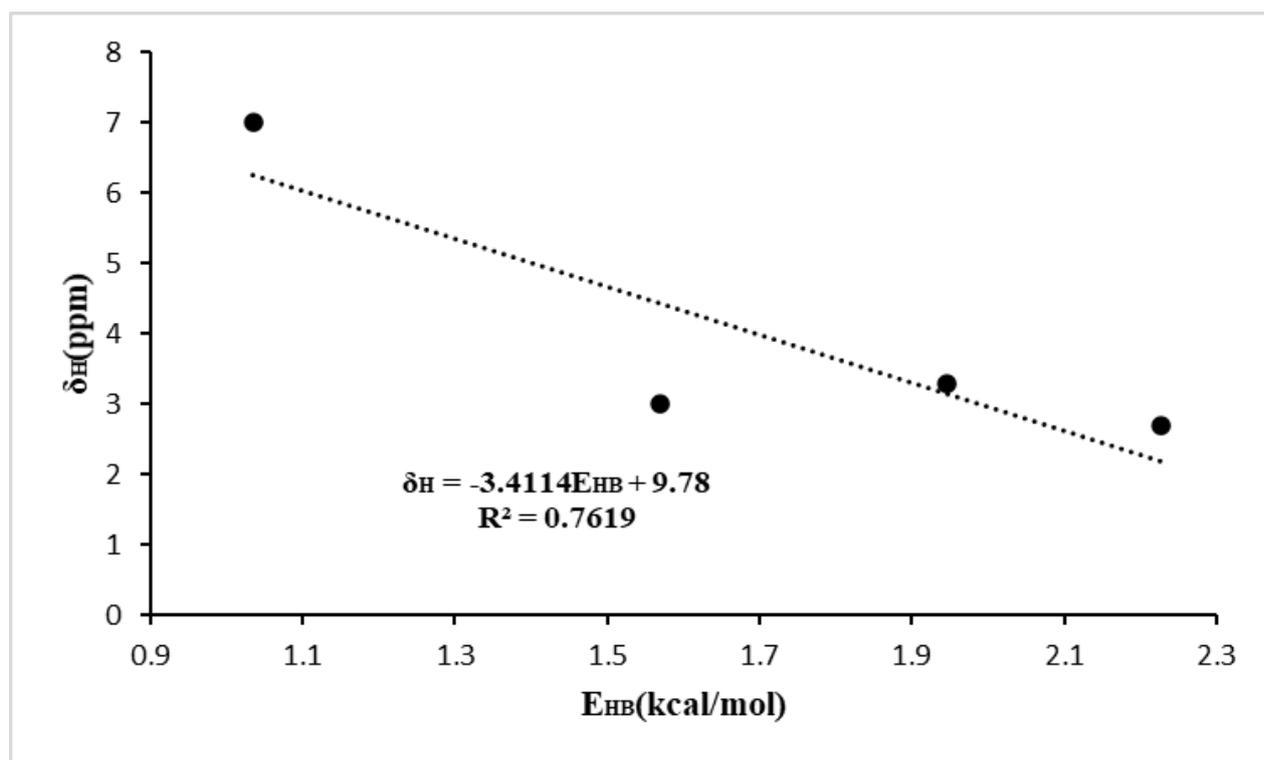
Enfin, nous représentons les déplacements chimiques (δ_H) calculés par la méthode GIAO dans les deux complexes (a) Pyn@CB[7] et (b) Pyn@CB[8] en fonction de l'énergie de liaison hydrogène (E_{HB}) estimée à partir des analyses QTAIM [53]. Excellente corrélation entre l'énergie de liaison hydrogène (E_{HB}) et les déplacements chimiques (δ_H) pour les complexes Pyn@CB[7] et Pyn@CB[8] (Figure IV.17). Les équations de régression linéaire correspondantes pour Pyn@CB[7] et Pyn@CB[8] sont respectivement:

$$\delta_H = 49.6330E_{HB} - 63.536$$

$$\delta_H = -3.4114E_{HB} + 9.78$$



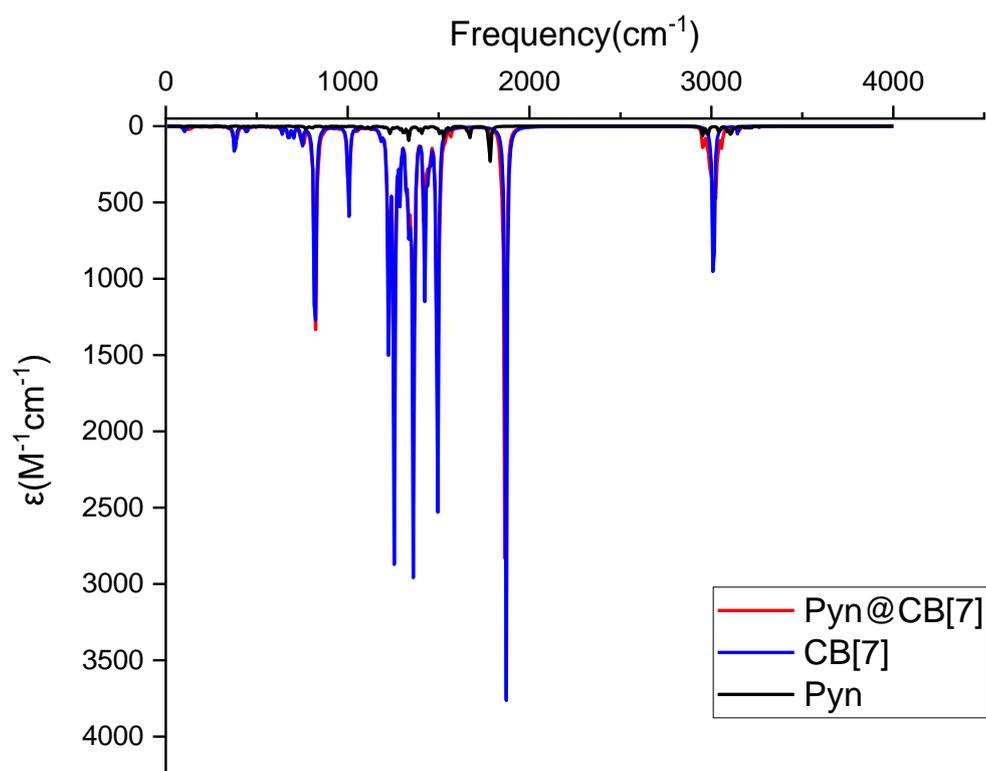
(a)



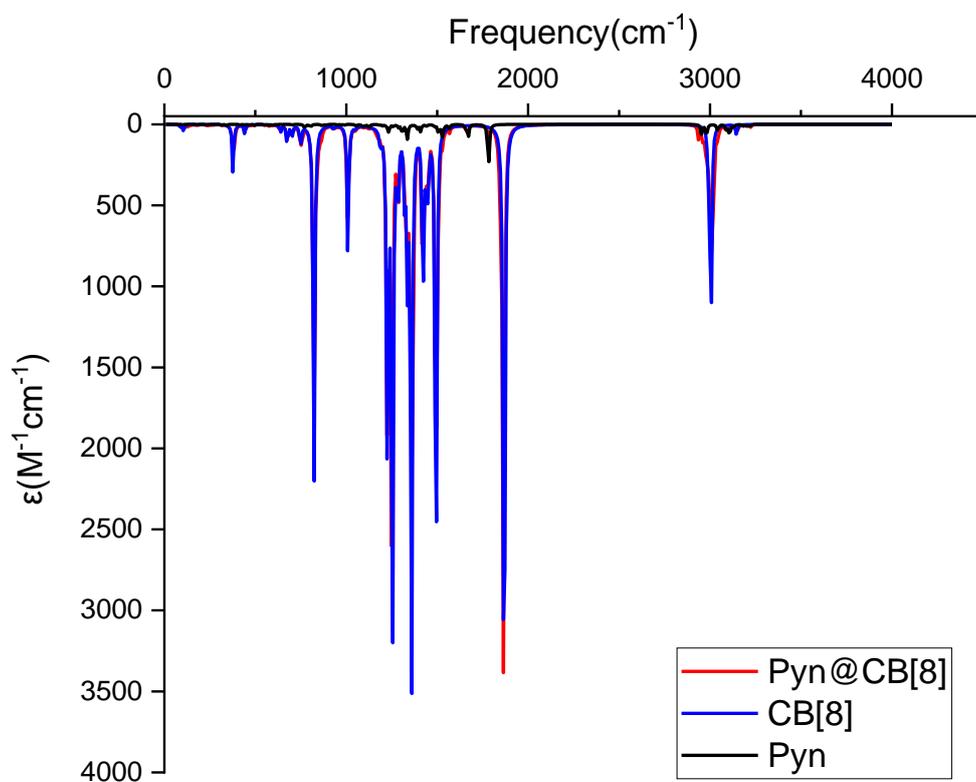
(b)

La Figure IV. 17. Les déplacements chimique (δ_H) pour lePyn dans le complexe (a) Pyn@CB[7] et dans le complexe (b) Pyn@CB[8] du ^1H RMN en fonction de l'énergie de la liaison hydrogène (E_{HB}).

D'un autre côté, il convient de noter que les changements structuraux accompagnant l'encapsulation de l'invité dans les deux hôtes se reflètent dans les fréquences de vibration normales de leurs spectres infrarouges [45, 54-56]. **La Figure IV. 18** présente les spectres infrarouges des complexes (a) Pyn@CB[7] et (b) Pyn@CB[8]. Les complexes Pyn@CB[7] et Pyn@CB[8] sont représentés en noir tandis que les hôtes libres et l'invité sont représentés respectivement en bleu et en rouge.



(a)



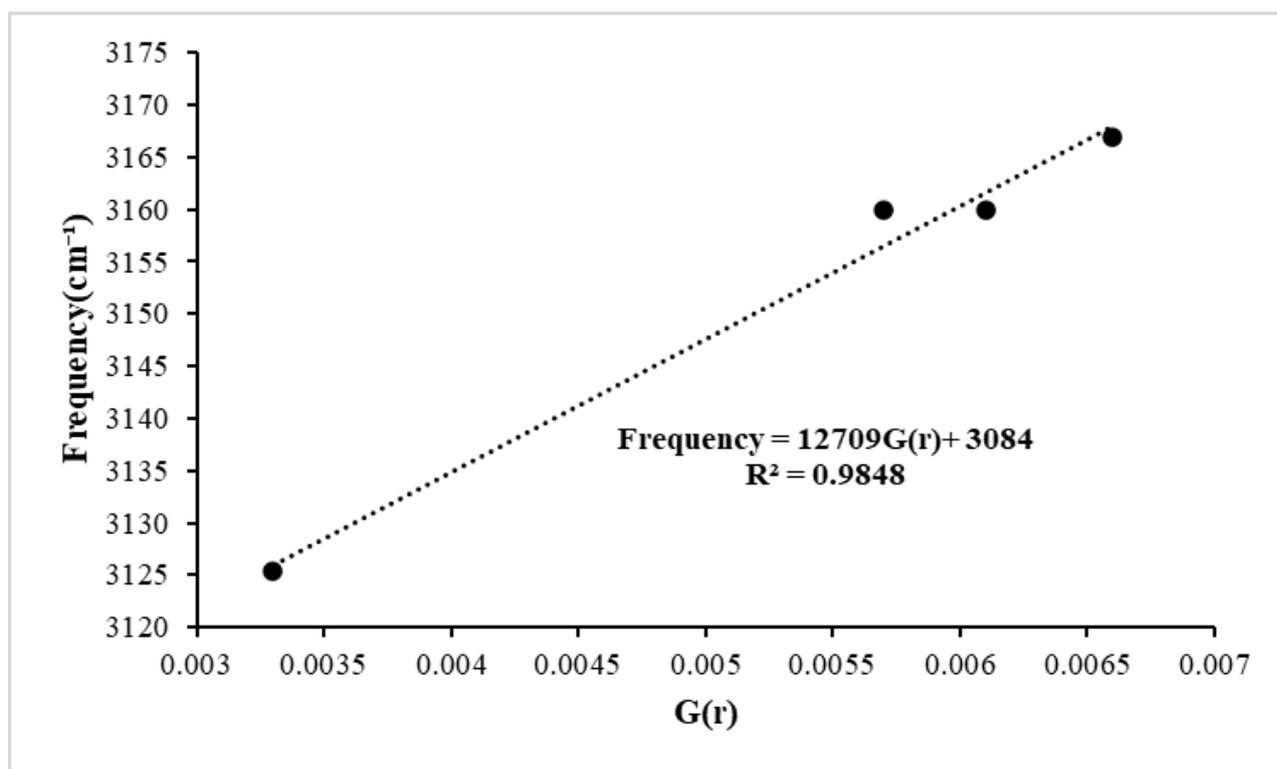
(b)

Figure IV. 18. Les spectres IR des molécules hôtes, invitée isolés et les complexes d'inclusion ((a) Pyn@CB [7] et (b) Pyn@CB [8]).

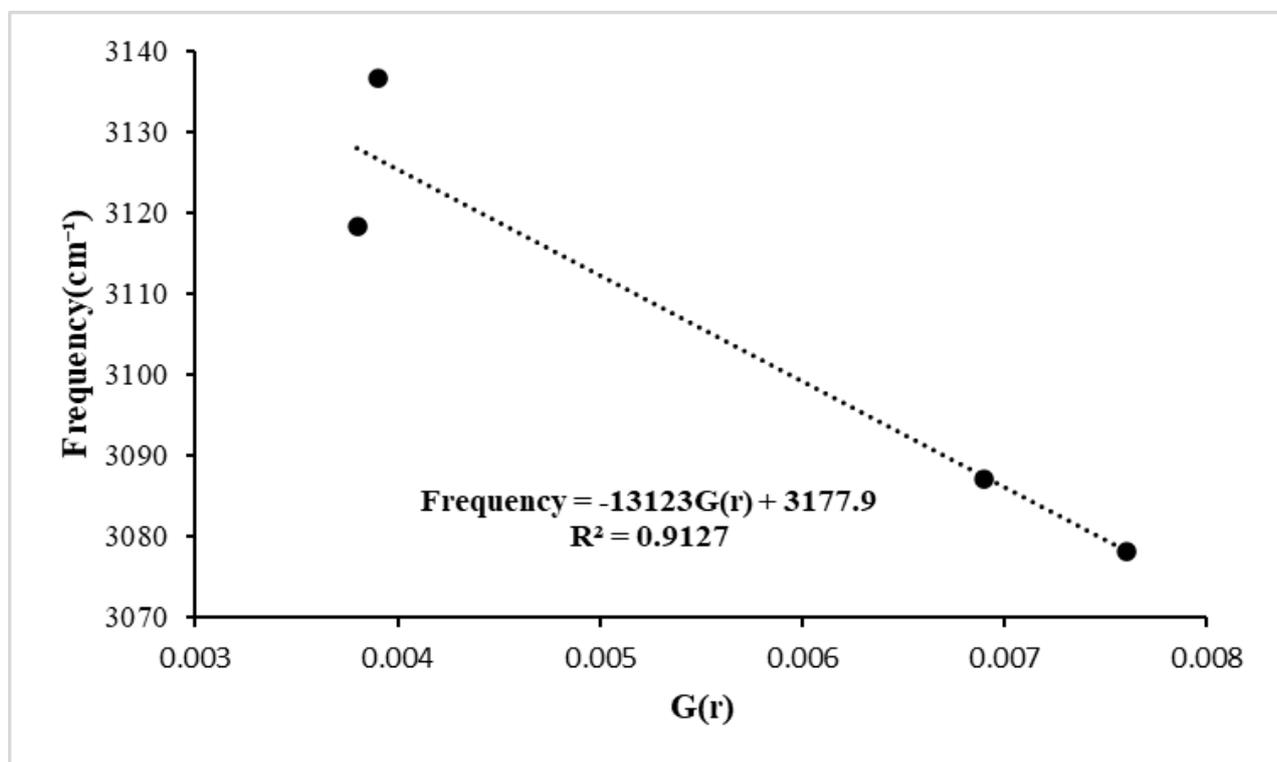
Tableau IV.12. Les fréquences vibrationnelles sélectionnées (cm^{-1}) (ν) de Pyn, CB[7], CB[8] et les complexes Pyn@CB[7] et Pyn@CB[8].

Assignment	Pyn	CB[7]	CB[8]	Pyn@CB[7]	Pyn@CB[8]
ν (C=O)(hôte)	1777,18	-	-	1781,12	1780,61
ν (C=O)(invité)	-	1874,28	1871,41	1872,63	1870,93
ν (C-H)(phynil ring)	3218,45	-	-	3260,15	3223,02
ν (C-N)	1330,76	-	-	1338,83	1332,61
ν (CH)	-	3011,25	3004,40	3002,78	3002,65
ν C-N-C (host)	-	1360,35	1356,59	1350,49	1320,53
ν (CH ₂)	-	3141,91	3144,21	3142,71	3140,64
ν (C=C)	1665,86	-	-	1666,08	1662,89

Dans le **Tableau IV.12**, les fréquences vibrationnelles des deux complexes Pyn@CB[7] et Pyn@CB[8] sont comparées à celles de l'invité Pyn et des hôtes (CB[7], CB[8]) isolé. À partir du Tableau IV.12, on peut voir que, (i) les spectres vibrationnels calculés du Pyn isolé (vibrations d'étirement aromatiques C-H) montrent une bande intense proche de 3218,45 cm^{-1} , qui passe à 3260,15 et 3223,02 cm^{-1} suite à son encapsulation respectivement au sein de CB[7] et CB[8]. (ii) l'étirement intense C-H aux 3011,25 et 3004,40 cm^{-1} respectivement des CB [7] et CB[8] isolés se déplacent vers le nombre d'onde inférieur 3002,78 et 3002,65 cm^{-1} respectivement pour les complexes d'inclusion Pyn@CB[7] et Pyn@CB[8]. (iii) la vibration attribuée à C-N, C=O et C=C de l'invité passe au nombre d'onde le plus élevé après complexation avec les deux hôtes. Récemment Verma, P. et al. [57] ont démontré que $G(r)$ peut être utilisé pour estimer la force des liaisons hydrogène intermoléculaires et en outre, la corrélation linéaire avec le décalage de fréquence de l'étirement. La densité d'énergie cinétique calculée $G(r)$ a été tracée en fonction du décalage de fréquence sur la Figure IV. 19. Le tracé révèle une excellente corrélation linéaire.



