

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



Faculté : Mathématiques, de l'Informatique et des Sciences de la Matière

Département : Sciences de la Matière

Laboratoire de domiciliation : Laboratoire de Chimie Appliquée - LCA

## THÈSE

### EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTORAT EN 3<sup>ème</sup> CYCLE

Domaine : Sciences de la Matière

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie moléculaire

Présentée par

**GHERIBI Meryem**

*Intitulée*

**Quantification des interactions dans les supramoléculaires :  
Complexes d'inclusion**

Soutenu le : .....

Devant le Jury composé de :

Nom et Prénom	Grade		
Nouar Leila	Professeur	Univ.de 8 Mai 1945 Guelma	Présidente
Madi Fatiha	Professeur	Univ.de 8 Mai 1945 Guelma	Encadreur
Merdes Rachid	Professeur	Univ.de 8 Mai 1945 Guelma	Co-encadreur
Djemil Reyenne	MCA	Univ.de 8 Mai 1945 Guelma	Examineur
Bouhadiba abdel Aziz	MCA	Univ.de 20 Aout 1955 de Skikda.	Examineur

Année Universitaire : 2020/2021

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond d'amour à celle qui m'a  
arrosé de tendresse et d'espoirs, à la source d'amour incessible, à la mère des  
sentiments fragiles qui ma bénie par ces prières*

*Ma mère*

*A mon support dans ma vie, qui m'appris m'a supporté et m'a dirigé vers le gloire*

*Mon père*

*A mon mari*

*A mes enfants nursine & rassim*

*A mes chères sœurs*

*A mon petit frère sadjed*

*A tout ma famille*

*A mes amies*

## **Remerciement**

*Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie appliqué et  
laboratoire de chimie Computationnelle et Nanostructure.*

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

*J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à madame NOUAR  
Leila, Professeur à l'Université 8 Mai 1945, Guelma, qui m'a fait  
l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je tiens à remercier  
chaleureusement Monsieur MERDES Rachid co-encadreur,  
professeur à l'université 08 mai 1945 Guelma, souhaite également  
présenter mes remerciements monsieur BOUAFDIBA AZIZ  
M.C.A, à l'université de Skikda et madame DJEMIL Reyenne pour  
avoir accepté d'examiner cette thèse*

*Je souhaite également présenter mes remerciements à tous mes  
enseignants. Je tiens à remercier très sincèrement tous les membres de  
laboratoire LCA et LCCN de l'université 8 Mai 1945.*

## Table des matières

Dédicace.....	i
Remerciement.....	ii
Résumé .....	iii
Abstract.....	iv
المخلص.....	v
Préambule.....	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des tableaux.....	ix
Abréviations et Symboles.....	x
Introduction générale.....	2
<b>CHAPITRE I :La molécule invitée :La vanilline</b>	
I.1 Introduction .....	6
I. 2 Définition.....	6
I.3 Propriétés physiques et chimiques .....	7
I.4 Production et synthèse.....	7
I.4.1 Synthèse à partir du gaiacol.....	8
I.4.2 Synthèse à partir du 4-hydroxybenzaldéhyde .....	8
I.4.3. Synthèse à partir de l'eugénol .....	8
I.4.4 Synthèse à partir de la lignine.....	9
I.4.5 Synthèse à partir de la curcumine .....	9
I.4.6 Biogénèse à partir des résidus sucriers de la betterave ou de l'industrie du maïs .....	9
I.5 Recherche et développement .....	9
I.6 Différences avec la vanille .....	10
I.7 Production mondiale .....	10
I.8 Utilisation .....	10
I.9 Complexation de la vanilline dans les cyclodextrines [24] [25] :.....	11
<b>Chapitre II:Cyclodextrines , Cucurbit[7]uril et leurs complexes d'inclusions</b>	
II. la chimie supramoléculaire.....	14
II.1 Introduction.....	14
II.2 La molécule hôte : la Béta-Cyclodextrine.....	14
II.2.1 Bref Historique des Cyclodextrines .....	14
II.2.2 Structures des cyclodextrines .....	16
II.2.3 Caractéristiques physico-chimiques .....	18



II.2.4	Production des Cyclodextrines .....	20
II.2.5	Biodégradabilité des cyclodextrines .....	20
II.2.6	Domaines d'applications des cyclodextrines .....	20
II.2.7	Toxicité et métabolite des cyclodextrines .....	22
II.3	La molécule hôte : les cucurbiturils.....	23
II.3.1	Synthèse des cucurbiturils : .....	23
II.3.2	Taille des cucurbiturils .....	25
II.3.3	Propriétés physico-chimiques générales des cucurbiturils.....	26
II.4	Les complexes d'inclusion .....	27
II.4.1	Thermodynamique de la complexation .....	28
II.4.2	Stœchiométrie de la complexation .....	28
II.4.3	Préparation de complexe d'inclusion.....	29
II.4.4	Mécanisme d'inclusion .....	29
II.4.5	Energies et forces stabilisantes des complexes supramoléculaires .....	30
II.4.6	Techniques analytiques de caractérisation des complexes d'inclusion .....	33
II.4.7	Les conséquences d'une inclusion.....	33
II.4.8	Méthodes théoriques de caractérisation des complexes d'inclusion.....	33
<b>Chapitre III:Les Méthodes quantiques de la chimie supramoléculaire</b>		
III	Méthodes quantiques utilisées.....	36
III.1	Méthodes semi-empiriques .....	36
III.2	Méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité .....	36
III.2.1	Les fonctionnelles hybrides .....	38
III.3	Les bases d'orbitales atomiques .....	40
III.4	Méthodes d'analyses de la densité électronique.....	42
III.4.1	Les orbitales frontières : HOMO-LUMO.....	42
III.4.2	Les descripteurs de réactivité globaux.....	42
III.4.3	L'analyse NBO (Natural Bond Orbital).....	43
III.4.4	L'analyse de populations de Mulliken .....	44
III.4.5	L'analyse QTAIM.....	45
III.4.6	Analyse des interactions non covalentes (NCI).....	48
III.4.7	L'analyse de décomposition de l'énergie (EDA) .....	50
III.4.8	Modélisation de l'effet du solvant .....	50
III.4.9	Théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps(TD-DFT) ....	53
<b>Chapitre IV:Résultats et discussions</b>		
IV. 1	Introduction .....	55
IV.2	Construction et optimisation des molécules de départ .....	55

<b>IV.3 Méthodologie de calcul des composantes énergétiques</b> .....	<b>57</b>
<b>IV.4 Localisation du minimum global</b> .....	<b>58</b>
<b>IV.5 Paramètres énergétiques :</b> .....	<b>60</b>
<b>IV.5.1 Analyse des différentes composantes énergétiques :</b> .....	<b>60</b>
<b>IV.5.2 Les Structures des complexes d'inclusion :</b> .....	<b>61</b>
<b>IV.5.2 Calcul GIO / <sup>1</sup>HNMR :</b> .....	<b>64</b>
<b>IV.5.3 absorption UV-visible</b> .....	<b>65</b>
<b>IV.5.4 Analyse du moment dipolaire</b> .....	<b>67</b>
<b>IV.5.5 Analyse de décomposition de l'énergie</b> .....	<b>68</b>
<b>IV.6 Etude des interactions intermoléculaires</b> .....	<b>69</b>
<b>IV.6.1 Analyse par les orbitales NBO</b> .....	<b>69</b>
<b>IV.6.2 Charges atomiques de Mulliken</b> .....	<b>72</b>
<b>IV.6.3 Analyse QTAIM</b> .....	<b>74</b>
<b>IV.6.3 Analyse des interactions non covalentes NCI</b> .....	<b>77</b>
<b>IV.6.4 IGM Analysis :</b> .....	<b>79</b>
<b>IV.7 Etude du comportement de la vanilline dans la cavité de la cucurbit[7]uril(CB7)</b> .....	<b>81</b>
<b>IV.7.1 Analyse des différents composants énergétiques :</b> .....	<b>81</b>
<b>IV.7.2 structures du complexe vanilline @CB :</b> .....	<b>82</b>
<b>IV.8 Etude des interactions intermoléculaires</b> .....	<b>83</b>
<b>IV.8.1 Analyse par les orbitales NBO</b> .....	<b>83</b>
<b>IV.8.2 Analyse QTAIM</b> .....	<b>83</b>
<b>Conclusion générale</b> .....	<b>88</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>90</b>
<b>perspective</b> .....	<b>97</b>

## *Résumé*

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

Une recherche conformationnelle par la méthode semi-empirique PM6-DH+ a permis de détecter deux minimums globaux : le modèle A situé à (0Å) et le modèle B situé à (-6Å) de la cavité large de la  $\beta$ -CD.

Ces deux modèles ont fait l'objet d'une optimisation géométrique en utilisant les fonctionnelles de la DFT : B3LYP,  $\omega$ B97XD et M062-XD avec une base 6-311 G (d, p). Du point de vue énergétique le modèle B s'est montré plus stable qu'A dans le vide et dans l'eau.

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

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

**Les mots clés:** GIAO, EDA, NBO, QAIM, NCI, IGM, vanilline and  $\beta$ -CD.

### ***Abstract***

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

A conformational search by the semi-empirical PM6-DH+ method made it possible to detect two global minima: model A located at (0Å) and model B located at (-6Å) of the wide cavity of  $\beta$ -CD. These models were geometrically optimized using the DFT functionalities: B3LYP,  $\omega$ B97XD and M062-XD with a 6-311 G (d, p) base. From the energy point of view, model B is more stable than model A in vacuum and in water.

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

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

**Keywords:** GIAO, EDA, NBO, QAIM, NCI, IGM, vanillin and  $\beta$ -CD.

## المخلص

في هذا العمل ، تمت دراسة بنية واستقرار معقد التضمين المكون من الفانيلين وبيتا-سيكلودكسترين ( $\beta$ -CD) نظرياً بواسطة طرق حسابية مختلفة في الطور الغازي وفي المذيب بطريقة ضمنية نموذج (CPCM) .  
أتاح البحث المطابق بواسطة طريقة + PM6-DH شبه التجريبية اكتشاف حد أدنى عالميين: النموذج A الموجود عند (0 Å) والنموذج B الموجود عند (6- Å) من التجويف الواسع لـ  $\beta$ -CD. تم تحسين هذه النماذج هندسيًا باستخدام وظائف DFT: B3LYP و B97XD و M062-XD بقاعدة-311G (d,p)-6، من وجهة نظر الطاقة ، يعتبر النموذج B أكثر استقرارًا من النموذج A في الفراغ وفي الماء.  
أتاحت التحليلات النظرية التي أجرتها EDA و AIM و NBO و QAIM و NCI عد وتصور روابط الهيدروجين وروابط Vander Waals التي توضح استقرار النموذجين.  
سمح حساب انتقالات الإلكترون للنموذجين بنظرية الكثافة الوظيفية ( TD-DFT على المستوى النظري B3LYP /6-311G(d,p) في المذيب باكتشاف ثلاثة نطاقات امتصاص في الأشعة فوق البنفسجية / المرئية لكليهما النماذج وتجد أن تحويل الرسوم قد حدث بين المضيف والمضيف.

الكلمات المفتاحية: GIAO و EDA و NBO و QAIM و NCI و IGM و vanilline و  $\beta$ -CD.

## *Préambule*

Le travail rapporté dans cette thèse, en vue de l'obtention du titre de Docteur de l'université du 8 Mai 45 de Guelma en 3<sup>ème</sup> CYCLE, a donné lieu à la publication suivante (Voir Annexe) :

**Titre:** *Computational investigation of vanillin@β-cyclodextrin inclusion complex: Electronic and intermolecular analysis*

**Réf:** Gheribi Meryem, Ksouri Rabah, Madi Fatiha, Nouar Leila, Bouhadiba AbdelAziz, Djellala Imane, Merdes Rachid , *Journal of Molecular Liquids*, *Published on line*: 1 January 2021 <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114839>