(a)



(b)

Figure IV. 19. La fréquence (en cm^{-1}) de la vibration d'étirement CH...O en fonction de la densité d'énergie cinétique $G(r)$ (en au) des complexes d'inclusion (a) Pyn@CB[7] et (b) Pyn@CB[8].

Références

- [1] Koner, A.L., Ghosh, I., Saleh, N., Nau, W.M., Supramolecular encapsulation of benzimidazole-derived drugs by cucurbit[7]uril, *Can. J. Chem.* 89 (2011) 139–147.
- [2] Ghosh, I., Nau, W.M., The strategic use of supramolecular pK_a shifts to enhance the bioavailability of drugs. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 64 (2012) 764–783.
- [3] Liu, Q., Tang, Q., Xi, Y.Y., Huang, Y., Xiao, X., Tao, Z. G., Wei, Host-guest interactions of thiabendazole with normal and modified cucurbituril: ¹H NMR, phase solubility and antifungal activity studies. *Supramol. Chem.* 27 (2015) 386–392.
- [4] Bassam, S.E., Benhamou, N., Carisse, O., The role of melanin in the antagonistic interaction between the apple scab pathogen *Venturia inaequalis* and *Microsphaeropsis ochracea*, *Can. J. Microbiol.* 48 (2002) 349–358.
- [5] Mahdavi, Z., Samiee, S., Theoretical investigation of inclusion complex formation of gold (III) - dimethyldithiocarbamate anticancer agents with cucurbit[n=5,6]urils. *Arab. J. Chem.* 7 (2014) 425–435.
- [6] M.S. Bali, D.P. Buck, A.J. Coe, A.I. Day, J.G. Collins, Cucurbituril binding of trans[{PtCl(NH₃)₂]₂(μ-NH₂(CH₂)₈NH₂)]²⁺ and the effect on the reaction with cysteine. *Dalton. Trans.* 45 (2006) 5337–5344.
- [7] Fan, Y., Gao, R., Jiang, Y., Bian, B., Tao, Z., Wei, G., Xiao, X., Interaction of pesticide pyroquilon with two different cucurbit[n]uril. *J. Incl. Phenom. Macro.* 95 (2019) 207–213.
- [8] Pérez-Jordá, J., Becke, A.D., A density-functional study of van der Waals forces: rare gas diatomics. *Chem. Phys. Lett.* 233 (1995) 134–137.
- [9] Pérez-Jordá, J.M., San-Fabián, E., Pérez-Jiménez, A.J., Density-functional study of vander Waals forces on rare-gas diatomics: Hartree–Fock exchange. *J. Chem. Phys.* 110 (1999) 1916–1920.
- [10] Grimme, S., Accurate description of van der Waals complexes by density functional theory including empirical corrections, *J. Comput. Chem.* 25 (2004) 1463–1473.
- [11] Grimme, S., Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long range dispersion correction. *J. Comput. Chem.* 27 (2006) 1787–1799.
- [12] Grimme, S., Antony, J., Ehrlich, S., Krieg, H., A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *J. Chem. Phys.* 132 (2010) 154104.
- [13] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K.

Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, revision D.01, Gaussian, Inc, Wallingford (2013).

[14] Hyperchem, Hypercube, Inc., USA, Hyperchem, Release 7.51 for Windows 2002, Hypercube. Inc (2002).

[15] Becke, A.D., Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic Behavior. *Phy. Rev. A.* 38 (1988) 3098–3100.

[16] Zhao, Y., Truhlar, D. G., The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing off our M06-class functionals and 12 other functionals. *Theor. Chem. Accounts.* 120 (2007) 215–241.

[17] Boys, S. F., Bernardi, F., The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies: Some procedures with reduced errors. *Mol. Phys.* 19 (1970) 553–566.

[18] van Duijneveldt, F.B., van Duijneveldt-van de Rijdt, J.G.C.M., van Lenthe, J.H., State of the art in counterpoise theory. *Chem. Rev.* 94 (1994) 1873–1885.

[19] González, J., Banos, I., León, I., Contreras-Garcia, J., Cocinero, E.J., Lesarri, A., Fernández, J.A. and Millan, J., Unravelling protein-DNA interactions at molecular level: a DFT and NCI study. *J. Chem. Theory Comput.* 12 (2016) 523–534.

[20] Lu, T. F., Chen, Multiwfn: a multifunctional wave function analyzer. *J. Comput. Chem.* 33 (2011) 580–592.

[21] Humphrey, W., Dalke, A., Schulten, K., VMD: visual molecular dynamics. *J. Mol. Graph.* 14 (1996) 33–38.

[22] Bader, R. F., Atoms in molecules. *Acc. Chem. Res.* 18 (1985) 9–15.

[23] E.J. Baerends, T. Ziegler, A.J. Atkins, J. Autschbach, O. Baseggio, D. Bashford, A. Bérces, F.M. Bickelhaupt, C. Bo, P.M. Boerrigter, L. Cavallo, C. Daul, D.P. Chong, D.V. Chulhai, L. Deng, R.M. Dickson, J.M. Dieterich, D.E. Ellis, M. van Faassen, L. Fan, T.H. Fischer, C. Fonseca Guerra, M. Franchini, A. Ghysels, A. Giammona, S.J.A. van Gisbergen, A. Goetz, A.W. Götz, J.A. Groeneveld, O.V. Gritsenko, M. Grüning, S. Gusarov, F.E. Harris, P. van den Hoek,

Z. Hu, C.R. Jacob, H. Jacobsen, L. Jensen, L. Joubert, J.W. Kaminski, G. van Kessel, C. König, F. Kootstra, A. Kovalenko, M.V. Krykunov, E. van Lenthe, D.A. McCormack, A. Michalak, M. Mitoraj, S.M. Morton, J. Neugebauer, V.P. Nicu, L. Noodleman, V.P. Osinga, S. Patchkovskii, M. Pavanello, C.A. Peeples, P.H.T. Philipsen, D. Post, C.C. Pye, H. Ramanantoanina, P. Ramos, W. Ravenek, J.I. Rodríguez, P. Ros, R. Rüger, P.R.T. Schipper, D. Schlüns, H. van Schoot, G. Schreckenbach, J.S. Seldenthuis, M. Seth, J.G. Snijders, M. Solà, M. Stener, M. Swart, D. Swerhone, V. Tognetti, G. Te Velde, P. Vernooijs, L. Versluis, L. Visscher, O. Visser, F. Wang, T.A. Wesolowski, E.M. van Wezenbeek, G. Wiesenekker, S.K. Wolff, T.K. Woo, A.L. Yakovlev (Eds.), *SCM, Theoretical Chemistry*, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands (2017).

[24] De Sousa, S.M.R., Guimarães, L., Ferrari, J.L., De Almeida, W.B., Nascimento Jr, C.S., A DFT investigation on the host/guest inclusion process of prilocaine into β -cyclodextrin. *Chem. Phys. Lett.* 652 (2016) 123–129.

[25] Mehranfar, A., Izadyar, M., Shamkhali A.N., Theoretical study on alkaloid encapsulating via monohydroxy-cucurbit [n] uril (n=8, 10)/graphene oxide composite. *J. Mol. Liq.* 288 (2019) 111085.

[26] Ziegler, T., Rauk, A., On the calculation of bonding energies by the Hartree-Fock Slater method. *Theor. Chim. Acta* 45 (1977) 1–10.

[27] Venkataramanan, N.S., Suvitha, A., Kawazoe, Y., Unraveling the binding nature of hexane with quinone functionalized pillar[5]quinone: a computational study. *J. Incl. Phenom. Macro.* 95 (2019) 307–319.

[28] Ramalingam, S., Periandy, S., Karabacak, M., Karthikeyan, N., Spectroscopic (FT-IR/FT Raman) and computational (HF/DFT) investigation and HOMO/LUMO/MEP analysis on 2-amino-4-chlorophenol, *Spectro. chim. Acta. A.* 104 (2013) 337–351.

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

[30] Asiri, A.M., Karabacak, M., Kurt, M., Alamry, K.A., Synthesis, molecular conformation, vibrational and electronic transition, isometric chemical shift, polarizability and perpolarizability analysis of 3-(4-Methoxy-phenyl)-2-(4-nitro-phenyl)-acrylonitrile: a combined experimental and theoretical analysis. *Spectrochim. Acta A* 82(2011) 444–455.

[31] Safia, H., Ismahan, L., Abdelkrim, G., Mouna, C., Leila, N., Fatiha, M., Density functional theories study of the interactions between host β -cyclodextrin and guest 8-anilinonaphthalene-1-sulfonate: molecular structure, HOMO, LUMO, NBO, QTAIM and NMR analyses. *J. Mol. Liq.* 280 (2019) 218–229.

- [32] Ismahan, L., Leila, N., Fatiha, M., Abdelkrim, G., Mouna, C., Nada, B., Brahim, H., Computational study of inclusion complex of l-glutamine/beta-cyclodextrin: electronic and intermolecular interactions investigations. *J. Mol. Struct.* 1206 (2020) 127740.
- [33] Nora, M., Ismahan, L., Abdelkrim, G., Mouna, C., Leila, N., Fatiha, M., Boulaha, N., Brahim, H., Interactions in inclusion complex of β -cyclodextrin / l-Methionine: DFT computational studies. *J. Incl. Phenom. Macro.* 96 (2020) 43–54.
- [34] Venkataramanan, N.S., Suvitha, A., Kawazoe, Y., Unravelling the nature of binding of cubane and substituted cubanes within cucurbiturils: a DFT and NCI study. *J. Mol. Liq.* 260 (2018) 18–29.
- [35] Padmanabhan, J., Parthasarathi, R., Subramanian, V., Chattaraj, P.K, Electrophilicity based charge transfer descriptor. *J. Phys. Chem. A* 111 (2007) 1358–1361.
- [36] Morell, C., Grand, A., Toro-Labbé, A., New dual descriptor for chemical reactivity. *J. Phys. Chem. A* 109 (2005) 205–212.
- [37] Lande, D.N., Shewale, M.N., Gejji, S.P., Host–guest interactions accompanying the encapsulation of 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane within endo-functionalized macrocycles. *J. Phys. Chem. A* 121 (2017) 3792–3802.
- [38] Rao, S.S., Gejji, S.P., CO₂ absorption using fluorine functionalized ionic liquids: interplay of hydrogen and σ -hole interactions. *J. Phys. Chem. A* 120 (2016) 1243–1260.
- [39] Sahu, D., Jana, K., Ganguly, B., The role of non-covalent interaction for the adsorption of CO₂ and hydrocarbons with per-hydroxylated pillar[6]arene: a computational study. *New. J. Chem.* 41 (2017) 12044–12051.
- [40] Zahedi, E., Shaabani, S., Shiroudi, A., Following the molecular mechanism of decarbonylation of unsaturated cyclic ketones using bonding evolution theory coupled with NCI analysis. *J. Phys. Chem. A* 121 (2017) 8504–8517.
- [41] Bader, R. F. W., *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford (1990).
- [42] Matta, C.F., Boyd, R.J., *The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design*. Wiley, Weinheim (2007).
- [43] Kumar, P. S. V., Vendra, V. R., Subramanian, V., Bader’s theory of atoms in molecules (AIM) and its applications to chemical bonding. *J. Chem. Sci.* 10 (2016) 1527–1536.
- [44] Rozas, I., Alkorta, I., Elguero, J., The behaviour of ylides containing N, O, and C atoms, as hydrogen bond acceptors. *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 11154–11161.

- [45] Verma, P.L., Gejji, S.P., Electronic structure, spectral characteristics and physicochemical properties of linear, branched and cyclic alkyl group substituted 1-alkyl-3-butylimidazolium cation base dicationic ionic liquids. *J. Mol. Liq.* 251 (2018) 394–406.
- [46] Verma, P.L., Gejji, S.P., Modeling protic dicationic ionic liquids based on quaternary ammonium, imidazolium or pyrrolidinium cations and bis (trifluoromethanesulfonyl) imide anion: Structure and spectral characteristics. *J. Mol. Graph. Model.* 85 (2018) 304–315.
- [47] Grabowski, S. J., Sokalski, W. A., Leszczynski, J., Wide spectrum of H-H interactions: van der Waals contacts, dihydrogen bonds and covalency. *Chem. Phys.* 337 (2007)68–76
- [48] Espinosa, E., Molins, E., Lecomte, C., Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities. *Chem. Phys. Lett.* 285 (1998) 170–173.
- [49] Singh, P., Verma, P.L., Gejji, S.P., A computational study on structure and bonding in ion pairs accompanying pyrrolidinium and piperidinium based ionic liquids. *J. Mol. Liq.* 234 (2017) 227–239.
- [50] Bouhadiba, A., Belhocine, Y., Rahim, M., Djilani, I., Nouar, L., Khatmi, D.E., Host-guest interaction between tyrosine and β -cyclodextrin: molecular modeling and nuclear studies. *J. Mol. Liq.* 233 (2017) 358–363.
- [51] Schreckenbach, G., Ziegler, T., Calculation of NMR shielding tensors using gauge-including atomic orbitals and modern density functional theory. *J. Phys. Chem.* 99(1995) 606–611.
- [52] Pulay, P., Hinton, J.F., Shielding Theory: GIAO Method. *eMag. Res* (2007).
- [53] Verma, P.L., Gejji, S.P., Electronic structure and spectral characteristics of alkyl substituted imidazolium based dication- X_2 ($X=Br, BF_4, PF_6$ and CF_3SO_3) complexes from theory. *J. Mol. Liq.* 293 (2019), 111548.
- [54] Verma, P.L., Bartolotti, L.J., Gejji, S.P., Probing molecular interactions in functionalized Asymmetric quaternary ammonium-based dicationic ionic liquids. *J. Phys. Chem. A*120 (2016) 7732–7744.
- [55] Verma, P.L., Rao, S.S., Gejji, S.P., Probing molecular interactions underlying imidazolium and pyridinium based ionic liquids. *J. Mol. Liq.* 212 (2015) 885–899.
- [56] Lane, J.R., Schrøder, S.D., Saunders, G.C., Kjaergaard, H.G., Intramolecular hydrogen bonding in substituted amino alcohols. *J. Phys. Chem. A* 120 (2016) 6371–6378.
- [57] Verma, P.L., Gejji, S.P., Unveiling noncovalent interactions in imidazolium, pyrrolidinium, or quaternary ammonium cation and acetate anion based protic ionic liquids: structure and spectral characteristics. *J. Phys. Chem. A* 122 (2018)6225–6235.



CONCLUSION GENERALE



Conclusion

Dans ce travail, les méthodes DFT et DFT-D3 au niveau des fonctionnelles B3LYP et M06-2X avec la base 6-31G (d) en phase gazeuse et en phase aqueuse ont été utilisées pour étudier les complexes d'inclusion de Pyroquilone avec les deux cucurbites CB [7] et CB [8]. Les résultats ont révélé que :

- Les énergies de complexation et d'interaction ont montré que les complexes d'inclusion Pyn@CB[7] et Pyn@CB[8] sont stables et la molécule Pyn est totalement encapsulée dans les deux cavités des deux hôtes. De plus, nous avons pu remarquer que la stabilité de ces complexes est régie par la présence d'un nombre considérable de liaisons hydrogènes intermoléculaires dans les structures.

-L'analyse des énergies de complexation et d'interaction ont montré que les résultats obtenus avec les fonctionnelles B3LYP-D3 et M06-2X-D3 présentent une stabilité élevée de ces deux complexes.

-Les valeurs les plus importantes de $\Delta E_{\text{complexation}}$ et $\Delta E_{\text{interaction}}$ dans les phases gazeuse et aqueuse sont obtenues avec la fonctionnelle B3LYP-D3/6-31G(d). La fonctionnelle B3LYP-D3 est la mieux adaptée pour étudier nos systèmes.

- La formation de complexes d'inclusion s'accompagne d'une déformation des molécules hôtes et invitée.

- Les réactions de complexation de la molécule Pyn avec CB[7] et CB[8] sont des processus exothermiques (justifiés par les valeurs négatives de ΔH°). De plus Le caractère négatif de l'énergie de Gibbs (ΔG°) pour les deux complexes a confirmé que les processus d'encapsulation sont spontanés (thermodynamiquement favorables).

- Les résultats de l'EDA révèlent que l'énergie électrostatique ΔE_{elstat} est prédominante dans les deux complexes.

- Le transfert de densité électronique entre les hôtes et la molécule invitée est confirmé par la méthode TD-DFT.

-Les valeurs négatives de l'ECT ont indiqué que le transfert de charge lors de la complexation se produit, dans les deux complexes de CB [7] (et CB [8]) vers l'invité à dans les phases gazeuse et aqueuse.

-L'analyse NCI a confirmé la présence de liaisons H, des interactions de Van der Waals et de répulsion stérique lors de la formation des deux complexex d'inclusion.

-les résultats de calculs QTAIM, ont montré que toutes les valeurs de $\nabla^2\rho(r)$ et $H(r)$ sont positives, indiquant que les liaisons hydrogène sont fortes et sont de nature non covalente.

-En fin, les déplacements chimiques RMN ^1H calculés sont bon accord avec les données expérimentales.