### Liste des figures

Numéro	Titre	Page
I.1	structure de la vanilline	06
I.2	Réaction de synthèse de la vanilline à partir du gaïacol	08
I.3	Réaction de synthèse de la vanilline à partir du 4-hydroxybenzaldéhyde	08
I.4	Réaction de synthèse de la vanilline à partir de l'eugénol	09
I.5	Diagrammes de diffraction des rayons X de CD/vanilline et les thermogrammes de la vanilline	11
II.1	a) schéma général de la dégradation enzymatique de l'amidon b) structure chimique et c) structure tridimensionnelle montrant la forme en cône de la cyclodextrine	18
II.2	La forme structurale des cyclodextrines natives.	18
II.3	Propriétés structurale et forme tridimensionnel des cyclodextrines	20
II.4	(en haut) synthèse d'homologues (CB[n]) par condensation de glycolurile et du formaldéhyde dans des conditions acides. (Bas) différentes représentations de la structure CB [7]	27
II.5	Structure cristalline du complexe(CB5)@(CB10)comprenant Un anion de chlore	20
II.6	Vue de la structure cristalline du complexe $Eu^{3+}$ @ (CB[14]) aux rayons X(des atomes d'hydrogène éliminés pour plus de clarté).	21
II.7	Représentation 3D d'un complexe CD/Substrat	24
II.8	Représentation schématique de quelques types de stœchiométries	25
III.1	Echelle de couleur pour la représentation des interactions NCI.	52
IV.1	Structures géométriques de la $\beta$ -CD /CB7 et du vanilline optimisées par la méthode PM6-DH+	56
IV.2	Orientations adoptées pendant le processus de l'inclusion du vanilline@ $\beta$ -CD selon les modèles A et B.	59
IV.3	Énergies de stabilité de la complexation d'inclusion du la vanilline dans $\beta$ -CD à différentes positions, calculs PM6-DH+	61
IV.4	Structures géométriques du complexe la vanilline/ $\beta$ -CD obtenues par PM6-DH+ : modèle A ( $Z= 0\text{\AA}$ ), modèle B ( $Z= -6\text{\AA}$ ).	61
IV.5	Structures optimisées des complexes d'inclusion vanilline @ $\beta$ -CD	64

<b>IV.6</b>	Comparaison des déplacements chimiques expérimentaux et théoriques 1 H de la forme libre et complexée de la vanilline calculés au niveau B3LYP / 6- 311G (d, p) de la théorie.	<b>67</b>
<b>IV.7</b>	Spectre d'absorption calculé TD-DFT du vanilline@ $\beta$ -CD, modèle A et B	<b>68</b>
<b>IV.8</b>	Tracé des orbitales moléculaires des énergies d'excitation verticale (E, eV) et les forces d'oscillateur (f) pour les complexes d'inclusion vanilline@ $\beta$ -CD, Modèle A et B.	<b>69</b>
<b>IV.9</b>	Analyse de la topographie moléculaire obtenue à partir de l'analyse AIM du complexe d'inclusion vanilline @ $\beta$ -CD; C1 modèle A sous vide, C2 modèle B sous vide, C'1 modèle A dans vide et C'2 modèle B dans l'eau	<b>79</b>
<b>IV.10</b>	Tracés du (des) gradient (s) de densité réduit (s) en fonction de la densité électronique multiplié par le signe de la deuxième valeur propre de Hesse ( $\text{signe} \lambda_2$ ) $\rho$ de (a) C1, (b) C2, (c) C'1 et (d) C'2 complexes d'inclusion.	<b>80</b>
<b>IV.11</b>	Illustrations graphiques des interactions non covalentes NCI, obtenu par la méthode M06-2X/6-311G(d, p)	<b>81</b>
<b>IV.12</b>	Cartes de dispersion visuelles entre $\delta g$ inter et $\delta g$ intra vs. signe ( $\lambda_2$ ) $\rho$ de (a) C1, (b) C2, (c) C'1 et (d) C'2	<b>82</b>
<b>IV.13</b>	Interactions visuelles faibles de (a) C1, (b) C2, (c) C'1 et (d) C'2 obtenues par analyse IGM.	<b>83</b>
<b>IV.14</b>	Structures optimisées des complexes d'inclusion vanilline @ CB7.	<b>84</b>



## Liste des tableaux

Numéro	Titre	Page
<b>I.1</b>	des Propriété physico-chimique de la vanilline	<b>07</b>
<b>II.1</b>	Quelques étapes primordiales dans l’histoire des cyclodextrines	<b>16</b>
<b>II.2</b>	Caractéristiques physico-chimique des cyclodextrines	<b>19</b>
<b>II.3</b>	Exemples d'amélioration des principes actifs par utilisation des CDs	<b>22</b>
<b>II.4</b>	Dimensions et propriétés physiques des CB[n]	<b>24</b>
<b>III.1</b>	Caractéristiques principales des orbitales NBO	<b>46</b>
<b>IV.1</b>	$E_{HOMO}$ , $E_{LUMO}$ , $\Delta$ ( $E_{HOMO}$ et $E_{LUMO}$ ), le potentiel électronique ( $\mu$ ), la dureté ( $\eta$ ) et l'indice d'électrophilicité global ( $\omega$ ) de complexe d'inclusion vanilline @ $\beta$ - CD	<b>62</b>
<b>IV.2</b>	Déplacements chimiques RMN 1H ( $\delta$ , ppm) dans D2O calculés par l'approche GIAO pour la vanilline avant et après complexation dans la cavité $\beta$ -CD.	<b>67</b>
<b>IV.3</b>	Contribution énergétique de l'analyse EDA (kcal / mol).	<b>71</b>
<b>IV.4</b>	Orbitale naturelle et énergies E (2) correspondantes dans le complexe d'inclusion vanilline @ $\beta$ -CD.	<b>71</b>
<b>IV.5</b>	Charges atomiques de Mulliken du Vanilline isolé et dans les orientations A et B par les méthodes B3LYP/6-311G (d, p) ; M06-2X/6-311G (d, p) et $\omega$ B97-XD /6-311G (d, p) dans l'eau.	<b>75</b>
<b>IV.6</b>	Charges atomiques de Mulliken du Vanilline isolé et dans les orientations A et B par les méthodes B3LYP/6-311G (d, p) ; M06-2X/6-311G (d, p) et $\omega$ B97-XD /6-311G (d, p) dans le vide.	<b>75</b>
<b>IV.7</b>	Paramètres topologiques calculés par théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM).	<b>77</b>
<b>IV.8</b>	$E_{HOMO}$ , $E_{LUMO}$ , $\Delta$ ( $E_{HOMO}$ et $E_{LUMO}$ ), le potentiel électronique ( $\mu$ ), la dureté ( $\eta$ ) et l'indice d'électrophilicité global ( $\omega$ ) de complexe d'inclusion vanilline @CB7	<b>84</b>
<b>IV.9</b>	Orbitale naturelle et énergies E (2) correspondantes dans le complexe d'inclusion vanilline @ CB7.	<b>85</b>
<b>IV.10</b>	Paramètres topologiques calculés par QTAIM au niveau théorique B3LYP/6-311G (d, p)	<b>87</b>