ANNEXE

Article





Investigation of intermolecular interactions in inclusion complexes of pyroquilon with cucurbit[*n*]urils ($n = 7,8$) using DFT-D3 correction dispersion

Djellala Imane ^a, Nouar Leila ^{a,*}, Madi Fatiha ^a, Guendouzi Abdelkrim ^{b,c}, Cheriet Mouna ^a, Laffi Ismahan ^a, Bouhadiba Abdelazize ^d, Houari Brahim ^b

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

^b Laboratory of Chemistry, Synthesis, properties and applications, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, University of Saïda, Algeria

^c Laboratory of Applied Thermodynamics and Modeling Molecular, University Abu Bekr Belkaïd of Tlemcen, Algeria

^d Laboratory of Computational Chemistry and Nanostructures, University of Skikda, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 February 2020

Received in revised form 22 April 2020

Accepted 24 April 2020

Available online 27 April 2020

Keywords:

Complex

DFT-D3

EDA

NCI

Fukui functions

QTAIM

¹H NMR

ABSTRACT

In this work, the host-guest inclusion complexes of pyroquilon (Pyn) with two cucurbit[*n*]urils (CB[7] and CB[8]) were investigated by the density functional theory including dispersion correction (DFT-D3) method using the following functional, B3LYP and M06-2X with the split valence double zeta 6-31G(d) basis set in both gas and aqueous phases. The geometries of these complexes were optimized and the results were analyzed and compared. To provide insights into the contributions of different components of interaction energy of studied complexes, we used the energy decomposition analysis (EDA) which provides quantitative interpretation of chemical bonds. HOMO and LUMO energies, the global chemical reactivity descriptors and Fukui function were computed. The absorption spectra of the complexes have been calculated using TD-DFT method. Molecular electrostatic potential was calculated to predict the reactive sites for electrophilic and nucleophilic attack. The study of the type of the interaction between the pyroquilon molecule and the two hosts is better explained using the non-covalent interaction-reduced density gradient (NCI-RDG). AIM analyses demonstrate the establishment of conventional H-bond interaction. The ¹H nuclear magnetic resonance (¹H NMR) chemical shift of the complexes was studied using the Gauge-Including Atomic Orbital (GIAO) method and compared with experimental data. It has been shown that hydrogen bond energies from the QTAIM theory correlate well with the ¹H NMR chemical shifts calculated.

© 2020 Published by Elsevier B.V.

1. Introduction

Pesticides are used to control weeds, insects and plant diseases, but the vast majority is actually lost due to their degradation, photolysis, evaporation and surface runoff. Inclusion complex is one of many strategies for preventing pesticide degradation using cucurbit[*n*]urils. The formulation of the complexes of pesticides with CB[*n*] can markedly increase their water solubility, stability, bioavailability and bioactivity [1–3].

Pyroquilon (Pyn) (Fig. 1), 4,5-dihydro-1H-pyrrolo(3,2,1-ij)quinolin-6(2H)-one, is one of the strongest systemic fungicides that inhibits the biosynthetic pathway of DHN melanin in *P. oryzae* and *V. dahliae* [4]. Pyn can be included as a guest molecule in an appropriate

CB[*n*] host. Hence, Pyn can be used as a representative pesticide to investigate the effect of CB[*n*] on pesticide degradation.

Cucurbit[*n*]urils (CB[*n*]), a family of pumpkin-like molecular containers, are cyclic methylene-bridged glycoluril oligomers with two portals lined by ureido carbonyl groups (Fig. 1) that provide entry to their hydrophobic cavity [5]. CB[*n*]urils can encapsulate a variety of molecules within their hydrophobic cavity, with the binding potentially further stabilized by favorable electrostatic and hydrogen bonding interactions with the carbonyl rimmed portals [6].

Inclusion complexes of Pyroquilon into CB[7] and CB[8] was studied experimentally and the results revealed that the formation of 1:1 Molecular ratio complexes was confirmed [7].

Intermolecular interaction between host and guest is crucial driven force to form inclusion complex. However, the standard approximations to the exchange-correlation functional of DFT cannot describe the dispersion interaction correctly, especially not at large distances [8,9]. The density functional theory including dispersion correction such

* Corresponding author.

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

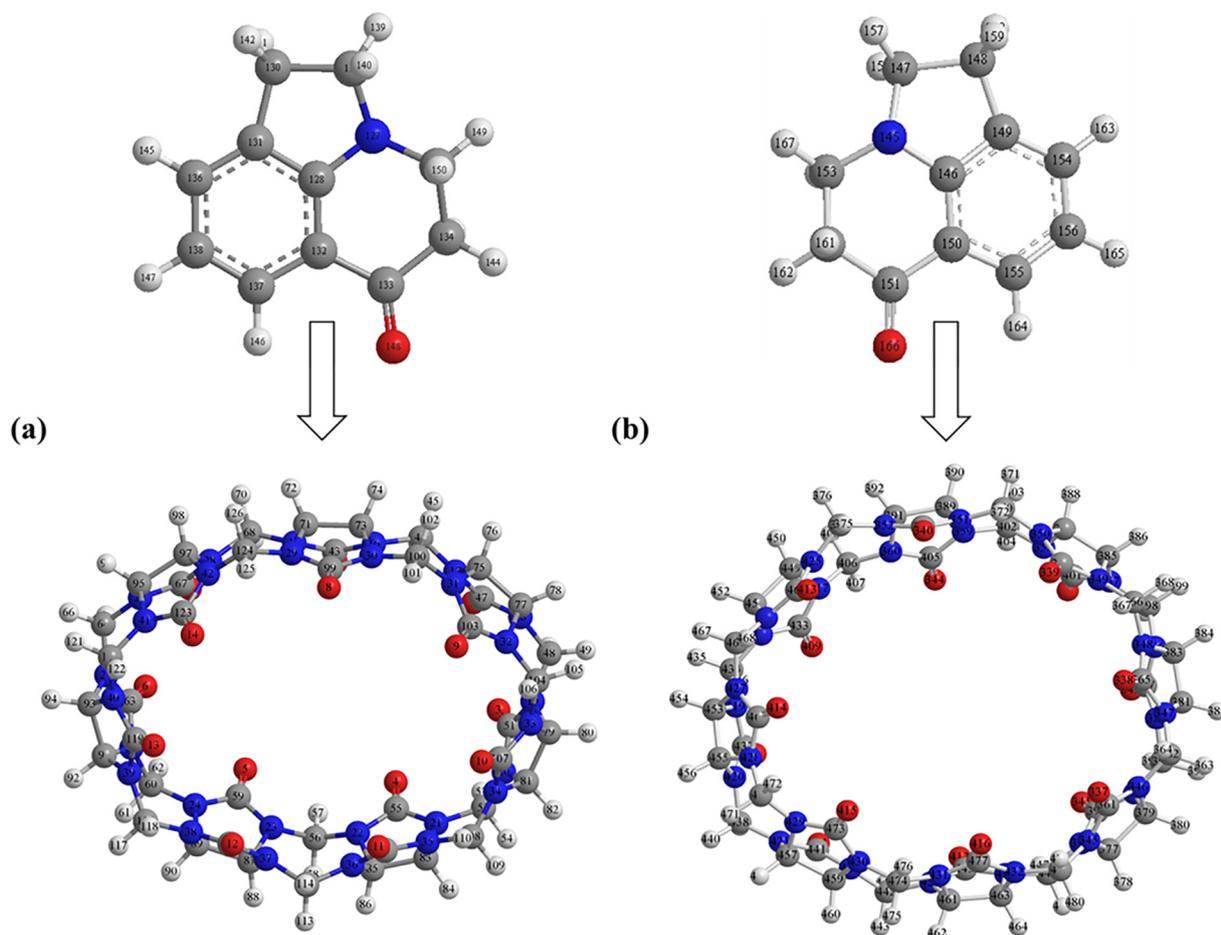


Fig. 1. Optimized structures of (a) Pyn@CB[7] complex and (b) Pyn@CB[8] complex at B3LYP-D3/6-31G(d) method.

DFT-D1 [10], DFT-D2 [11], and DFT-D3 [12] approaches have been generally used in recent years, which describe the dispersion energy as an addition of a pairwise interaction energy correction term (C_6R^{-6}).

In the present work, the density functional theory including dispersion correction (DFT-D3) method was utilized to study the inclusion complexes of Pyn with CB[7] and CB[8] in gas and in aqueous phases with the aim of determining the nature of interaction between host-guest. The electronic properties such as highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) energies, Fukui function, electronic transitions in the UV-Visible spectral region were calculated by time dependent TD-DFT

method and molecular electrostatic potential (MEP) analysis were determined.

On the other hand, atoms-in-molecules (AIM) analysis, energy decomposition analysis (EDA) and the non-covalent interactions (NCI) were calculated in order to identify the nature of interaction between hosts and guest.

2. Computational details

All the density functional theory calculations were carried out using the Gaussian 09 program package [13]. The initial structures of Pyn, CB

Table 1
Complexation, interaction and strain energies in kcal/mol of the two inclusion complexes in gas and in aqueous phases at B3LYP-D3/6-31G(d) (B3LYP/6-31G(d)) * and M06-2X-D3/6-31G(d) (M06-2X/6-31G(d)) * methods.

Methods	B3LYP-D3/6-31G(d) (B3LYP/6-31G(d))*		M06-2X-D3/6-31G(d) (M06-2X/6-31G(d))*	
	Pyn@CB[7]	Pyn@CB[8]	Pyn@CB[7]	Pyn@CB[8]
In gas phase				
$\Delta E_{\text{complexation}}$	-27.59(-3.98)*	-23.59(-3.18)*	-22.71(-16.79)*	-20.22(-13.37)*
$\Delta E_{\text{interaction}}$	-33.13(-5.09)	-25.53(-1.64)	-29.21(-22.35)	-23.46(-16.73)
$E_{\text{Strain(CB[n])}}$	5.21(4.27)	1.37(1.03)	5.94(5.15)	1.53(1.50)
$E_{\text{Strain(Pyn)}}$	0.33(0.24)	0.57(0.10)	0.56(0.39)	1.71(1.62)
In aqueous phase				
$\Delta E_{\text{Complexation}}$	-39.47(-12.54)	-35.31(-8.28)	-31.78(-23.25)	-28.41(-21.38)
$\Delta E_{\text{interaction}}$	-45.16(-32.21)	-36.48(-19.62)	-36.99(-28.43)	-30.54(-23.53)
$E_{\text{Strain(CB[n])}}$	4.17(5.07)	0.85(0.49)	4.91(4.90)	1.64(1.59)
$E_{\text{Strain(Pyn)}}$	0.23(0.53)	0.31(0.04)	0.30(0.27)	0.48(0.45)

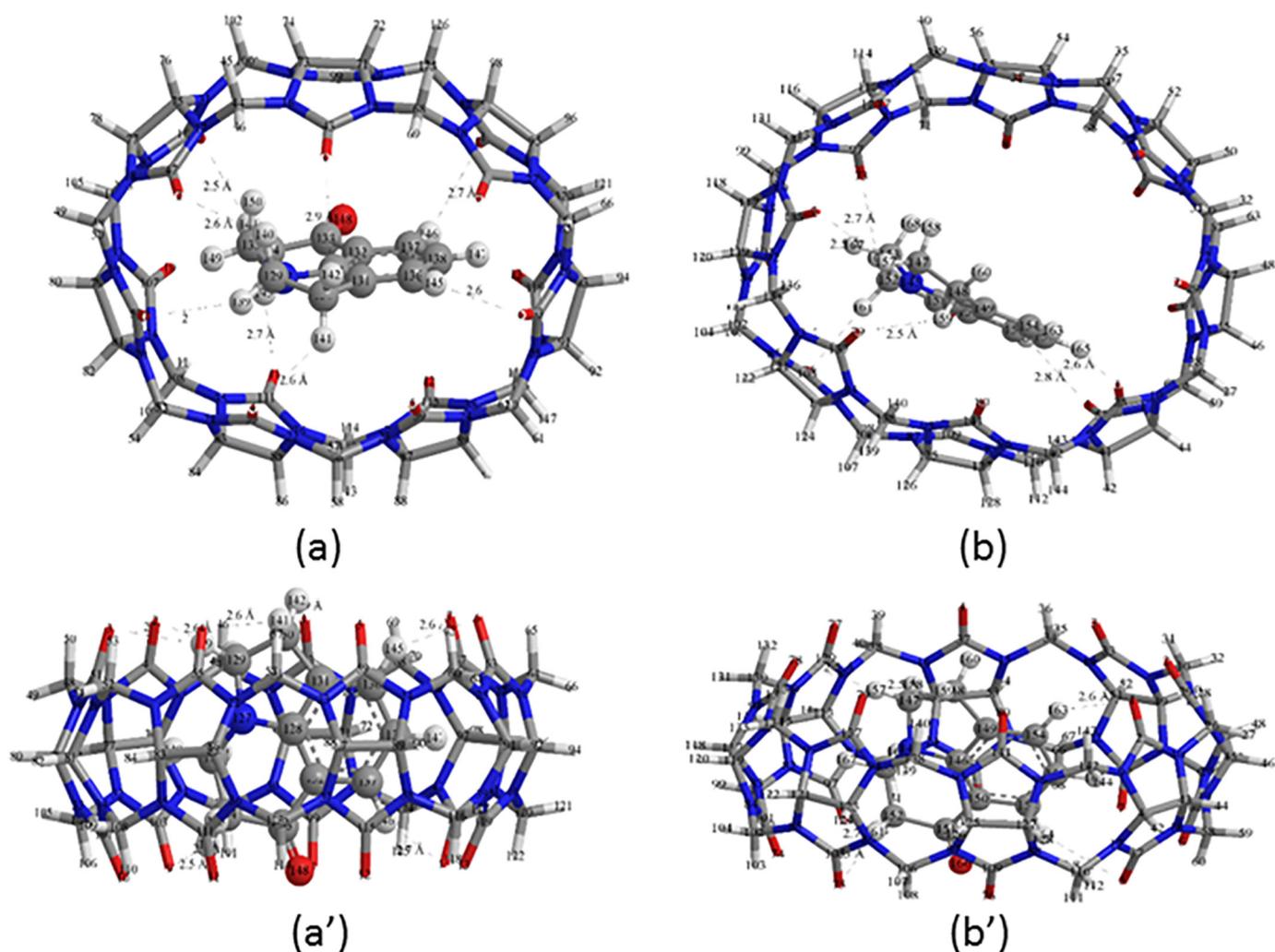


Fig. 2. Geometrical structures optimized by B3LYP-D3/6-31G(d) and M06-2X-D3/6-31G(d) methods of the two complexes (a, b, a', b') Pyn@CB[7] and (c, d, c', d') Pyn@CB[8] in gas phase. Top (a, b, c, d) and side (a', b', c', d') views respectively.

[7] and CB[8] were constructed using Hyperchem 7.5 molecular modeling package [14]. The structural optimization was carried without any symmetry constraints using the hybrid B3LYP [15] and hybrid M06-2X functional [16], composed of 54% HF exchange. Long range effects were treated using Grimme's D3 dispersion correction [12]. The 6-31G (d) basis set was used. The solvent effects in water ($\epsilon = 78.5$) were evaluated by conductor polarizable continuum model (CPCM). Harmonic vibrational frequencies are computed on the minimum energy

Table 2

EDA energies in kcal/mol of two inclusion complexes in gas and in aqueous phases calculated by B3LYP-D3/6-31G(d), M06-2X-D3/6-31G(d) methods.

Methods	B3LYP-D3/6-31G(d)		M06-2X-D3/6-31G(d)	
	Pyn@CB[7]	Pyn@CB[8]	Pyn@CB[7]	Pyn@CB[8]
In gas phase				
ΔE_{elstat}	-23,874.68	-26,810.58	-24,152.55	-27,138.20
ΔE_{disp}	-191.98	-196.17	-198.18	-203.13
ΔE_{pauli}	6638.67	7439.34	6725.34	7544.15
ΔE_{orbt}	-4402.44	-4947.50	-4413.56	-4957.83
Total Bonding Energy	-21,830.43	-24,514.91	-22,038.95	-24,755.01
In aqueous phase				
ΔE_{elstat}	-23,815.17	-26,751.40	-24,089.08	-27,064.04
ΔE_{disp}	-191.63	-198.29	-194.13	-202.05
ΔE_{pauli}	6633.19	7436.78	6713.62	7531.17
ΔE_{orbt}	-4405.66	-4950.39	-4416.82	-4962.42
Total bonding energy	-21,779.27	-24,463.30	-21,986.41	-24,697.34

geometries to verify them to be at the minimum on the potential surface. Subsequently thermodynamic parameters viz., enthalpy (ΔH°) or free energy (ΔG°) of the inclusion complexes were computed using the partition functions derived from vibrational frequency computations. Basis set superposition errors (BSSE) were also considered in the calculated energies via the counterpoise correction method [17,18].

The complexes are formed by introducing Pyn in CB[7] (or in CB[8]) cavity, no parameters were fixed. So the guest molecule was free to move in the cavity of the host (CB[7] or CB[8]) during the whole optimization process by B3LYP, M06-2X, B3LYP-D3 and M06-2X-D3. Therefore, conformational of the host as well as of the guest molecules were explicitly allowed. Two complexes were generated, the first Pyn@CB[7] complex, and the second Pyn@CB[8] complex (Fig. 1).

The energies are obtained by the following equations:

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

$$\Delta E_{\text{interaction}} = E_{\text{complex}} - (E_{\text{host}}^{\text{SP}} + E_{\text{guest}}^{\text{SP}}) \quad (2)$$

$$\Delta E_{\text{strain}} = E_{\text{component}}^{\text{OP SP}} - E_{\text{component}}^{\text{OP}} \quad (3)$$

The concept of non-covalent interaction (NCI), reduced density gradient (RDG) method as NCI-RDG analysis was carried out [19] using the Multiwfn program [20] and visualized from through the visual molecular dynamics (VMD) package [21]. The quantum theory of atoms in

molecules (QTAIM) approach [22] and energy decomposition analysis (EDA) were calculated and analyzed in order to elucidate further the nature the host-guest interactions. The energy decomposition analysis (EDA) and atoms in molecules (AIM) are carried out using ADF program package [23].

3. Results and discussion

3.1. Energies and geometries

The calculated complexation, interaction and strain energies in gas and in aqueous phases for the two complexes Pyn@CB[7] and Pyn@CB[8] computed by B3LYP, M06-2X, B3LYP-D3 and M06-2X-D3 are summarized and compared in Table 1. As can be seen from Table 1, the negative values of complexation and interaction energies indicate the formed complexes are energetically favorable and have a good agreement with experimental analysis [7].