## Abréviations et Symboles

<b><math>\beta</math>-CD:</b>	$\beta$ -Cyclodextrine.
<b><math>\alpha</math>-CD:</b>	Alpha-Cyclodextrine.
<b><math>\gamma</math>-CD:</b>	Gamma-Cyclodextrine.
<b><math>\lambda_n</math> :</b>	Valeurs propres de la matrice Hessienne
<b>AIM:</b>	atoms-in-molecules
<b>AM1:</b>	Austin Model 1
<b>ACD:</b>	Analyse Calorimétrique Différentielle
<b>B3LYP:</b>	Becke -3 paramètres -Lee, Yang, Parr
<b>BCP:</b>	Bond critical point.
<b>CB[n]:</b>	Cucurbiturils (n unités glycoluril)
<b>CB [7]:</b>	Cucurbit [7] uril
<b>CPU:</b>	Central Processing Unit.
<b>CCP:</b>	Cage Critical Point
<b>CPCM:</b>	Cosmo-Polarisable Continuum Model
<b>DFT:</b>	Density Functional Theory.
<b>EDA:</b>	Energy decomposition analysis
<b>FMO:</b>	Orbitales moléculaire frontières
<b>GGA:</b>	Generalized Gradient Approximation
<b>GTO:</b>	Gaussian Type Orbital
<b>HF:</b>	Hartree-Fock
<b>HOMO :</b>	Highest Occupied Molecular Orbital
<b>IR :</b>	Infra-Rouge
<b>LDA :</b>	Local Density Approximation
<b>LUMO :</b>	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
<b>M06-2X :</b>	Minnesota Family of the hybrid functionals of Truhlar and Zhao
<b>MM:</b>	Mécanique moléculaire.
<b>NBO:</b>	Natural Bond Orbital
<b>NCP:</b>	Nuclear Critical Point
<b>NCI:</b>	Non covalent interaction
<b>ONIOM:</b>	Our own N-layered Integrated Molecular Orbital and molecular Mechanics
<b>OM:</b>	Orbitale Moléculaire

<b>PCM:</b>	Polarizable Continuum Model
<b>PM3:</b>	Parametric Method 3
<b>PM6:</b>	Parametric Method 6
<b>PM6-DH:</b>	Modèle paramétrisés 6–correction sur la dispersion et les liaisons hydrogènes.
<b>QM:</b>	. Quantum Mechanics
<b>QTAIM:</b>	Quantum Theory of Atoms in Molecules
<b>RCP:</b>	Ring Critical Point
<b>RMN:</b>	Résonance Magnétique Nucléaire
<b>SCF :</b>	Self-Consistent Field
<b>SE :</b>	Semi empirique
<b>STO :</b>	Slater Type Orbital
<b>TG:</b>	Thermogravimétrie
<b>UV:</b>	Ultra-Violet
<b>3-21G:</b>	La Split Valence-Double Zêta (SV-DZ)
<b>6-31G:</b>	La Split Valence-Triple Zêta (SV-TZ)

---

---

## **Introduction générale**

---

---

### Introduction générale

La chimie supramoléculaire est la science qui étudie les interactions non covalentes entre atomes au sein d'une même molécule ou au sein d'un ensemble moléculaire [1].

Le développement de cette branche de chimie a induit un grand intérêt pour l'étude des molécules macrocycliques présentant des cavités intramoléculaires telles que les cyclodextrines [2]. Ces molécules cages sont devenues des modèles très répandus en raison de leur architecture moléculaire unique appropriée à la complexation d'une large gamme de composés.

L'exploitation des capacités d'inclusion et la biocompatibilité de ces molécules au cours des dernières années, ont ainsi entraîné un accroissement du nombre et de la diversité des applications scientifiques et industrielles [3, 4].

Les interactions hôte-invité qui sont à la base de la formation des complexes d'inclusion des CDs font partie des interactions gouvernant la chimie supra moléculaire. En effet, la stabilité de ces systèmes moléculaires repose sur l'établissement d'interactions non covalentes de faible énergie qui dépendent de la géométrie et de la nature des groupements chimiques portés par la molécule à inclure dans la cavité hydrophobe du CD [5, 6].

LA littérature montre qu'il est possible de déterminer la structure géométrique des complexes d'inclusion à partir des propriétés chimiques et physiques obtenues sur la base d'une étude envisagée à l'aide des méthodes spectroscopiques usuelles [7-8]. La spectroscopie RMN, par exemple, permet de localiser les différents types d'atomes, identifier leurs environnements et en déduire la structure géométrique du complexe d'inclusion à l'étude [9]. En revanche, la connaissance des caractéristiques des différentes interactions mise en jeu en se basant uniquement sur les techniques expérimentales reste limitée et nécessite souvent une interprétation à l'aide de modèles afin d'extraire les informations complémentaires telles que les propriétés à la géométrie d'équilibre, la stabilité énergétique et la nature des liaisons établies entre l'hôte et l'invité.

Récemment, la modélisation moléculaire en parallèle avec la chimie théorique sont devenues des outils indispensables pour la détermination structurale des systèmes chimiques puisqu'elles permettent d'expliquer l'aspect électronique qui gouverne les propriétés physico-chimiques mesurées [10, 11].

Dans ce contexte, une combinaison entre les approches, expérimentale et théorique, s'emble être très efficace afin d'aboutir à un concept plus précis des propriétés et des interactions responsables de l'assemblage des molécules dans une structure hôte-invité bien déterminée [12-13].

Ce travail de thèse portera spécifiquement sur l'étude théorique du processus d'inclusion de la vanilline et la  $\beta$ -CD et CB7. L'association est assurée par l'implication de plusieurs interactions non-covalentes qui sont de faible amplitude comparées aux interactions covalentes.