To understand the quality of the chosen theoretical methods in the estimations of complexation and interaction energies, we have computed it using various density functional (B3LYP, M06-2X, B3LYP-D3, and M06-2X-D3) and the values are listed in Table 1. From this Table it can be seen that, the complexation energies in gas phase were found equal respectively to -27.59 (-3.98) and -22.71 (-16.79) kcal/mol for Pyn@CB[7] complex and to -23.59 (-3.18) and -20.22 (-13.37) kcal/mol for Pyn@CB[8] complex with B3LYP-D3/6-31G(d) (B3LYP/6-31G(d)) and M06-2X-D3/6-31G(d) (M06-2X/6-31G(d)) level of theory. The computed values of complexation energy using B3LYP and M06-2X functional show a decrease in the stability of the two complexes, while B3LYP-D3 and M06-2X-D3 functional show high stability. However, (i) the most important values of complexation and interaction energies are obtained with B3LYP-D3 and M06-2X-D3 functional. (ii) For B3LYP-D3 and M06-2X-D3 functional the dispersion effect is an important factor considering supramolecular systems, once the weak dispersion forces increase as a number of atoms and the molecular weight also increase [24]. (iii) The electron correlation effects play an important role with the nature of the intermolecular interaction probably having a considerable contribution of dispersion forces [24,25].

In addition, $\Delta E_{\text{interaction}}$ is an important parameter measuring also the stability of inclusion complexes, it is found more negative for the two complexes in both in gas and in aqueous phases with B3LYP-D3/6-31G(d) calculations.

Including the solvent effect, the complexation and interaction energies support those obtained in the gas phase. These energies are higher in gas phase than aqueous phase, because the water molecules can

Table 4
Condensed Fukui functions and condensed dual descriptor of free Pyn calculated by B3LYP-D3/6-31G(d) method (for selected atoms).

Atom	$q_k(N)$	$q_k(N + 1)$	$q_k(N - 1)$	$f^-(k)$	$f^+(k)$	$f^0(k)$	$\Delta f(k)$
N1	-0.4551	-0.4775	-0.2341	0.221	0.0224	0.1217	-0.1987
C2	0.2136	0.1747	0.2241	0.1016	0.0389	0.0247	0.0284
C3	-0.2426	-0.2338	-0.2665	-0.0239	-0.0088	0.0164	-0.0151
C4	-0.4747	-0.4592	-0.4918	-0.0172	-0.0155	0.0163	-0.0017
C5	-0.0724	-0.1243	0.0204	0.0928	0.0519	0.0724	-0.041
C6	-0.206	-0.2276	-0.1295	0.0765	0.0216	0.0491	-0.0549
C7	0.564	0.4089	0.5519	-0.0121	0.1551	0.0715	0.143
C8	-0.5515	-0.5286	-0.565	-0.0135	-0.023	0.0182	0.0095
C9	-0.2515	-0.2409	-0.2814	-0.0299	-0.0107	0.0203	-0.0193
C10	-0.1931	-0.331	-0.1989	-0.0058	0.1379	0.0661	0.1321
C11	-0.1687	-0.2688	-0.1434	0.0253	0.1001	0.0627	0.0748
C12	-0.2661	-0.2649	-0.1206	0.1455	-0.0013	0.0721	-0.1443
O22	-0.5561	-0.6985	-0.4734	0.0826	0.1424	0.1125	0.0598

weaken the intermolecular interactions between the hosts and guest molecules. By comparison of the data, it can be seen that the most important values of $\Delta E_{\text{complexation}}$ and $\Delta E_{\text{interaction}}$ in both gas and aqueous phases are obtained with B3LYP-D3/6-31G(d). The B3LYP-D3 functional is better than the others functionals for studying our systems.

In addition, the deformation in the geometry of the CB[7], CB[8] and Pyn are reflected in the computed strain energy (E_{strain}), which is provided in Table 1 (and Fig. S1). From Table 1, we noticed that strain energy follows the same pattern in the gas phase and well as in the aqueous phase for the guest molecule. Furthermore, the strain energy for the guest molecules is found to be the lowest except in the Pyn@CB[8] complex with M06-2X-D3/6-31G(d) and M06-2X/6-31G(d) functionals. The E_{strain} values for the two hosts molecules are larger than that of Pyn guest in the two complexes. This confirms that the great deformation of CB[7] and CB[8] structures play an important role in increasing the intermolecular interaction and the stability of the complexes. From these results it can be concluded that the strain energy of the two hosts seems to be one of the driving factors leading to the formation of inclusion complexes. The optimized geometries of CB[7] and CB[8] in gas and in aqueous phases before and after Pyn inclusion are shown in Fig. S1. As can be seen from Fig. S1, the distances are changed after inclusion of Pyn into CB[7] and CB[8] cavities. We have found that dotted lines lengths in Fig. S1b are increased or decreased than in Fig. S1a. Thus we can conclude that the formation of inclusion complexes of Pyn@CB[7] and Pyn@CB[8] is accompanied by a deformation of the hosts molecules. Fig. 2, illustrates the geometrical structures in gas and in aqueous (Fig. S2) phases of the two complexes Pyn@CB[7] and

Table 3
Frontier molecular orbital energies, HOMO-LUMO gap and global reactivity descriptors of two inclusion complexes in gas and in aqueous phases calculated by B3LYP-D3/6-31G(d), M06-2X-D3/6-31G(d) methods.

Methods	B3LYP-D3/6-31G(d)					M06-2X-D3/6-31G(d)				
	Pyn	CB[7]	CB[8]	Pyn@CB[7]	Pyn@CB[8]	Pyn	CB[7]	CB[8]	Pyn@CB[7]	Pyn@CB[8]
In gas phase										
HOMO (eV)	-5.48	-6.48	-6.55	-4.05	-4.10	-6.86	-8.18	-8.27	-5.48	-5.58
LUMO (eV)	-1.26	0.73	0.65	0.20	0.20	-0.29	1.88	1.78	1.09	1.06
Eg (eV)	4.22	7.21	7.20	4.25	4.30	6.56	10.06	10.05	6.58	6.64
μ (eV)	-3.37	-2.87	-2.95	-1.93	-1.95	-3.58	-3.15	-3.24	-2.19	-2.26
χ (eV)	3.37	2.87	2.95	1.93	1.95	3.58	3.15	3.24	2.19	2.26
η (eV)	2.11	3.60	3.60	2.13	2.15	3.28	5.03	5.02	3.29	3.32
ω (eV)	2.70	1.14	1.21	0.87	0.89	1.95	0.98	1.05	0.73	0.77
ECT	/	/	/	-0.80	-0.78	/	/	/	-0.47	-0.45
In aqueous phase										
HOMO (eV)	-5.47	-6.70	-6.77	-5.22	-5.32	-6.87	-8.43	-8.49	-6.71	-6.72
LUMO (eV)	-1.42	0.68	0.59	-1.28	-1.29	-2.13	1.76	1.73	-0.36	-0.36
Eg (eV)	4.05	7.38	7.36	4.00	4.03	4.74	10.18	10.22	6.35	6.36
μ (eV)	-3.45	-3.00	-3.09	-3.22	-3.31	-4.50	-3.33	-3.38	-3.54	-3.54
X (eV)	3.45	3.00	3.09	3.22	3.31	4.50	3.33	3.38	3.54	3.54
η (eV)	2.03	3.69	3.68	2.00	2.01	2.37	5.09	5.11	3.17	3.18
ω (eV)	2.93	1.22	1.30	2.59	2.71	4.28	1.09	1.12	1.97	1.97
ECT	/	/	/	-0.88	-0.86	/	/	/	-1.24	-1.24

Table 5

Condensed Fukui functions and condensed dual descriptor of complexed Pyn in CB[7] and (Pyn in CB[8]) calculated by B3LYP-D3/6-31G(d) method (for selected atoms).

Atom	$q_k(N)$	$q_k(N + 1)$	$q_k(N - 1)$	$f^-(r)$	$f^+(r)$	$f^o(r)$	$\Delta f(r)$
N1	-0.455(-0.457)*	-0.478(-0.478)	-0.235(-0.235)	0.221(0.222)	0.022(0.022)	0.121(0.122)	-0.198(-0.200)
C2	0.212(0.211)	0.172(0.172)	0.225(0.225)	0.013(0.014)	0.039(0.040)	0.026(0.027)	0.026(0.026)
C3	-0.243(-0.243)	-0.235(-0.235)	-0.265(-0.266)	-0.022(-0.023)	-0.008(-0.008)	0.015(0.015)	-0.014(-0.014)
C4	-0.475(-0.476)	-0.460(-0.460)	-0.492(-0.493)	-0.017(-0.018)	-0.015(-0.016)	0.016(0.017)	-0.002(-0.002)
C5	-0.070(-0.071)	-0.122(-0.122)	0.022(0.022)	0.092(0.093)	0.052(0.051)	0.072(0.072)	-0.041(-0.042)
C6	-0.204(-0.203)	-0.227(-0.226)	-0.129(-0.129)	0.075(0.074)	0.023(0.024)	0.049(0.049)	-0.052(-0.051)
C7	0.565(0.567)	0.410(0.412)	0.553(0.554)	-0.012(-0.012)	0.155(0.155)	0.071(0.071)	0.143(0.142)
C8	-0.552(-0.553)	-0.529(-0.529)	-0.565(-0.567)	-0.014(-0.015)	-0.023(-0.024)	0.018(0.019)	0.010(0.009)
C9	-0.252(-0.254)	-0.241(0.243)	-0.283(-0.284)	-0.030(-0.030)	-0.011(-0.012)	0.021(0.021)	-0.019(-0.019)
C10	-0.194(-0.194)	-0.333(-0.332)	-0.199(-0.200)	-0.005(-0.006)	0.139(0.138)	0.067(0.066)	0.134(0.133)
C11	-0.170(-0.170)	-0.270(0.269)	-0.143(-0.143)	0.027(0.027)	0.099(0.099)	0.063(0.063)	0.073(0.072)
C12	-0.264(-0.264)	-0.263(0.263)	-0.118(-0.119)	0.146(0.145)	-0.001(-0.001)	0.072(0.072)	-0.145(-0.144)
O22	-0.556(-0.556)	-0.698(-0.699)	-0.474(-0.475)	0.082(0.081)	0.142(0.143)	0.112(0.112)	0.060(0.062)

* Condensed Fukui functions and condensed dual descriptor of Pyn in CB[8].

Pyn@CB[8] obtained from B3LYP-D3/6-31G(d) and M06-2X-D3/6-31G(d) methods. It is revealed that in all cases, the guest molecule is totally embedded in CB[7] and CB[8] cavities. Also, we could notice that the stability of these complexes is governed by the presence of a considerable number of intermolecular H-bonds in the structures. The geometries of the complexes obtained in aqueous phase have almost similar geometries obtained in gas phase. Geometrical structures optimized by B3LYP/6-31G(d) and M06-2X/6-31G(d) functional and intermolecular C-H...O distance are given in supporting information (Fig. S2 and Table S1). From Fig. S2 and Table S1, we also observe that, the Pyn guest is fully inserted inside the CB[7] and CB[8] cavities, but the intermolecular distance between the O and H has been found to increase with B3LYP/6-31G(d) and M06-2X/

6-31G(d) level of theory compared to those obtained with dispersion-corrected density functional theory calculations.

The obtained results agree well with the experimental results obtained by Ying Fan et al. [7], where the insertion of the Pyn in the hosts cavities is confirmed.

Table S2 summarizes the thermodynamic parameters calculated for Pyn@CB[7] and Pyn@CB[8] inclusion complexes. The enthalpy changes (ΔH°) and the standard free energy changes (ΔG°) performed at 298.15 K and 1 atm calculated with, B3LYP, M06-2X, B3LYP-D3 and M06-2X-D3 functionals. It can be deduced that the complexation reactions of the Pyn molecule with CB[7] and CB[8] are an exothermic processes (justified by the negative enthalpy changes) and that the

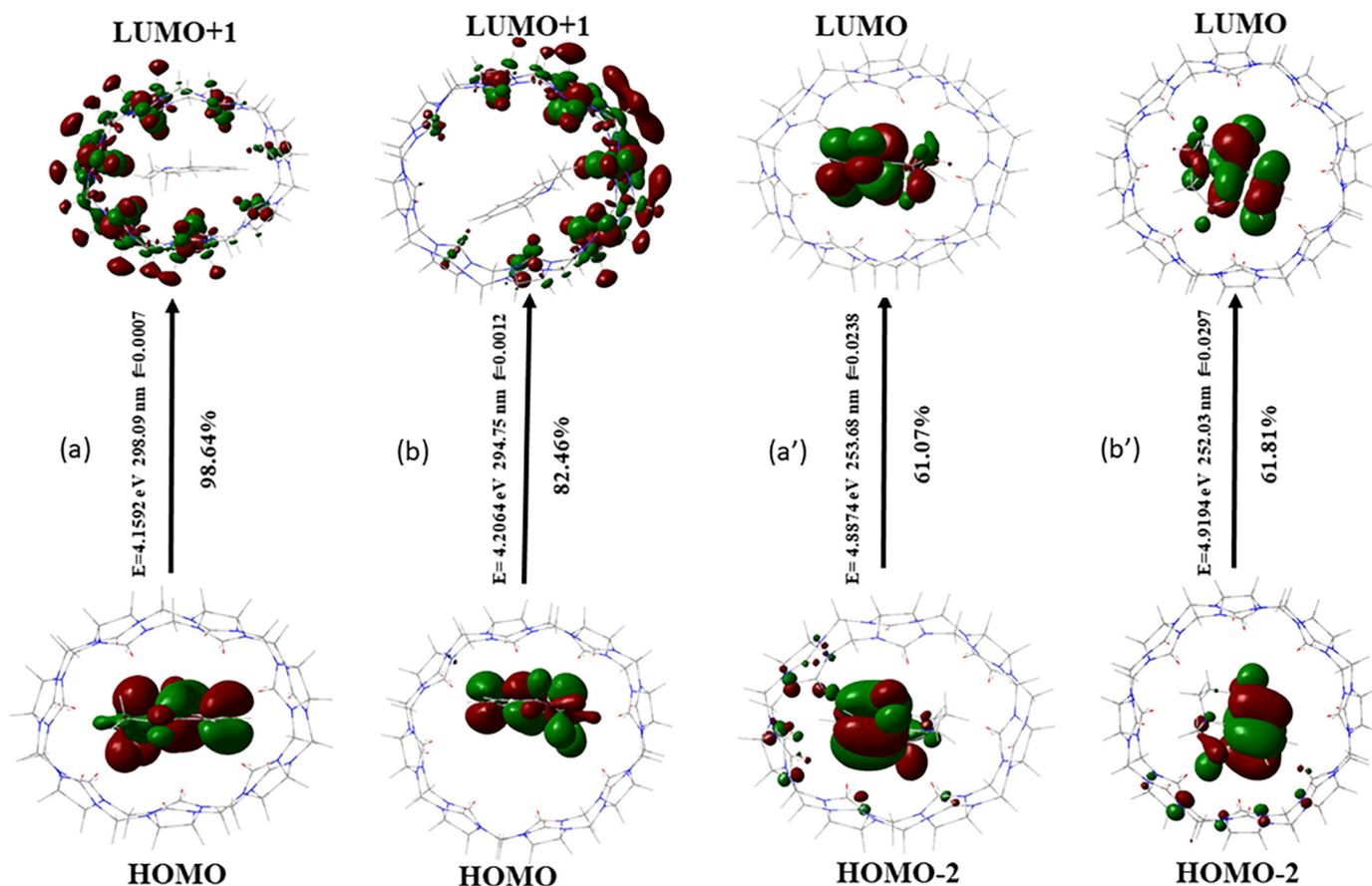


Fig. 3. Plots of molecular orbitals for vertical excitation energies (eV) and oscillator strengths (f) for (a,a') Pyn@CB[7] and (b,b') Pyn@CB[8] complexes calculated at B3LYP-D3/6-31G(d) in gas and in aqueous phases, respectively.

formation of complexes are enthalpically favorable in nature. Negative character of the Gibbs energy (ΔG°) of complexation for the two complexes, obtained from B3LYP, M06-2X, B3LYP-D3, and M06-2X-D3 functional, confirms that the encapsulation processes are spontaneously and thermodynamically favorable. The ΔH° value for the Pyn@CB[7] complex is more negative indicating strong interactions between Pyn and CB[7] cavity in this complex. The negative ΔG° and ΔH° values suggest that the formation of the inclusion complex is a spontaneous and enthalpy driven process. From these results it can be observed that, the more negatives values of the thermodynamic parameters are obtained with DFT-D3. Therefore, it can be concluded that the best results are obtained with the dispersion-corrected density functional theory (DFT-D3), for that, we consider in the continuation of this work only the results of calculations with B3LYP-D3 and M06-2X-D3.

3.2. Energy decomposition analysis

In order to gain insights into the contributions of different components of interaction energy of Pyn@CB[7] and Pyn@CB[8] complexes,

we used the energy decomposition analysis (EDA) which provides quantitative interpretation of chemical bonds. The interaction energy between the guest and host in the inclusion complexes can be decomposed into four terms, and is evaluated according to Eq. (4):

$$\Delta E_{\text{int}} = \Delta E_{\text{Pauli}} + \Delta E_{\text{elstat}} + \Delta E_{\text{orb}} + \Delta E_{\text{disp}} \quad (4)$$

where, the repulsive term ΔE_{Pauli} provides the repulsive Pauli interaction between the occupied orbitals of two interacting fragments. The attractive terms and ΔE_{orb} represent the classical electrostatic interactions between two fragments and the interactions between occupied molecular orbitals of one fragment with the unoccupied molecular orbitals of another fragment. The term ΔE_{disp} represents the dispersion interaction which accounts for the weak interactions between two interacting fragments [26,27]. The Pyn molecule is considered as one fragment and the CB[7] or CB[8] as the other fragment. The results of EDA analyses for the complexes in gas and in aqueous phases are provided in Table 2. From this Table, the largest contribution for the total bonding energy is attributed for the electrostatic energy.