Différentes approches théoriques ont été mises à profit, au cours de cette étude dont le principal objectif étant l'apport des explications concrètes de la structure géométrique proposée [14] avec une illustration des diverses forces motrices responsables de la stabilité du complexe formé.

Étant donné la taille importante (en nombres d'électrons) du complexe d'inclusion à l'étude, il est nécessaire d'envisager une méthodologie de calcul purement quantique afin de prendre en compte la corrélation entre tous les couples électroniques dans l'estimation de l'énergie de stabilité du système [15]. Les méthodes *ab initio* (post Hartee-Fock) permettant le traitement de ce terme substantiel, sont souvent difficiles à entreprendre, elles ne sont encore réservées qu'à la simulation de modèles de petites tailles, car leur utilisation entraîne une augmentation du temps de calcul et une énorme mobilisation de ressources informatiques.

A l'heure actuelle, le formalisme de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT), est devenu le meilleur procédé alternatif ; du fait qu'il permet de fournir une description plus précise des interactions mutuelles des systèmes poly-électroniques [16]. Le calcul quantique basé sur le modèle de la fonctionnelle de la densité est incontestablement celui qui donne le meilleur compromis (qualité/temps). Nous l'avons donc entrepris pour expliquer en mieux l'origine de la stabilité du complexe d'inclusion vanilline/ $\beta$ -CD et vanilline/ CB7 et caractériser les différentes liaisons hydrogènes résultantes.

D'un autre côté, il est reconnu que la majorité des propriétés physico-chimiques d'un système sont définies par les électrons des atomes, et plus généralement par la densité électronique du système. C'est pourquoi il existe plusieurs outils permettant de naviguer dans cette densité pour extraire les différentes interactions présentes entre les atomes. Du découpage de la densité, nous pouvons retrouver les charges électroniques des atomes et déterminer les caractéristiques d'une interaction entre deux atomes. Ainsi, afin d'approfondir nos connaissances sur la nature des liaisons non covalentes formées dans le complexe à l'étude, nous avons utilisé trois méthodes, fondamentalement différentes dans leurs constructions, mais qui étudient toutes deux la densité électronique. Dans ce travail, la prédiction des propriétés de liaison s'est appuyée sur l'analyse topologique QTAIM ("Quantum Theory of Atoms in Molecules") développée par R. F.W. Bader [17] et celle faisant intervenir les interactions entre orbitales moléculaires (analyse orbitale NBO) [18].

## Introduction générale

---

Le manuscrit présent est divisé en quatre chapitres principaux suivi d'une conclusion générale et perspective.

- Le premier chapitre rapporte une description de molécules complexe la molécule invitée la vanilline.
- Le deuxième chapitre traite les CD et le CB leur complexe d'inclusion
- Troisième chapitre reprend brièvement les éléments théoriques en relation avec les méthodes de calculs mise à profit pendant la réalisation de cette étude.
- Le quatrième chapitre présente une analyse des différents résultats computationnels obtenus au cours de ce travail.

# **CHAPITRE I**

---

---

**La molécule invitée :**

**La vanilline**

---

---

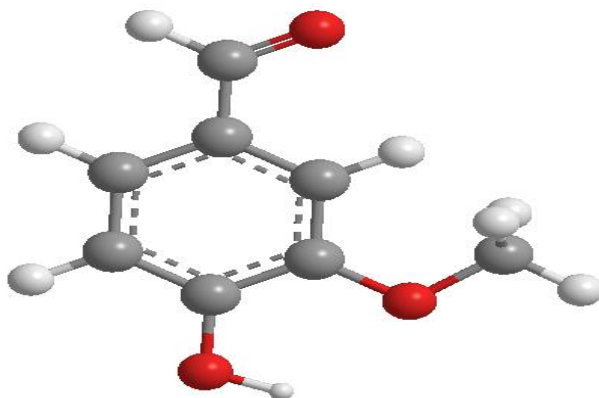


## I.1 Introduction

La vanilline est la molécule invitée destinée à l'étude de sa complexation dans la  $\beta$ -Cyclodextrine et qui fait partie de la grande famille des arômes. Ainsi Il nous est paru de bon sens de consacrer un chapitre au sujet vu leurs importances de plus en plus pertinents dans divers secteurs de l'industrie, agroalimentaire, pharmacologie, chimie verte, et ...

## I. 2 Définition

La vanilline, ou 3-méthoxy-4-hydroxybenzaldéhyde, de formule brute  $C_8H_8O_3$ , est un aldéhyde aromatique qui se présente sous forme de cristaux blancs sensibles à l'humidité et la lumière. Sa solubilité dans l'eau est faible et son coefficient de partage entre l'eau et l'octanol est de 1,70. Ce coefficient détermine la capacité de l'arôme à s'exprimer, donc à engendrer la réponse des récepteurs de l'odorat et du goût. L'aliment dans lequel baigne la vanilline, ou tout autre arôme d'ailleurs, est déterminant : selon sa nature, l'arôme sera susceptible d'être « piégé » et retenu plus ou moins longtemps, comme un vin peut être qualifié de « long en bouche ».[19]



**Figure I.1** : structure de la vanilline

La vanilline est, parmi les multiples composants de l'arôme naturel de la vanille, le plus important et le plus caractéristique. Elle représente 0,75 % à 2 % de la masse de la gousse. Une gousse pesant autour des trois grammes n'en contient donc que 22 à 60 mg.

Elle a été extraite pour la première fois à l'état pur par le chimiste Théodore Nicolas Gobley par macération de la vanille dans l'alcool à 85 °, suivie d'une extraction à l'éther. La substance brune très odorante qu'il obtient après évaporation est portée à ébullition dans l'eau, puis filtrée à chaud. La vanilline est finalement isolée après plusieurs recristallisations successives sous forme de longues aiguilles incolores. [20]

La vanilline a pour la première fois pu être synthétisée en 1874 par Wilhelm Haarmann et Ferdinand Tiemann, à partir de coniférine, un dérivé d'isoeugénol qu'on trouve dans l'écorce de pin. Karl Reimer propose deux ans plus tard, en 1876, une nouvelle voie de synthèse à partir du gaiacol.