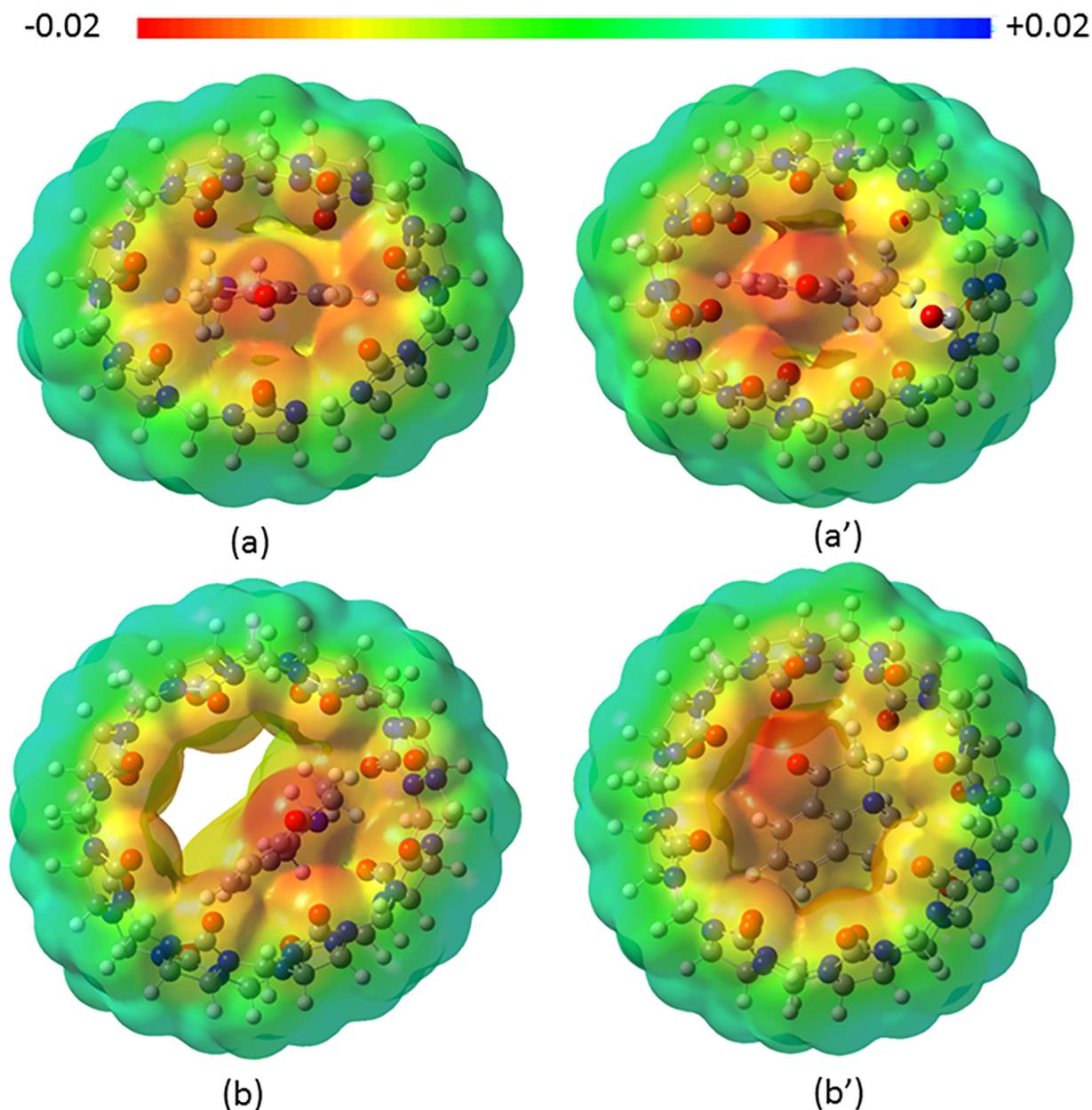


Fig. 4. MEP isosurface of (a,a') Pyn@CB[7] and (b,b') Pyn@CB[8] complexes in ground state at B3LYP-D3/6-31G(d) method in gas and aqueous phases, respectively.

From these results it can be concluded the electrostatic energy is found to be predominate in both complex. Also it can be seen, that the total bonding energy for Pyn@CB[7] is greater than that calculated for Pyn@CB[8], indicating that the Pyn@CB[8] complex is more stable than the Pyn@CB[7] complex. The obtained results agree well with the experimental results [7].

3.3. Frontier molecular orbital

The highest occupied molecular orbital (HOMO) and the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) are very popular quantum chemical parameters. The higher energy gap suggests higher molecular stability and less reactivity [27,28]. The energy gap ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$) can be used in the determination for global chemical reactivity descriptors such as, electronic potential (μ), electronegativity (χ), Chemical hardness (η), global electrophilicity index (ω) and the electrophilicity

based charge transfer (ECT) [29,30]. The corresponding equations for global chemical reactivity descriptors are detailed in previous investigations [31–33].

The results of the HOMO, LUMO energies and global indices μ , χ , η and ω of inclusion complexes in gas and in aqueous phases are listed in Table 3. It is clearly shown, that the energy gap value obtained with B3LYP-D3/6-31G(d) in gas and aqueous phases are respectively 4.25 and 4.00 eV for Pyn@CB[7], 4.30 and 4.03 eV for Pyn@CB[8], which advocates that the Pyn@CB[8] complex is more stable than the Pyn@CB[7] complex. Similar result has been observed with M06-2X-D3/6-31G(d) calculations. From Table 3, it is seen that, (i) the chemical potential of the two complexes is negative and it means that these complexes are stables in gas and in aqueous phases. (ii) on the other hand, the values of chemical potential of free Pyn are lower than that of free CB[7] and CB[8]. (iii) The global hardness (η) of the complexes increased after the guest penetrated into the cavities of the hosts, while the

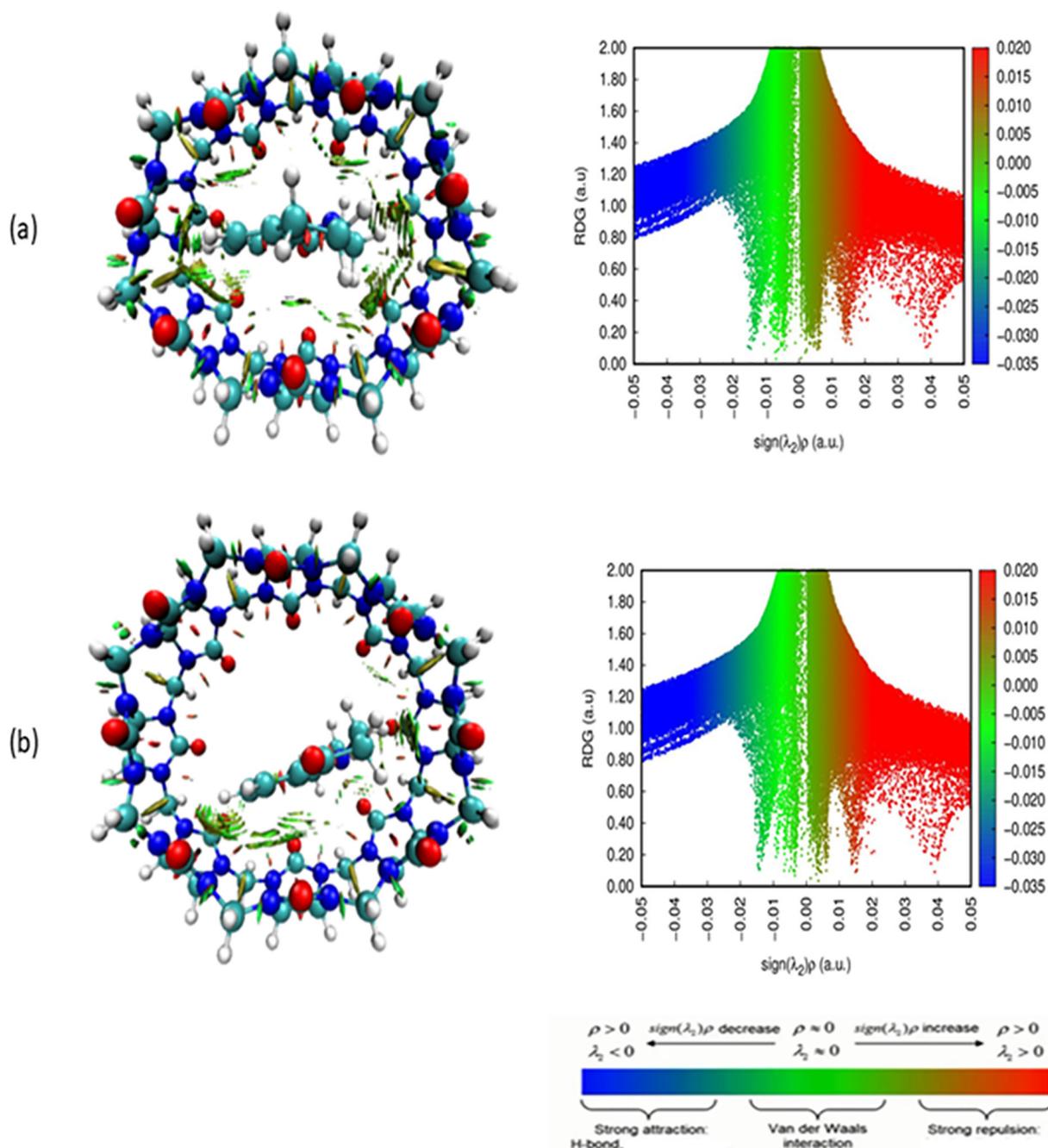


Fig. 5. Color-filled RDG isosurfaces depicting non-covalent interaction (NCI) regions in (a) Pyn@CB[7] and (b) Pyn@CB[8] complexes calculated at B3LYP-D3/6-31G(d) in gas phase.

electronegativity (χ) parameter is decreasing. (iii) The electrophilicity index (ω) is a positive quantity and higher values are characteristics of most electrophilic systems [34,35]. From the studied complexes, electrophilicity index ω , is larger for the Pyn@CB[8] complex. Based on these results, we conclude that the Pyn@CB[8] complex is qualified as the most electrophilic complex.

In order to know the direction of charge transfer we compute the electrophilicity based charge transfer (ECT) using the Eq. (5):

$$ECT = (\Delta N_{\max})_{\text{host}} - (\Delta N_{\max})_{\text{guest}} \quad (5)$$

The maximum electronic charge (ΔN) the electrophile may accept from the environment is computed using the Eq. (6):

$$\Delta N = -\mu/\eta \quad (6)$$

If $ECT < 0$, host is donor and guest is the acceptor and if $ECT > 0$, then host accepts and guest acts as donor. As can be seen from Table 3, the negative values of ECT indicate that the charge transfer upon complexation occurs, in the two complexes from hosts to guest both in the gas and aqueous phases.

3.4. Local reactivity descriptors

The Fukui function is the most relevant local descriptor of reactivity. It shows the regions where a chemical group will alter its density when the number of electron changes. Fukui functions are calculated using the following equations:

$$f_k^+ = q_k(N+1) - q_k(N) \quad (7)$$

$$f_k^- = q_k(N) - q_k(N-1) \quad (8)$$

$$f_k^0 = [q_k(N+1) - q_k(N-1)]/2 \quad (9)$$

$$\Delta f(k) = f^+(k) - f^-(k) \quad (10)$$

Where, q_k is the electronic population of atom k in the neutral (N), anionic ($N+1$) or cationic ($N-1$) chemical species. The Fukui indices give an idea about the sites of electrophilic and nucleophilic attack on the molecules. The Fukui index for electrophilic attack $f^-(k)$ represents the nucleophilic site of the species and the Fukui index for nucleophilic attack $f^+(k)$ represents the electrophilic site of the species. Dual

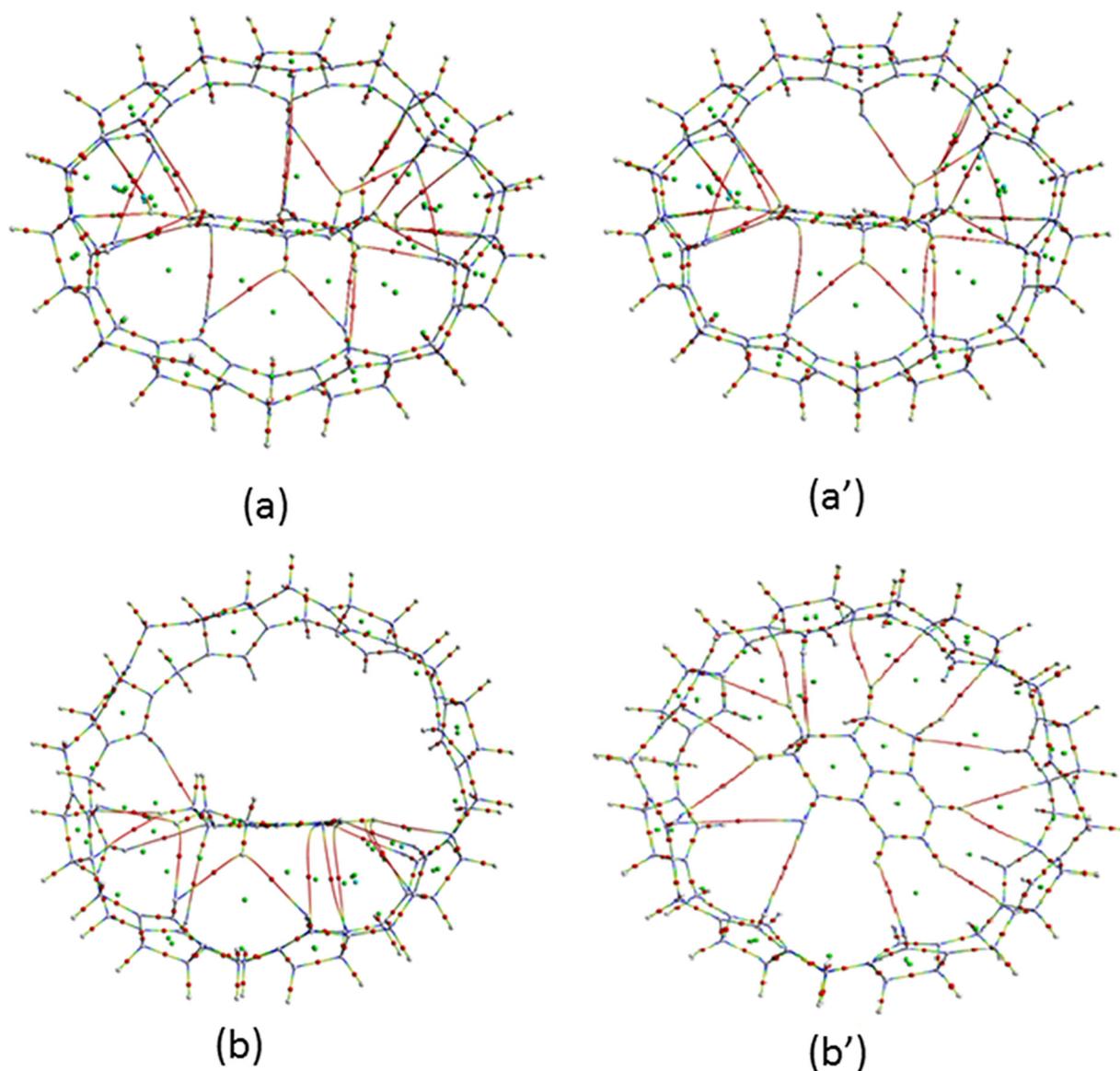


Fig. 6. Molecular topography analysis of the two complexes (a, a') Pyn@CB[7] and (b,b') Pyn@CB[8] calculated at B3LYP-D3/6-31G(d) in gas and aqueous phases.

Table 6QTAIM parameters (in a.u) and the hydrogen bonds energies E_{HB} (in kcal/mol) for Pyn@CB[7] complexe in gas and in aqueous phases calculated by B3LYP-D3/6-31G(d) method.