### I.3 Propriétés physiques et chimiques

La molécule est un aldéhyde aromatique, d'où ses autres appellations de vanillaldéhyde ou aldéhyde vanillique. En solution, en présence de fer et d'un autre composé alcalin, l'aldéhyde développe une couleur rouge et perd son pouvoir odorant.

La vanilline a une odeur similaire à la vanille avec un goût sucré. Son intensité aromatique est cependant de 2 à 4 fois moins puissante que celui de l'éthylvanilline.

**Tableau I.1** : des Propriété physico-chimique de la vanilline

<b>Propriété physico-chimique</b>	
<b>Nom</b>	4-hydroxyl-3-méthoxybenzaldéhyde
<b>Formule</b>	$C_8H_8O_3$
<b>Synonymes</b>	Aldéhyde méthylprotocatéchuique
<b>Apparence</b>	Solide blanc
<b>Masse molaire</b>	152.14 (25°C)
<b>Masse volumique</b>	1,056 g·cm <sup>-3</sup>
<b>PKa</b>	7,40
<b>T° fusion</b>	81,5 °C
<b>T° ébullition</b>	285 °C
<b>Solubilité</b>	10 g·l <sup>-1</sup> dans l'eau (25 °C)
<b>Point d'éclair</b>	147 °C

### I.4 Production et synthèse

La vanilline peut être fabriquée à faible coût par divers procédés, alors que la vanille est très chère à produire et à préparer. C'est ainsi que la production industrielle de la vanilline et son utilisation dans l'alimentation et les parfums sont devenues bien plus importantes que la production et l'usage de la vanille naturelle.

À titre indicatif, 1 kg de gousses de vanille entière vaut environ 500 euros quand 1 kg de gousses de vanille en poudre vaut dans les 40 euros et qu'un kilogramme d'arôme artificiel de vanille liquide coûte environ 10 euros.

#### I.4.1 Synthèse à partir du gaïacol

En 1876, Karl Reimer a préparé la vanilline à partir du gaïacol. Après dissolution du gaïacol dans une solution d'hydroxyde de potassium, on fait réagir le tout avec du chloroforme. Cette réaction donne lieu à la formation de vanilline ainsi que d'un isomère, la méthoxyaldéhyde salicylique. Les deux composés ainsi formés sont séparés par distillation à la vapeur d'eau sous pression de 2 atmosphères.

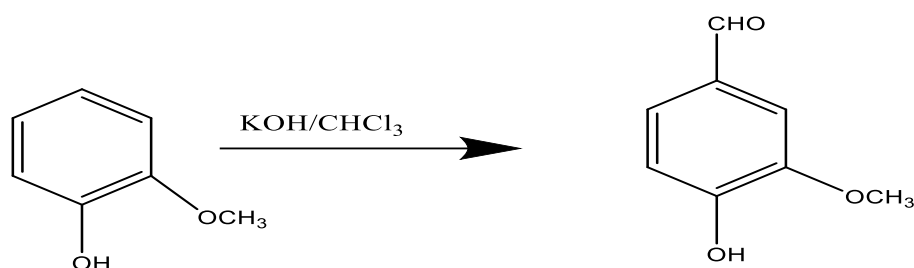


Figure I.2 : Réaction de synthèse de la vanilline à partir du gaïacol

#### I.4.2 Synthèse à partir du 4-hydroxybenzaldéhyde

La vanilline peut être synthétisée à partir de la 4-hydroxybenzaldéhyde. Cette préparation s'effectue en deux étapes impliquant une substitution électrophile aromatique pour incorporer un atome brome sur le cycle aromatique suivi d'une méthylation organométallique à l'aide d'un catalyseur de cuivre [21].

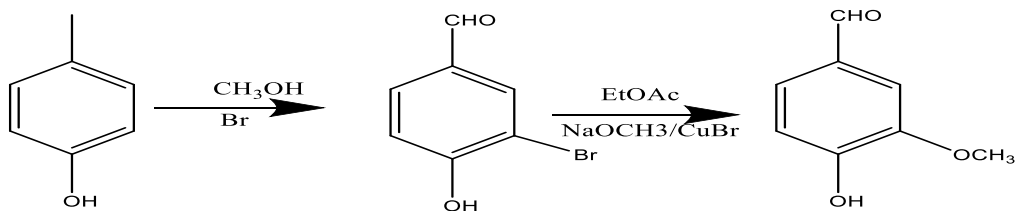


Figure I.3 : Réaction de synthèse de la vanilline à partir du 4-hydroxybenzaldéhyde

#### I.4.3. Synthèse à partir de l'eugénol

L'eugénol est extrait du clou de girofle.

L'eugénol (1) est transformé en isoegénol (2), puis en acétate d'isoegénol, puis en acétate de vanilline, puis en vanilline [22] [23].

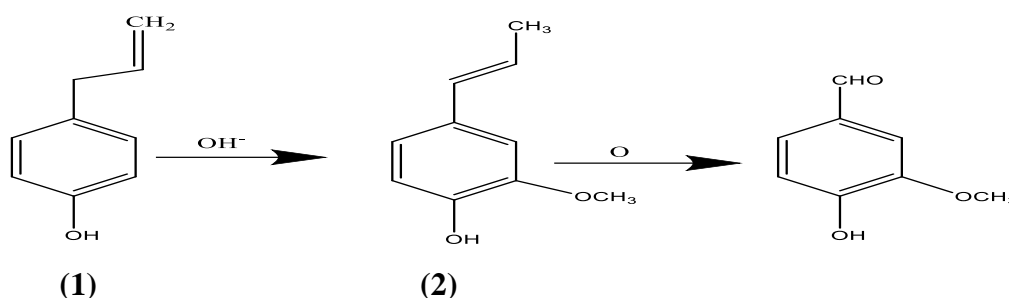


Figure I.4 : Réaction de synthèse de la vanilline à partir de l'eugénol

#### I.4.4 Synthèse à partir de la lignine

On utilise la lignine récupérée des eaux résiduaire de l'industrie de la pâte à papier. Cette voie de synthèse oxyde les acides lignosulfoniques à l'aide de l'oxydation par voie humide.

#### I.4.5 Synthèse à partir de la curcumine

La curcumine est extraite du curcuma.

#### I.4.6 Biogénèse à partir des résidus sucriers de la betterave ou de l'industrie du maïs

Un processus de décomposition de l'acide férulique de résidus industriels de maïs ou de betterave sucrière (par un champignon) permet d'aboutir à un arôme riche en vanilline. Le procédé étant biochimique, l'arôme peut être considéré comme arôme naturel et étiqueté comme tel dans la composition de préparations alimentaires.

### I.5 Recherche et développement

Une méthode nouvelle présentée en 2017 par des universitaires indiens qui la présente comme étant plus respectueuse de l'environnement, utilise - à pression atmosphérique - un catalyseur composé d'éléments non rares (silice et cuivre) pour efficacement isoler la vanilline en la séparant des autres composés dans de l'eau bouillante.

Ce catalyseur peut être recyclé quatre fois sans perdre de son efficacité alors que les catalyseurs traditionnels devaient être remplacés après une utilisation.

De plus cette méthode ne produit plus d'eaux résiduelles à pH extrêmement élevé (qui nécessitait une neutralisation à l'acide chlorhydrique avant rejet dans l'environnement).

### I.6 Différences avec la vanille

La vanilline extraite de la gousse de vanille est exactement la même que celle fabriquée industriellement.

La différence de qualité provient de la complexité et de la richesse de l'arôme naturel de vanille qui contient de nombreux autres composants, alors que la vanilline obtenue par synthèse est chimiquement pure. Les procédés de biogénèse aboutissent en revanche à la formation d'un arôme complexe, et non à un produit chimiquement pur.

### I.7 Production mondiale

La vanilline est l'arôme le plus fabriqué dans le monde, devant de loin les arômes chocolat et café ; la production d'arômes de vanille est estimée à 25 000 tonnes par an<sup>22</sup>.

### I.8 Utilisation

- La vanilline est utilisée pour ses propriétés aromatisantes, soit seule soit en tant que constituant d'un arôme. Il ne faut pas en abuser dans l'arôme car elle possède un goût amer à haute dose. La vanilline (numéro Fema GRAS 31079) est utilisée dans la création d'arôme vanille, chocolat et banane.
- C'est un produit intermédiaire pour la production de plusieurs dérivés à usage pharmaceutique.
- Ses propriétés chimiques la font parfois utiliser dans certaines réactions en chimie analytique, notamment sous la forme de sulfo-vanilline.
- On lui attribue également des vertus aphrodisiaques.
- La vanilline sulfurique (mélange dans l'acide sulfurique concentré) est utilisée pour doser les terpènes par colorimétrie
- La vanilline est aussi utilisée en tant qu'additif dans des liquides de cigarettes électroniques.

I.9 Complexation de la vanilline dans les cyclodextrines [24] [25] :

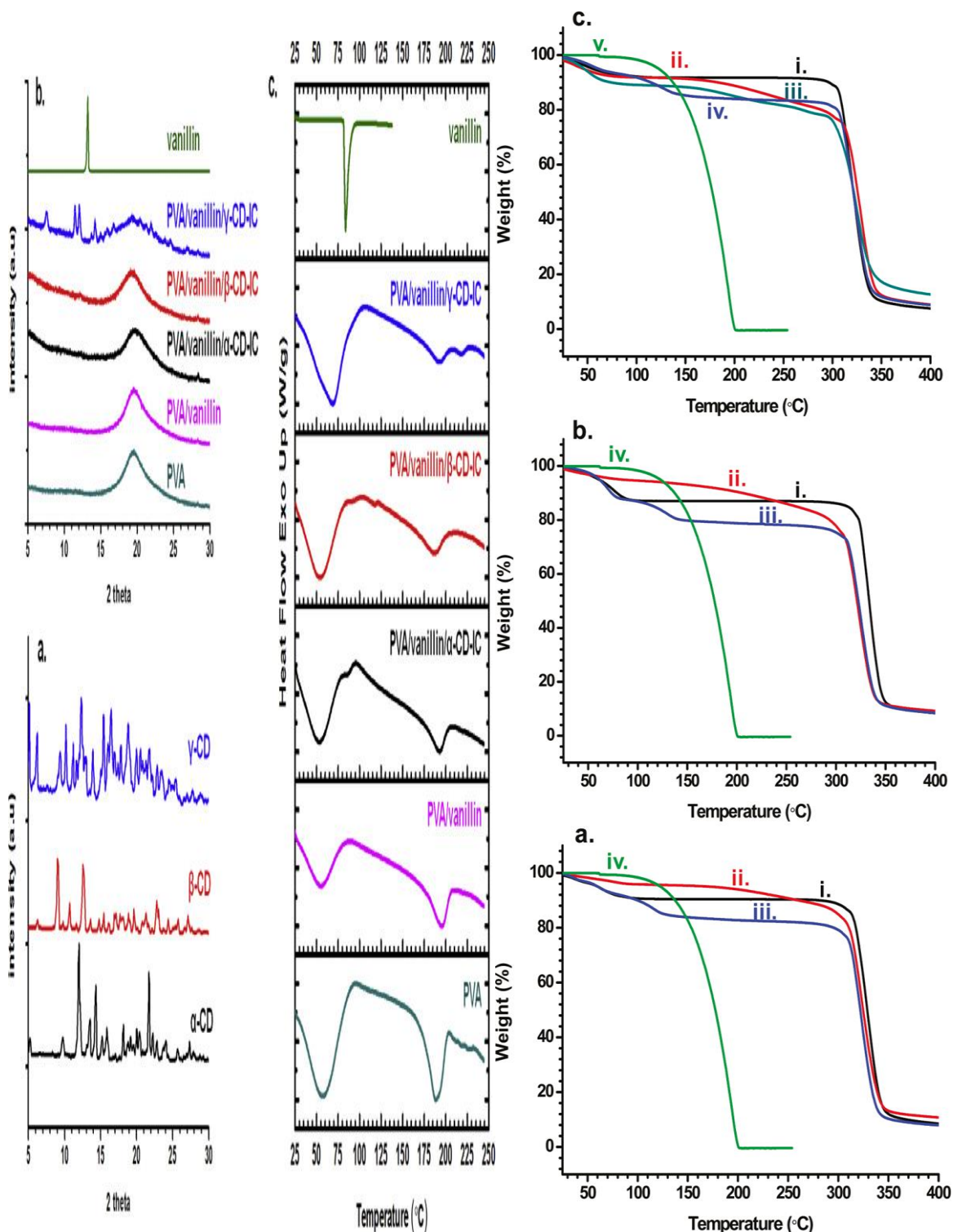


Figure I.5 : Diagrammes de diffraction des rayons X de CD/vanilline et les thermogrammes de la vanilline