Interaction	d(Å)	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	λ_1	λ_2	λ_3	ϵ	G	V	H	-G/V	E_{HB}
In gas phase												
C129-H140...O1	2.7903	0.0054	0.0199	-0.0041	-0.0036	0.0276	0.1243	0.0038	-0.0026	0.0012	1.4575	0.8158
C129-H140...O2	2.6318	0.0075	0.0279	-0.0058	-0.0056	0.0393	0.0403	0.0055	-0.0040	0.0015	1.3750	1.2550
C129-H139...O3	2.5336	0.0078	0.0310	-0.0070	-0.0067	0.0447	0.0387	0.0061	-0.0044	0.0017	1.3880	1.3805
C129-H139...O4	2.6272	0.0073	0.0295	-0.0061	-0.0046	0.0402	0.3124	0.0057	-0.0040	0.0017	1.4127	1.2550
C130-H141...O4	2.5735	0.0080	0.0313	-0.0072	-0.0060	0.0445	0.1959	0.0061	-0.0044	0.0017	1.3825	1.3805
C130-H141...O5	2.8675	0.0046	0.0179	-0.0035	-0.0023	0.0237	0.4817	0.0033	-0.0022	0.0011	1.5084	0.6903
C136-H145...O7	2.6778	0.0069	0.0265	-0.0051	-0.0033	0.0349	0.5305	0.0051	-0.0036	0.0015	1.4126	1.1295
C134-H144...O9	2.4974	0.0084	0.0337	-0.0075	-0.0069	0.0481	0.0857	0.0066	-0.0048	0.0018	1.3763	1.5060
C134-H143...O11	2.6576	0.0069	0.0271	-0.0056	-0.0026	0.0353	1.1618	0.0052	-0.0037	0.0015	1.4199	1.1609
C137-H146...O14	2.7389	0.0056	0.0220	-0.0042	-0.0022	0.0283	0.9274	0.0042	-0.0029	0.0013	1.4624	0.9099
In aqueous phase												
C129-H140...O1	2.9204	0.0040	0.0148	-0.0029	-0.0026	0.0203	0.1441	0.0028	-0.0018	0.0009	1.5225	0.5648
C129-H140...O2	2.5930	0.0078	0.0293	-0.0063	-0.0061	0.0418	0.0344	0.0058	-0.0042	0.0016	1.3687	1.3178
C129-H139...O3	2.4676	0.0091	0.0360	-0.0085	-0.0081	0.0525	0.0491	0.0071	-0.0053	0.0019	1.3544	1.6629
C129-H139...O4	2.6241	0.0073	0.0295	-0.0062	-0.0047	0.0405	0.3150	0.0057	-0.0040	0.0017	1.4141	1.2550
C130-H141...O4	2.5772	0.0078	0.0308	-0.0071	-0.0059	0.0438	0.2019	0.0060	-0.0043	0.0017	1.3898	1.3491
C130-H141...O5	2.8539	0.0045	0.0176	-0.0035	-0.0027	0.0238	0.2716	0.0033	-0.0022	0.0011	1.5130	0.6903
C130-H145...O6	2.4679	0.0092	0.0371	-0.0082	-0.0069	0.0521	0.1897	0.0073	-0.0054	0.0019	1.3581	1.6943
C136-H145...O7	2.5787	0.0081	0.0321	-0.0065	-0.0048	0.0434	0.3676	0.0063	-0.0046	0.0017	1.3793	1.4433
C134-H144...O9	2.4299	0.0098	0.0393	-0.0091	-0.0085	0.0569	0.0719	0.0078	-0.0059	0.0020	1.3394	1.8512
C134-H144...O10	2.5540	0.0089	0.0355	-0.0067	-0.0047	0.0470	0.4227	0.0070	-0.0052	0.0019	1.3584	1.6315
C134-H143...O11	2.5984	0.0076	0.0302	-0.0065	0.0036	0.0402	-2.8129	0.0059	-0.0042	0.0017	1.3938	1.3178
C137-H146...O13	2.7054	0.0058	0.0230	-0.0045	-0.0034	0.0309	0.2943	0.0044	-0.0030	0.0014	1.4645	0.9413
C137-H146...O14	2.7307	0.0055	0.0219	-0.0042	-0.0028	0.0288	0.5047	0.0041	-0.0028	0.0013	1.4697	0.8785

descriptor $\Delta f(k)$ proposed by Morrel et al. [36] for nucleophilicity and electrophilicity is defined as the difference between the nucleophilic and electrophilic Fukui function. If $\Delta f(k) > 0$, then the site is nucleophilic, if $\Delta f(k) < 0$, then the site is electrophilic. In our study the electronic population was calculated by Mulliken atomic charge. The Fukui function and dual descriptor values of the sites of Pyn before and after complexation with CB[7] and CB[8] were calculated and listed in Tables 4 and 5.

The most negative values of dual descriptor occur at N1 and C12, suggesting that these atoms are most favorable sites for electrophilic attack. Whereas C7 and C10 have a large positive value are prone for nucleophilic attack. After complexation, the electronic density of the majority of the atoms changes in the two hosts, so the values of dual descriptor are also changed. Comparatively to the free Pyn, the more reactive site for electrophilic attack has highest negative index (N1 and C12 atoms) and highest positive index (C7 and C10 atoms) for nucleophilic attack.

3.5. TD-DFT analysis

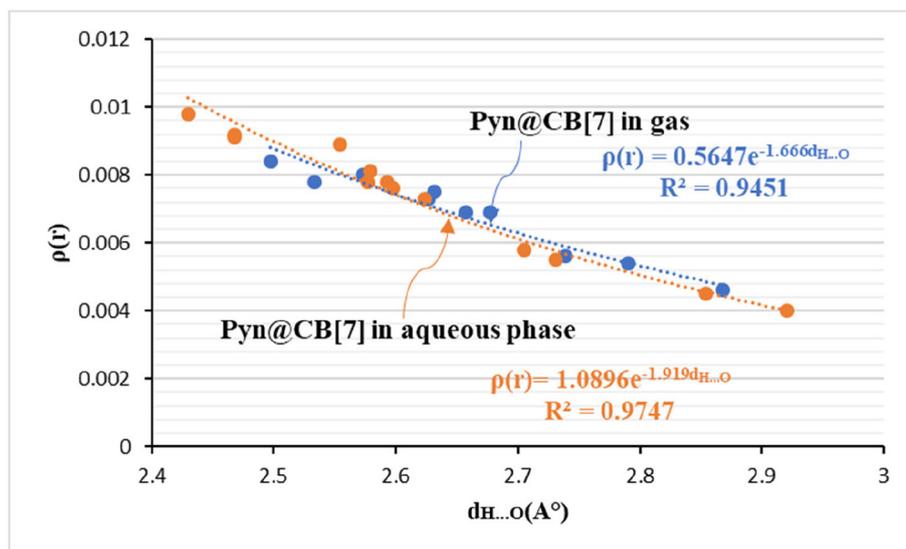
UV-Vis spectral data was calculated theoretically with time-dependent density functional theory (TD-DFT) at B3LYP-D3/6-31G

(d) and M06-2X-D3/6-31G(d) calculations in gas and aqueous phases. The absorption peak (λ) corresponding to the highest oscillator strength (f), transition energy (E) and associated orbital contribution have been illustrated in Fig. 3. We have noticed, for Pyn@CB[7] complex calculated at B3LYP-D3/6-31G(d) in gas and aqueous phases the most absorption peaks are observed respectively at 298.09 and 253.68 nm, corresponding to highest oscillators strengths of 0.0007 and 0.0238. The transition energies are found to be 4.1592 and 4.8874 eV. These peaks are originated due to electronic transition from HOMO \rightarrow LUMO +1 and HOMO-2 \rightarrow LUMO.

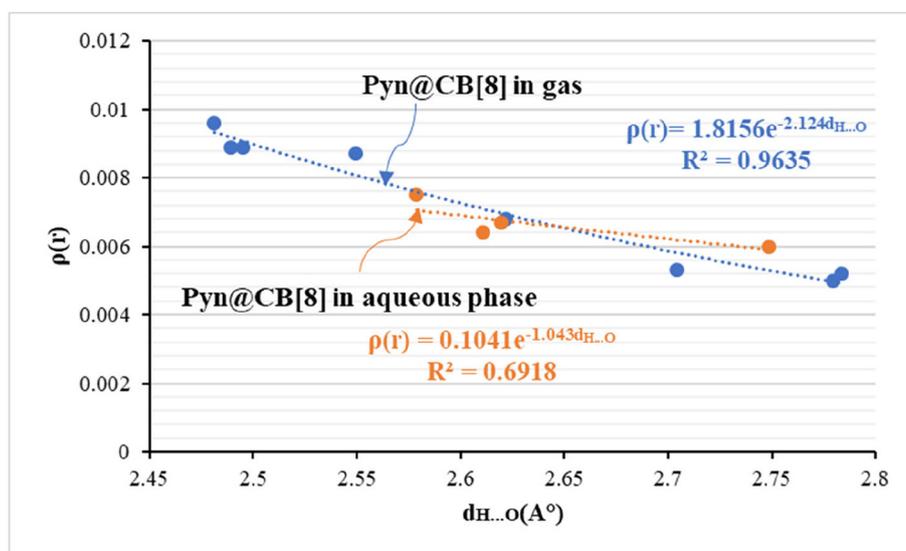
For Pyn@CB[8] complex, the absorption peaks in gas and aqueous phases are located respectively at 294.75 and 252.03 nm, corresponding to the highest oscillators strength of 0.0012 and 0.0297 with transition energies 4.2064 and 4.9194 eV. These peaks are characterized by excitation transitions HOMO \rightarrow LUMO+1 and HOMO-2 \rightarrow LUMO. According to Fig. 3, we find that, it's very clear that in gas phase, the HOMO orbital of the two complexes is localized on the guest molecule but the LUMO+1 is observed in the major part of the two hosts. In aqueous phase, the HOMO-2 is localized on both Pyn, CB[7] and CB[8], while the LUMO orbital is concentrated on the guest molecule. This implies the electron density transfer

Table 7QTAIM parameters (in a.u) and the hydrogen bonds energies E_{HB} (in kcal/mol) for Pyn@CB[8] complexe in gas and in aqueous phases calculated by B3LYP-D3/6-31G(d) method.

Interaction	d(Å)	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	λ_1	λ_2	λ_3	ϵ	G	V	H	-G/V	E_{HB}
In gas phase												
C154-H163...O1	2.6216	0.0068	0.0268	-0.0057	-0.0044	0.0369	0.2919	0.0052	-0.0036	0.0015	1.4216	1.1295
C155-H164...O5	2.7795	0.0050	0.0196	-0.0038	-0.0030	0.0264	0.2926	0.0037	-0.0025	0.0012	1.4910	0.7844
C152-H162...O73	2.7040	0.0053	0.0209	-0.0044	-0.0043	0.0297	0.0226	0.0039	-0.0027	0.0013	1.4838	0.8471
C152-H161...O75	2.4896	0.0089	0.0351	-0.0080	-0.0061	0.0492	0.3115	0.0069	-0.0051	0.0018	1.3556	1.6002
C147-H157...O78	2.4952	0.0089	0.0350	-0.0081	-0.0077	0.0508	0.0544	0.0069	-0.0051	0.0018	1.3526	1.6002
C147-H157...O79	2.5493	0.0087	0.0349	-0.0074	-0.0061	0.0483	0.2145	0.0069	-0.0050	0.0018	1.3659	1.5688
C148-H159...O79	2.4812	0.0096	0.0379	-0.0090	-0.0077	0.0546	0.1683	0.0076	-0.0056	0.0019	1.3397	1.7570
C148-H159...O80	2.7835	0.0052	0.0202	-0.0041	-0.0035	0.0278	0.1662	0.0038	-0.0026	0.0012	1.4742	0.8158
In aqueous phase												
C155-H164...O6	2.6107	0.0064	0.0262	-0.0054	-0.0053	0.0369	0.0219	0.0050	-0.0035	0.0015	1.4485	1.0981
C148-H162...O73	2.5788	0.0075	0.0297	-0.0060	-0.0056	0.0413	0.0711	0.0058	-0.0041	0.0016	1.3965	1.2864
C152-H161...O74	2.6195	0.0067	0.0268	-0.0057	-0.0052	0.0377	0.0930	0.0052	-0.0036	0.0015	1.4297	1.1295
C148-H160...O80	2.7488	0.0060	0.0229	-0.0045	-0.0033	0.0307	0.3565	0.0044	-0.0030	0.0013	1.4425	0.9413



(a)



(b)

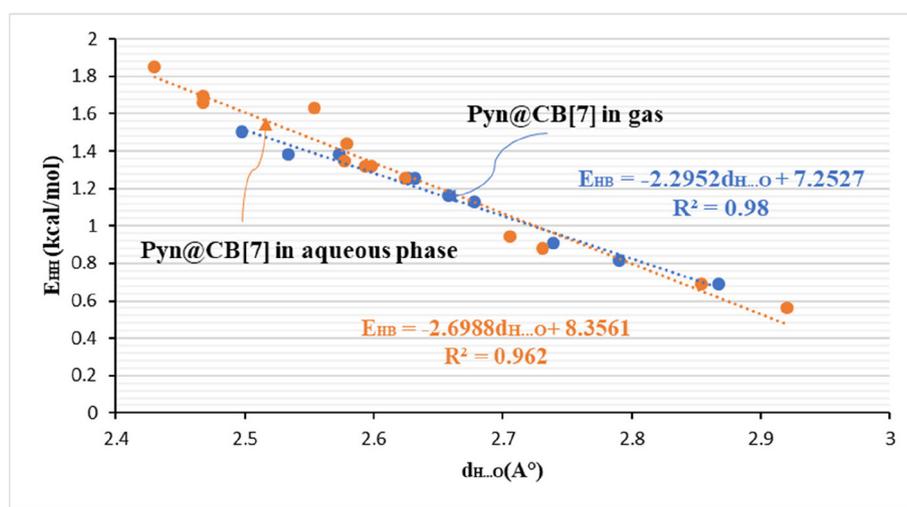
Fig. 7. A plot of $\rho(r)$ parameters for C-H...O hydrogen bond versus hydrogen bond distances (in Å) is given in complex (a) Pyn@CB[7] and in complex (b) Pyn@CB[8].

between the hosts and guest molecules. The same results are also observed with M06-2X-D3/6-31G(d) calculations in gas and aqueous phases (see Fig. S3).

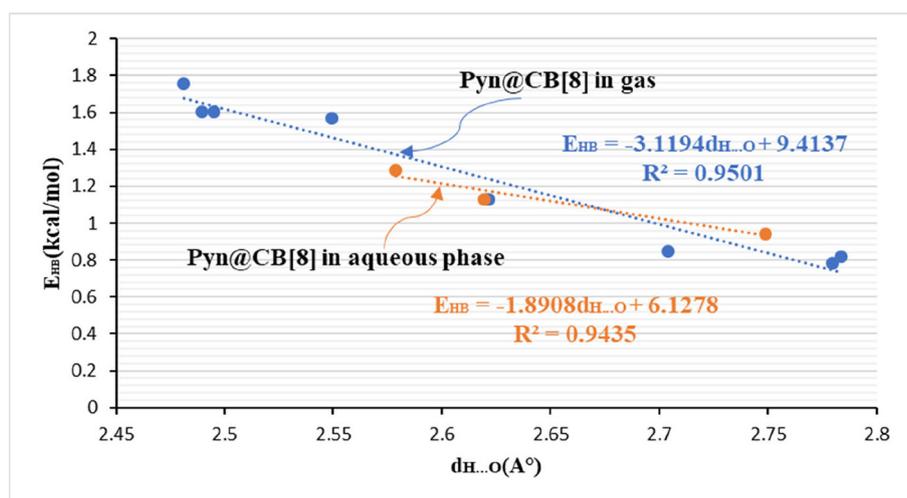
3.6. Molecular electrostatic potential (MEP)

Molecular electrostatic potential analysis (MESP) has been widely used as a tool to understand the effective localization of electron density in a molecule as well as for characterizing the nature of interactions and existence of charge transfer between molecules [37,38]. The different values of the electrostatic potential at the surface are represented by different colors. Potential increases in the order red < orange < yellow < green < blue. Red represents the regions of most negative electrostatic potential which is related to electrophilic reactivity, blue represents the regions of most positive electrostatic potential which is related to

nucleophilic reactivity and green represents the region of zero potential. The MESP mapped isosurface for the two inclusion complexes in gas and in aqueous phases are depicted in Fig. 4 (and Fig. S4). As it can be seen from the MESP map of the two complexes calculated at B3LYP-D3/6-31G(d) level, in the two hosts CB[7] and CB[8], the positive regions are localized on the glycoluril part and the methylene moiety connecting the two glycoluril units, while the negative regions are localized on the carbonyl oxygen portals that were present at the top and bottom on CB[7] and CB[8]. In the Pyn molecule, the positive potential is localized on the hydrogen atoms, while the most negative regions are observed on the oxygen and nitrogen atoms. These sites give information about the region from where the compounds can have intermolecular interactions. Similar result has been observed from M06-2X-D3/6-31G(d) calculations in gas and aqueous phases (see Fig. S4).



(a)



(b)

Fig. 8. Energy of the hydrogen bond E_{HB} (in kcal/mol) for C-H...O versus hydrogen bond distances (in Å) for (a) Pyn@CB[7] and (b) Pyn@CB[8] complexes.

3.7. Non-covalent interaction and reduced density gradient analysis

The method of non-covalent interaction analysis provides the graphical visualization of the regions where non-covalent interactions occur in real-space, and distinguishes hydrogen bonds, van der Waals interactions and repulsive steric interactions [39,40]. The NCI plots are

generated with the RDG plots versus $(\text{sign}\lambda_2)\rho$, where $(\text{sign}\lambda_2)\rho$ is the electron density multiplied by the sign of the second Hessian eigenvalue (λ_2). For a repulsive interaction $(\text{sign}\lambda_2)\rho > 0$ and for an attractive interaction $(\text{sign}\lambda_2)\rho < 0$. The 3D spatial visualization of NCI isosurface of the two complexes is shown in Fig. 5 (and Fig. S5). From Fig. 5, we can see that, the van der Waals interactions are shown with a green spot, the

Table 8

^1H NMR chemical shifts (ppm) of Pyn before and after complexation calculated by GIAO method at B3LYP-D3/6-31G(d).

Protons	$\delta_{\text{free Pyn}}$		$\delta_{\text{Pyn in complex Pyn@CB[7]}}$		$\delta_{\text{Pyn in complex Pyn@CB[8]}}$	
	Calculated	Experimental	Calculated	Experimental	Calculated	Experimental
H _a	7.70	7.00	7.80	6.70	7.70	6.90
H _b	7.50	6.90	7.60	6.60	7.50	6.85
H _c	6.90	6.80	7.00	6.50	7.00	6.80
H _d	3.20	3.80	3.20	3.30	3.30	2.85
H _e	2.90	3.00	2.90	2.60	3.00	2.50
H _f	2.80	2.80	2.70	3.30	2.70	1.60
H _g	1.90	2.50	2.00	2.20	2.00	1.00

hydrogen bonding interactions are shown with a blue spot and the repulsive steric forces are visualized by the red spot. From these complexes, we observe the presence of green spot, between the guest and hosts, indicating weak attraction due to the van der Waals interaction, while red spots were observed near the glycouril units of CB[7] and CB[8] which explains the existence of the repulsion steric force in these zones. Also, there is the formation of an attractive H-binding interaction with blue spots between the guest and the hosts molecules.

3.8. AIM analysis

To quantify the nature of interaction between host-guest in our studied systems, QTAIM analysis was applied. Total electronic density $\rho(r)$ and its Laplacian $\nabla^2\rho(r)$ are essential topological parameters defining properties of bond critical points BCPs [41–43]. At H-bond critical points (+3, -1), total electronic density $\rho(r)$ and its Laplacian $\nabla^2\rho(r)$ must be positive and ranged between 0.002 and 0.040 and from 0.024 to 0.139 for $\rho(r)$ and $\nabla^2\rho(r)$ respectively as given by Bader theory [22]. The molecular graphs obtained for the two inclusion complexes are depicted in Fig. 6 (and Fig. S6). A variety of molecular interactions between host-guest in the two systems are shown in dotted lines.

Electron density (ρ), Laplacian of the electron density ($\nabla^2\rho$) eigenvalues (λ_i) of Hessian, the ellipticity ε ($\varepsilon = \lambda_1/\lambda_2 - 1$), the kinetic energy density ($G(r)$) to local potential, energy density ($V(r)$), local electron energy density $H(r)$ ($H(r) = G(r) + V(r)$), and the ratio of local gradient $-G(r)/V(r)$ of the intermolecular bonding for the inclusion complexes Pyn@CB[7] and Pyn@CB[8] were calculated and listed in Tables 6 and 7 (And Table S3, Table S4). The results showed that: (i) in gas phase, ρ values are ranged from 0.0050 to 0.0096 a.u., while the Laplacian varies between 0.0196 and 0.0379 a.u. Stronger hydrogen bonding C148-H159...O79 is observed in the Pyn@CB[8] complex. (ii) Dispersion nature of the studied BCPs can be concluded from the calculated ratio of $-G(r)/V(r)$ are >1 , which confirms non-covalent nature of the main interactions. (iii) the ellipticity values for intermolecular bonding in the complexes ranging from 0.0226 to 0.3115 a.u. for Pyn@CB[8] complex, which suggest them to have stable interactions [34] and 0.0387 to 1.1618 a.u. for Pyn@CB[7]. In this case, ellipticity value (1.1618) for intermolecular bonding C134-H143...O11 is >1 which reduce the stability of the guest inside the host. (iiii) according to classification of Rozas et al. [44], all $\nabla^2\rho(r)$ and $H(r)$ values are positive showing that establishment of H-bonds are strong hydrogen bond existing in the two complexes and are non-covalent nature and are electrostatic dominant.

The important advantage of the QTAIM application lies with the development of models correlating between the electron density $\rho(r)$ and the interatomic distance. It has been found that the BCP is typically an excellent descriptor of the strength of the interaction; that is the larger for shorter interatomic distances [45]. Fig. 7 presents the dependence between the H...O distance and $\rho(r)$ for all conventional hydrogen bonds collected in Tables 6 and 7. It is well known that the relationship between the interatomic distance and $\rho(r)$ is generally exponential [46,47]. It can be clearly seen in Fig. 7, that the curves correlating between the electron density and the H...O distance follows an exponential trend. The relationship between the electron density and the H...O distance for Pyn@CB[7] and Pyn@CB[8] complexes in gas can be expressed respectively as:

$$\rho(r) = 0.5647 \exp(-1.666d_{(H...O)})$$

$$\rho(r) = 1.8156 \exp(-2.124d_{(H...O)})$$

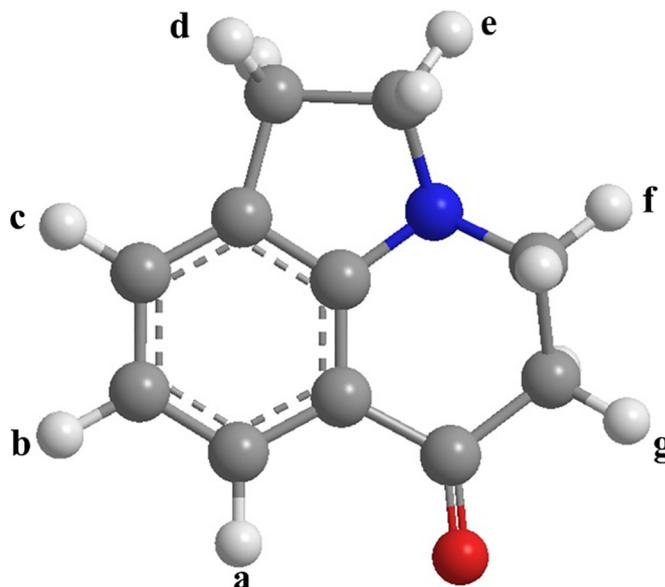
The correlation coefficients R^2 of 0.9451 and 0.9635 are considered good. In aqueous phase For Pyn@CB[7] and Pyn@CB[8] complexes the corresponding relationship is given in Fig. 7.

On the other hand, the values of hydrogen bond energies E_{HB} calculated using the method reported by Espinosa and others [48] are listed

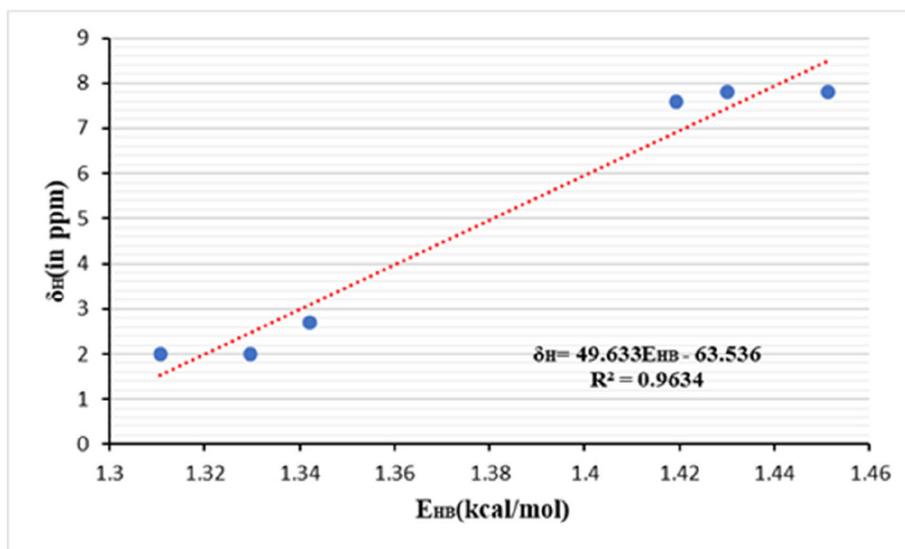
in Tables 6 and 7. A plot of energy of intermolecular interaction E_{HB} as a function of $d_{H...O}$ for the two complexes displayed in Fig. 8 turns out to be linear with the correlation coefficient is equal to 0.9800, 0.9501 in gas phase and 0.9620, 0.9435 in aqueous phase respectively for Pyn@CB[7] and Pyn@CB[8] complexes. The corresponding equations are given in Fig. 8.

3.9. 1H NMR and vibrational spectra studies

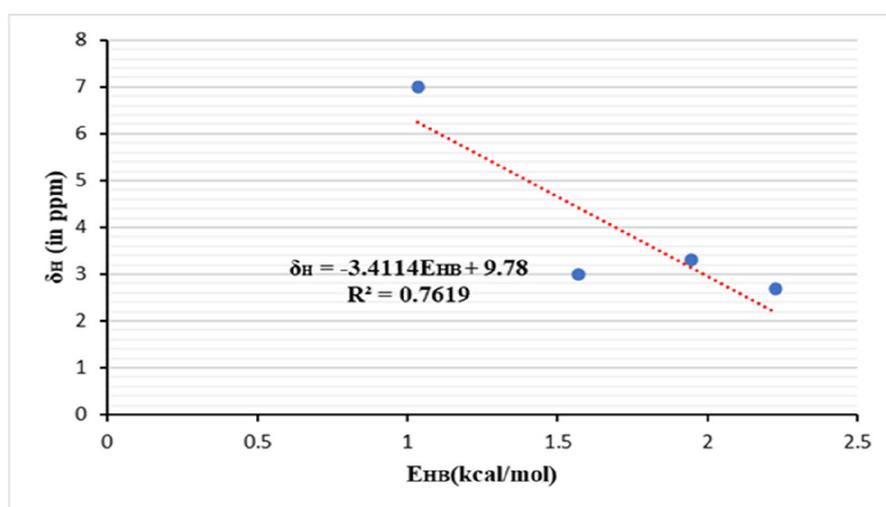
The formation of inclusion complexes is accompanied by interplay of the diverse non-covalent interactions which can be envisaged from the 1H NMR chemical shift [49]. The 1H chemical shifts were calculated by the Gauge Including Atomic Orbital (GIAO) approach implemented in Gaussian 09 [13] using the optimized structures from B3LYP-D3 method with 6-31G(d) basis set, which is one of the most common approaches for calculating nuclear magnetic shielding tensors and perfect predictions of molecular geometries and magnetic properties. The 1H NMR chemical shifts (δ_H) were calculated by subtracting the nuclear magnetic shielding tensors of protons in the two complexes from those in tetramethylsilane (TMS, as the reference) within the framework of gauge-independent atomic orbital (GIAO) method [49]. Effect of solvent on the electronic structure and δ_H values in 1H NMR of the complexes were simulated using the conductor polarizable continuum model (CPCM) [50] in the presence of water as solvent ($\varepsilon = 78.35$) [51,52]. The comparison of the computed shielding for Pyn@CB[7] and Pyn@CB[8] inclusion complexes with the experimental chemical shifts [7] is illustrated in Table 8. From Table 8, inclusion of Pyn (Scheme.1) in CB[7] or CB[8] cavity is put in evidence by the change in chemical shifts of the guest protons, in comparison with the chemical shifts of the same protons in the free component. In Table 8, we reported and compared the values of NMR chemical shifts (δ) computed with B3LYP-D3/6-31G(d) method to those obtained from experimental data. In Table 8, with CB[7] we can see, when compared with the calculated values of the free guest Pyn, that the resonances observed for the protons of the aromatic ring H_a , H_b and H_c in Pyn show upfield shifts. In addition, the resonance of the H_g proton displays upfield shifts, while the resonances of the H_d proton is shifting down. This observation indicated that the entire Pyn guest was located inside the cavity of CB[7] forming an inclusion complex Pyn@CB[7]. A similar situation is observed with CB[8]. The change in the magnitude of the chemical shifts indicates the formation



Scheme 1. Chemical structure of Pyn. The numerals correspond to proton positions mentioned to in the 1H NMR analysis.



(a)



(b)

Fig. 9. Chemical shift (δ_H) for δ_{pyn} in complex (a) Pyn@CB[7] and δ_{pyn} in complex (b) Pyn@CB[8] in 1H NMR as a function of hydrogen bond Energy (E_{HB}).

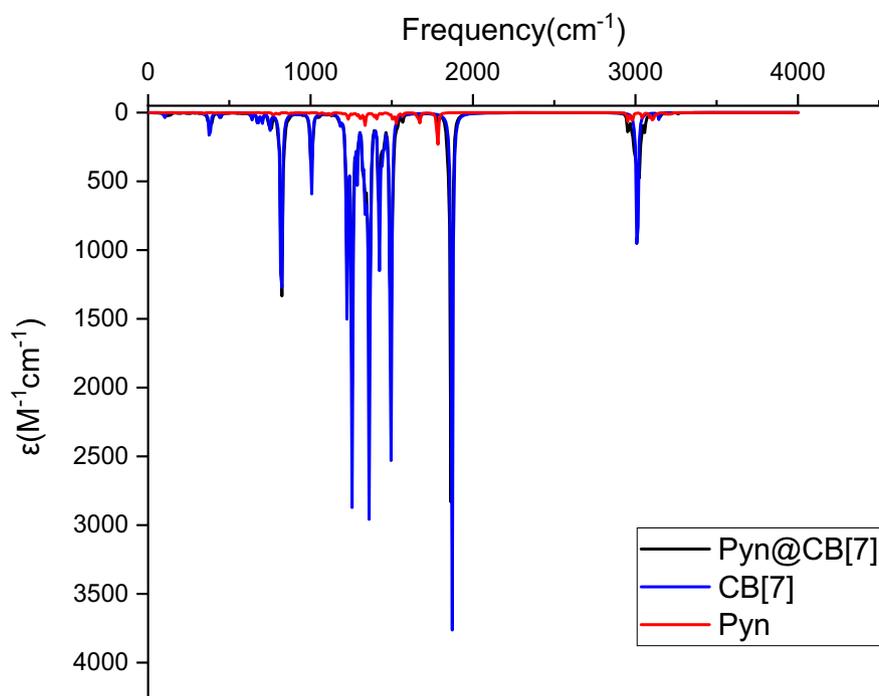
of the inclusion complex between Pyn and CB[8]. On the other hand, the difference between the theoretical chemical shifts and experimental chemical shifts is <1 ppm except for H_a, H_b in Pyn@CB[7] and H_d, H_g in Pyn@CB[8]. The calculated results are therefore considered to be consistent with the experimental data [7]. In conclusion, the B3LYP-D3/6-31G (d) method has produced highly satisfactory results when these are compared to experimental values.

Finally, we represent the GIAO computed chemical shifts (δ_H) in the two complexes (a) Pyn@CB[7] and (b) Pyn@CB[8] as a function of hydrogen bond Energy (E_{HB}) estimated from QTAIM analyzes [53]. Excellent correlation between hydrogen bond Energy (E_{HB}) and the chemical shifts (δ_H) for Pyn@CB[7] complex (Fig. 9). The corresponding linear regression equations for Pyn@CB[7] and Pyn@CB[8] are respectively as follow:

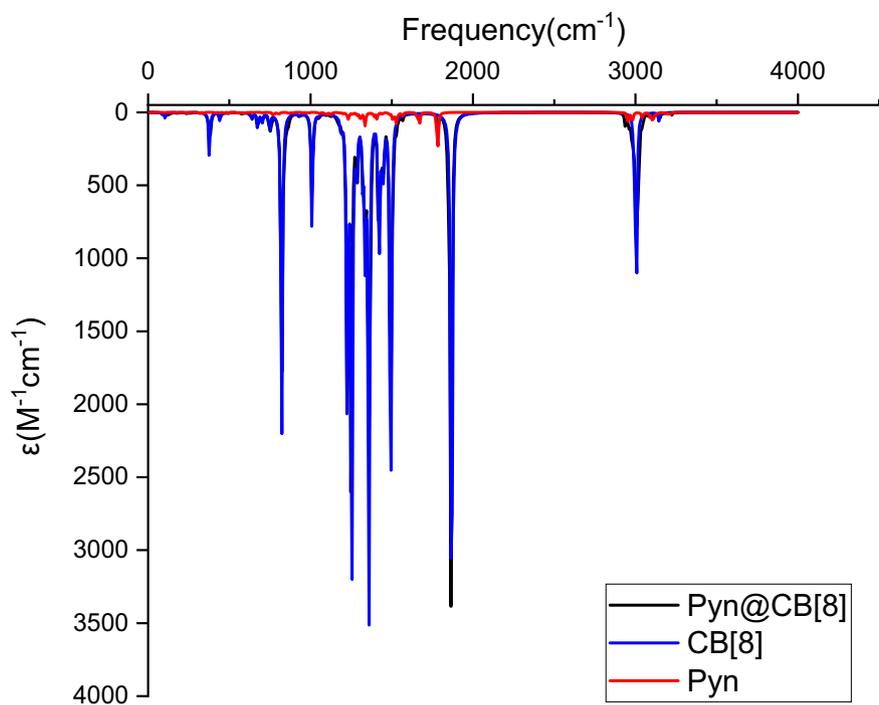
On the other hand, it should be noted that structural changes accompanying the encapsulation of the guest in both hosts are reflected in the normal vibration frequencies in their infrared spectra [45,54–56]. Fig. 10

displays the infrared spectra of the (a) Pyn@CB[7] and (b) Pyn@CB[8] complexes. The Pyn@CB[7] and Pyn@CB[8] complexes are shown in black whereas the free hosts and guest are depicted in blue and red, respectively.

In Table 9 the vibrational frequencies of the two complexes Pyn@CB[7] and Pyn@CB[8] are compared with those of the isolated guest Pyn and hosts (CB[7], CB[8]). From Table 9 it can be seen that, (i) the calculated vibrational spectra of the isolated Pyn (C—H aromatic stretching vibrations) shows an intense band near 3218.45 cm^{-1} , which shifts to 3260.15 and 3223.02 cm^{-1} on its encapsulation respectively within CB[7] and CB[8], (ii) the intense C—H stretching at the 3011.25 and 3004.40 cm^{-1} respectively of the isolated CB[7] and CB[8] shift to the lower wavenumber 3002.78 and 3002.65 cm^{-1} respectively for Pyn@CB[7] and Pyn@CB[8] inclusion complexes. (iii) the vibration assigned to C—N, C=O and C=C of the guest shift to the higher wavenumber after complexation with the two hosts.



(a)



(b)

Fig. 10. IR spectra of the isolated hosts, guest and inclusion complexes ((a) Pyn@CB[7] and (b) Pyn@CB[8]).

Recently Verma, P. et al. [57] demonstrated that $G(r)$ can be used to estimate the strength of the intermolecular hydrogen bonds and further the linear correlation with the frequency down shift of NH stretching was established. With this view the calculated kinetic energy density $G(r)$ has been plotted as a function the Frequency shift in Fig. 11. The plot reveals an excellent linear correlation.

4. Conclusion

In this work, the DFT and DFT-D3 methods were utilized to investigate the inclusion complexes of pyroquilon with two cucurbit[n]urils CB[7] and CB[8] in both gas and aqueous phases. The present calculations predict (i) that dispersion interaction has the main role in complexes

Table 9

Selected vibrational frequencies (cm^{-1}) (ν = Stretching) of Pyn, CB[7], CB[8], Pyn@CB[7] and Pyn@CB[8] complexes.

Assignment	Pyn	CB[7]	CB[8]	Pyn@CB[7]	Pyn@CB[8]
ν (C=O)(host)	1777.18	-	-	1781.12	1780.61
ν (C=O)(guest)	-	1874.28	1871.41	1872.63	1870.93
ν (C-H)(phenyl ring)	3218.45	-	-	3260.15	3223.02
ν (C-N)	1330.76	-	-	1338.83	1332.61
ν (CH)	-	3011.25	3004.40	3002.78	3002.65
ν C-N-C (host)	-	1360.35	1356.59	1350.49	1320.53
ν (CH ₂)	-	3141.91	3144.21	3142.71	3140.64
ν (C=C)	1665.86	-	-	1666.08	1662.89

formation. (ii) EDA results reveal that electrostatic energy attraction ΔE_{elstat} is found to be predominating in both complexes. (iii) NCI isosurface confirm the presence of H-bonds, van der Waals and steric repulsion during inclusion complex formation. (iv) AIM analysis was

performed to confirm the existence of H-bonds between hosts and guest. (v) Finally, theoretical calculations of ^1H NMR chemical shifts is in a good agreement with experimental chemical shifts measured.

Declaration of competing interest

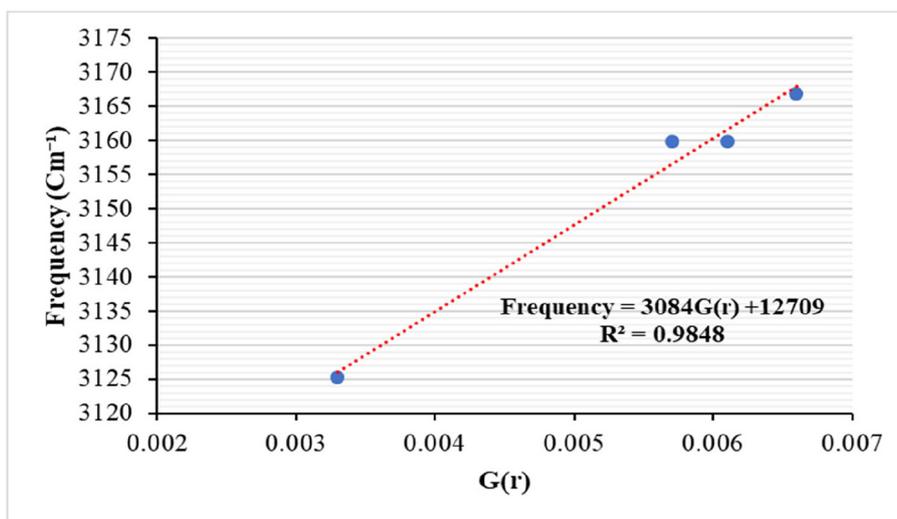
The authors declare that they have no conflict of interests.

Acknowledgement

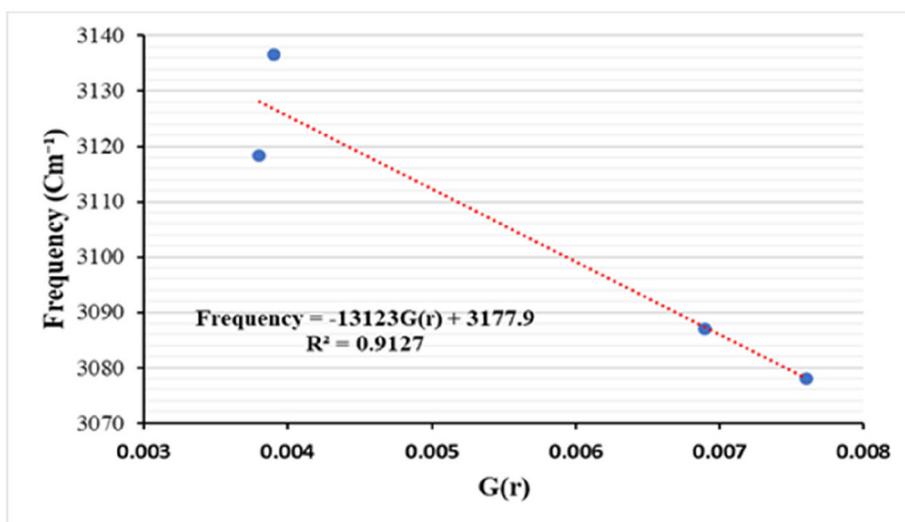
This investigation was supported by the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113233>.



(a)



(b)

Fig. 11. Frequency (in cm^{-1}) of C-H...O stretching vibration as function of kinetic energy density $G(r)$ (in a.u.) of (a) Pyn@CB[7] and (b) Pyn@CB[8] inclusion complexes.

References

- [1] A.L. Koner, I. Ghosh, N. Saleh, W.M. Nau, Supramolecular encapsulation of benzimidazole-derived drugs by cucurbit[7]uril, *Can. J. Chem.* 89 (2011) 139–147.
- [2] I. Ghosh, W.M. Nau, The strategic use of supramolecular pKa shifts to enhance the bioavailability of drugs, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64 (2012) 764–783.
- [3] Q. Liu, Q. Tang, Y.Y. Xi, Y. Huang, X. Xiao, Z. Tao, G. Wei, Host-guest interactions of thiabendazole with normal and modified cucurbituril: ¹H NMR, phase solubility and antifungal activity studies, *Supramol. Chem.* 27 (2015) 386–392.
- [4] S.E. Bassam, N. Benhamou, O. Carisse, The role of melanin in the antagonistic interaction between the apple scab pathogen *Venturia inaequalis* and *Microsphaeropsis ochracea*, *Can. J. Microbiol.* 48 (2002) 349–358.
- [5] Z. Mahdaviyar, S. Samiee, Theoretical investigation of inclusion complex formation of gold (III) - dimethylthiocarbamate anticancer agents with cucurbit[n=5,6]urils, *Arab. J. Chem.* 7 (2014) 425–435.
- [6] M.S. Bali, D.P. Buck, A.J. Coe, A.L. Day, J.G. Collins, Cucurbituril binding of trans $[(PtCl(NH_3)_2]_2(\mu-NH_2(CH_2)_6NH_2)]^{2+}$ and the effect on the reaction with cysteine, *Dalton Trans.* (45) (2006) 5337–5344.
- [7] Y. Fan, R. Gao, Y. Jiang, B. Bian, Z. Tao, G. Wei, X. Xiao, Interaction of pesticide pyroquilon with two different cucurbit[n]uril, *J. Incl. Phenom. Macro.* 95 (2019) 207–213.
- [8] J. Pérez-Jordá, A.D. Becke, A density-functional study of van der Waals forces: rare gas diatomics, *Chem. Phys. Lett.* 233 (1995) 134–137.
- [9] J.M. Pérez-Jordá, E. San-Fabian, A.J. Pérez-Jiménez, Density-functional study of van der Waals forces on rare-gas diatomics: Hartree-Fock exchange, *J. Chem. Phys.* 110 (1999) 1916–1920.
- [10] S. Grimme, Accurate description of van der Waals complexes by density functional theory including empirical corrections, *J. Comput. Chem.* 25 (2004) 1463–1473.
- [11] S. Grimme, Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction, *J. Comput. Chem.* 27 (2006) 1787–1799.
- [12] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu, *J. Chem. Phys.* 132 (2010), 154104.
- [13] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, S. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, revision D.01, Gaussian, Inc, Wallingford, 2013.
- [14] Hyperchem, Hypercube, Inc., USA, Hyperchem, Release 7.51 for Windows 2002, Hypercube, Inc, 2002.
- [15] A.D. Becke, Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior, *Phys. Rev. A* 38 (1988) 3098–3100.
- [16] Y. Zhao, D.G. Truhlar, The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals, *Theor. Chem. Accounts* 120 (2007) 215–241.
- [17] S.F. Boys, F. Bernardi, The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors, *Mol. Phys.* 19 (1970) 553–566.
- [18] F.B. van Duijneveldt, J.G.C.M. van Duijneveldt-van de Rijdt, J.H. van Lenthe, State of the art in counterpoise theory, *Chem. Rev.* 94 (1994) 1873–1885.
- [19] J. González, I. Baños, I. León, J. Contreras-García, E.J. Cocinero, A. Lesarri, J. Millán, Unravelling protein-DNA interactions at molecular level: a DFT and NCI study, *J. Chem. Theory Comput.* 12 (2016) 523–534.
- [20] T. Lu, F. Chen, Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer, *J. Comput. Chem.* 33 (2011) 580–592.
- [21] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, VMD: visual molecular dynamics, *J. Mol. Graph.* 14 (1996) 33–38.
- [22] R.F. Bader, Atoms in molecules, *Acc. Chem. Res.* 18 (1985) 9–15.
- [23] ADF, in: E.J. Baerends, T. Ziegler, A.J. Atkins, J. Autschbach, O. Baseggio, D. Bashford, A. Bérces, F.M. Bickelhaupt, C. Bo, P.M. Boerrigter, L. Cavallo, C. Daul, D.P. Chong, D.V. Chulhai, L. Deng, R.M. Dickson, J.M. Dieterich, D.E. Ellis, M. van Faassen, L. Fan, T.H. Fischer, C. Fonseca Guerra, M. Franchini, A. Ghysels, A. Giammona, S.J.A. van Gisbergen, A. Goetz, A.W. Götz, J.A. Groeneveld, O.V. Gritsenko, M. Grüning, S. Gusarov, F.E. Harris, P. van den Hoek, Z. Hu, C.R. Jacob, H. Jacobsen, L. Jensen, L. Joubert, J.W. Kaminski, G. van Kessel, C. König, F. Kootstra, A. Kovalenko, M.V. Krykunov, E. van Lenthe, D.A. McCormack, A. Michalak, M. Mitoraj, S.M. Morton, J. Neugebauer, V.P. Nicu, L. Noodleman, V.P. Osinga, S. Patchkovskii, M. Pavanello, C.A. Peeples, P.H.T. Philipsen, D. Post, C.A. Pye, H. Ramanantoanina, P. Ramos, W. Ravenek, J.I. Rodríguez, P. Ros, R. Rüger, P.R.T. Schipper, D. Schlüß, H. van Schoot, G. Schreckenbach, J.S. Seldenthuis, M. Seth, J.G. Snijders, M. Solà, M. Stener, M. Swart, D. Swerhone, V. Tognetti, G. te Velde, P. Vernooijs, L. Versluis, L. Visscher, O. Visser, F. Wang, T.A. Wesolowski, E.M. van Wezenbeek, G. Wiesenecker, S.K. Wolff, T.K. Woo, A.L. Yakovlev (Eds.), *SCM, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands*, 2017 <http://www.scm.com>.
- [24] S.M.R. De Sousa, L. Guimarães, J.L. Ferrari, W.B. De Almeida, C.S. Nascimento Jr., A DFT investigation on the host/guest inclusion process of prilocaine into β -cyclodextrin, *Chem. Phys. Lett.* 652 (2016) 123–129.
- [25] A. Mehranfar, M. Izadyar, A.N. Shamkhali, Theoretical study on alkaloid encapsulating via monohydroxy-cucurbit [n] uril (n = 8, 10)/graphene oxide composite, *J. Mol. Liq.* 288 (2019), 111085.
- [26] T. Ziegler, A. Rauk, On the calculation of bonding energies by the Hartree-Fock Slater method, *Theor. Chim. Acta* 45 (1977) 1–10.
- [27] N.S. Venkataramanan, A. Suvitha, Y. Kawazoe, Unraveling the binding nature of hexane with quinone functionalized pillar[5]quinone: a computational study, *J. Incl. Phenom. Macro.* 95 (2019) 307–319.
- [28] S. Ramalingam, S. Periandy, M. Karabacak, N. Karthikeyan, Spectroscopic (FT-IR/FT-Raman) and computational (HF/DFT) investigation and HOMO/LUMO/MEP analysis on 2-amino-4-chlorophenol, *Spectrochim. Acta A* 104 (2013) 337–351.
- [29] I. Fleming, *Front. Orbitals Org. Chem. React.*, Wiley, New York, 1976.
- [30] A.M. Asiri, M. Karabacak, M. Kurt, K.A. Alamry, Synthesis, molecular conformation, vibrational and electronic transition, isometric chemical shift, polarizability and hyperpolarizability analysis of 3-(4-Methoxy-phenyl)-2-(4-nitro-phenyl)-acrylonitrile: a combined experimental and theoretical analysis, *Spectrochim. Acta A* 82 (2011) 444–455.
- [31] H. Safia, L. Ismahan, G. Abdelkrim, C. Mouna, N. Leila, M. Fatiha, Density functional theories study of the interactions between host β -cyclodextrin and guest 8-anilino-naphthalene-1-sulfonate: molecular structure, HOMO, LUMO, NBO, QTAIM and NMR analyses, *J. Mol. Liq.* 280 (2019) 218–229.
- [32] L. Ismahan, N. Leila, M. Fatiha, G. Abdelkrim, C. Mouna, B. Nada, H. Brahim, Computational study of inclusion complex of l-glutamine/beta-cyclodextrin: electronic and intermolecular interactions investigations, *J. Mol. Struct.* 1206 (2020) 127740.
- [33] M. Nora, L. Ismahan, G. Abdelkrim, C. Mouna, N. Leila, M. Fatiha, N. Boulaha, H. Brahim, Interactions in inclusion complex of β -cyclodextrin/l-Methionine: DFT computational studies, *J. Incl. Phenom. Macro.* 96 (2020) 43–54.
- [34] N.S. Venkataramanan, A. Suvitha, Y. Kawazoe, Unravelling the nature of binding of cubane and substituted cubanes within cucurbiturils: a DFT and NCI study, *J. Mol. Liq.* 260 (2018) 18–29.
- [35] J. Padmanabhan, R. Parthasarathi, V. Subramanian, P.K. Chattaraj, Electrophilicity-based charge transfer descriptor, *J. Phys. Chem. A* 111 (2007) 1358–1361.
- [36] C. Morell, A. Grand, A. Toro-Labbé, New dual descriptor for chemical reactivity, *J. Phys. Chem. A* 109 (2005) 205–212.
- [37] D.N. Lande, M.N. Shewale, S.P. Gejji, Host-guest interactions accompanying the encapsulation of 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane within endo-functionalized macrocycles, *J. Phys. Chem. A* 121 (2017) 3792–3802.
- [38] S.S. Rao, S.P. Gejji, CO₂ absorption using fluorine functionalized ionic liquids: interplay of hydrogen and σ -hole interactions, *J. Phys. Chem. A* 120 (2016) 1243–1260.
- [39] D. Sahu, K. Jana, B. Ganguly, The role of non-covalent interaction for the adsorption of CO₂ and hydrocarbons with per-hydroxylated pillar[6]arene: a computational study, *New J. Chem.* 41 (2017) 12044–12051.
- [40] E. Zahedi, S. Shaabani, A. Shiroudi, Following the molecular mechanism of decarbonylation of unsaturated cyclic ketones using bonding evolution theory coupled with NCI analysis, *J. Phys. Chem. A* 121 (2017) 8504–8517.
- [41] R.F.W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford, 1990.
- [42] C.F. Matta, R.J. Boyd, *The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design*, Wiley, Weinheim, 2007.
- [43] P.S.V. Kumara, V.R. Vendra, V. Subramanian, Bader's theory of atoms in molecules (AIM) and its applications to chemical bonding, *J. Chem. Sci.* (10) (2016) 1527–1536.
- [44] I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero, The behaviour of ylides containing N, O, and C atoms, as hydrogen bond acceptors, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 11154–11161.
- [45] P.L. Verma, S.P. Gejji, Electronic structure, spectral characteristics and physico-chemical properties of linear, branched and cyclic alkyl group substituted 1-alkyl-3-butylimidazolium cation based ionic liquids, *J. Mol. Liq.* 251 (2018) 394–406.
- [46] P.L. Verma, S.P. Gejji, Modeling protic dicationic ionic liquids based on quaternary ammonium, imidazolium or pyrrolidinium cations and bis (trifluoromethanesulfonyl) imide anion: structure and spectral characteristics, *J. Mol. Graph. Model.* 85 (2018) 304–315.
- [47] S.J. Grabowski, W.A. Sokalski, J. Leszczynski, Wide spectrum of H...H interactions: van der Waals contacts, dihydrogen bonds and covalency, *Chem. Phys.* 337 (2007) 68–76.
- [48] E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte, Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities, *Chem. Phys. Lett.* 285 (1998) 170–173.
- [49] P. Singh, P.L. Verma, S.P. Gejji, A computational study on structure and bonding in ion pairs accompanying pyrrolidinium and piperidinium based ionic liquids, *J. Mol. Liq.* 234 (2017) 227–239.
- [50] A. Bouhadiba, Y. Belhocine, M. Rahim, I. Djilani, L. Nouar, D.E. Khatmi, Host-guest interaction between tyrosine and β -cyclodextrin: molecular modeling and nuclear studies, *J. Mol. Liq.* 233 (2017) 358–363.
- [51] G. Schreckenbach, T. Ziegler, Calculation of NMR shielding tensors using gauge-including atomic orbitals and modern density functional theory, *J. Phys. Chem.* 99 (1995) 606–611.
- [52] P. Pulay, J.F. Hinton, *Shielding Theory: GIAO Method*, eMagRes, 2007.
- [53] P.L. Verma, S.P. Gejji, Electronic structure and spectral characteristics of alkyl substituted imidazolium based dication-X₂ (X = Br, BF₄, PF₆ and CF₃SO₃) complexes from theory, *J. Mol. Liq.* 293 (2019), 111548.

- [54] P.L. Verma, L.J. Bartolotti, S.P. Gejji, Probing molecular interactions in functionalized asymmetric quaternary ammonium-based dicationic ionic liquids, *J. Phys. Chem. A* 120 (2016) 7732–7744.
- [55] P.L. Verma, S.S. Rao, S.P. Gejji, Probing molecular interactions underlying imidazolium and pyridinium based ionic liquids, *J. Mol. Liq.* 212 (2015) 885–899.
- [56] J.R. Lane, S.D. Schröder, G.C. Saunders, H.G. Kjaergaard, Intramolecular hydrogen bonding in substituted aminoalcohols, *J. Phys. Chem. A* 120 (2016) 6371–6378.
- [57] P.L. Verma, S.P. Gejji, Unveiling noncovalent interactions in imidazolium, pyrrolidinium, or quaternary ammonium cation and acetate anion based protic ionic liquids: structure and spectral characteristics, *J. Phys. Chem. A* 122 (2018) 6225–6235.