A cause de l'instabilité thermique de la vanilline, les chercheurs ont étudié sa complexation dans les cyclodextrines pour élargir son domaine d'utilisation comme dans la parfumerie ; l'industrie alimentaire, pharmacie.....etc

Pour ce faire Kayaci.F et al [j] ont étudié la complexation de la vanilline à l'état solide dans les trois cyclodextrines : alpha( $\alpha$ ), Béta ( $\beta$ ) et Gamma ( $\gamma$ ). Leurs études ont été basées sur la stabilité et la caractérisation des complexes d'inclusions formés entre la vanilline et les trois cyclodextrines couramment utilisés. Les complexes d'inclusions vanilline/cyclodextrines étudiés sont préparés par la méthode de lyophilisation pour l' $\alpha$  et  $\beta$  cyclodextrines et par coprécipitation pour la  $\gamma$  cyclodextrine.

Les résultats obtenus montrent que la vanilline forme des complexes d'inclusion de stœchiométrie 1 :1 pour la  $\beta$  et la  $\gamma$  cyclodextrines et de 0,625: 1 pour l' $\alpha$ -cyclodextrine. Cette dernière n'a pas pu inclure totalement la vanilline ce qui est confirmé par l'analyse DSC qui a enregistré le point de fusion de la vanilline libre.

Les thermo-grammes TGA ont indiqué que l'évaporation ou la dégradation thermique de la vanilline s'est produite sur une plage de température beaucoup plus élevée (150-300) pour les complexes d'inclusions étudiés par rapport à la vanilline pure (80-200), ce qui signifie que la stabilité de la vanilline a été augmentée en raison de la complexation.

La quantité de la vanilline libérée avec l'augmentation de la température était la plus faible pour la vanilline/  $\gamma$ -cyclodextrine et la plus élevée pour la vanilline/  $\alpha$ -cyclodextrine, suggérant que la force de l'interaction entre la vanilline et la cavité des cyclodextrines était de l'ordre  $\gamma$ -CD >  $\beta$ -CD >  $\alpha$ -CD.

## **Chapitre II**

---

---

### **Cyclodextrines , Cucurbit[7]uril et leurs complexes d'inclusions**

---

---



## II. la chimie supramoléculaire

### II.1 Introduction

La chimie supramoléculaire est une discipline relativement récente apparue dans les années 70 à l'issu des travaux entrepris par Jean-Marie Lehn. Celle-ci est interdisciplinaire entre la chimie, la physique et la biologie, actuellement elle offre des applications industrielles variées [26].

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

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

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

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

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

#### II.2.1 Bref Historique des Cyclodextrines

Dans une revue récente, Crini a divisé l'histoire des CDs en cinq périodes : La découverte, la période de doute, la période de maturation, l'exploration et l'utilisation. Quelques étapes clés sont résumées dans le tableau II.1

**Tableau II.1** : Quelques étapes primordiales dans l'histoire des cyclodextrines

Année	Evènement
1891	Découverte des celluloses par Villiers <sup>1</sup>
1903	Première publication sur les $\alpha$ -et $\beta$ -dextrines par Sharding <sup>2</sup>
1911	Publication du dernier article de Sharding sur les dextrines <sup>3</sup>

1924-1938	Description et préparation des CDs méthylées <sup>4</sup>
1935	Découverte de la $\gamma$ -CD <sup>5</sup>
1938-1952	Elucidation de la structure de l' $\alpha$ -, $\beta$ -et $\gamma$ -CDs <sup>6</sup>
1953	Premier brevet sur les CDs pour Freudenberg, Cramer et Plieninger en Allemagne <sup>7</sup>
1954	Premier livre sur les CDs et leur capacité de complexation <sup>8</sup>
1965	Découverte de CDs renfermant jusqu'à 12 unités de glucose Premières études de toxicité des CDs <sup>9</sup> Classification des complexes d'inclusion selon leurs profils de diagrammes desolubilité <sup>10</sup>
1965-1968	Monographies sur les CDs <sup>11,12</sup>
1976	$\alpha$ -et $\beta$ -CDs sont approuvées au Japon comme additifs alimentaires. La prostaglandine E <sup>2</sup> / $\beta$ -cyclodextrine (ProstarmonETM) est commercialisée au Japon par Ono Pharmaceutial Co. <sup>13</sup>
1981	Organisation du premier symposium international sur les CDs à Budapest par Szejtli <sup>13</sup>
1981-1986	Recrudescence dans la synthèse des dérivés de CDs et des brevets en Europe et aux Etats Unis <sup>13</sup>
1988	Commercialisation des tablettes de Piroxicam/ $\beta$ -cyclodextrin (Brexin) en Europe par Chiesi Farmaceutici (Italie) <sup>13</sup>
1990	Un brevet sur la sulfobutyl-éther- $\beta$ -cyclodextrine par Stella et Rajewski <sup>14</sup>
1997	Commercialisation de la solution pharmaceutique à administration orale Itraconazole/HP- $\beta$ -CD (Sporanox) aux Etats Unis <sup>14</sup>
2003	26000 publications sur les CDs <sup>15</sup>
2008	Commercialisation du BRIDION® : $\gamma$ -CD modifiée utilisée comme antidote de certains anesthésiques <sup>16</sup>
2008-2014	Applications des CDs dans les domaines : pharmaceutique, cosmétique, catalyse, dépollution, chromatographie, textile, etc. <sup>16</sup>
1 Villiers, 1891; 2 Sharding, 1903; 3 Sharding, 1911; 4 Freudenberg & Meyer-Delius, 1938; 5 Freudenberg & Jacobi, 1935; 6 Freudenberg et al, 1939; 7 Freudenberg et al, 1953;	

8Cramer, 1954; 9French et al, 1965; 10Higuchi &connors, 1965; 11Thoma & Stewart, 1965; 12Caeser, 1986; 13Brewtser &Loftsson, 2007; 14Loftsson &Duchene, 2007; 15Szjetli, 2004; 16Crini, 2014.

### II.2.2 Structures des cyclodextrines

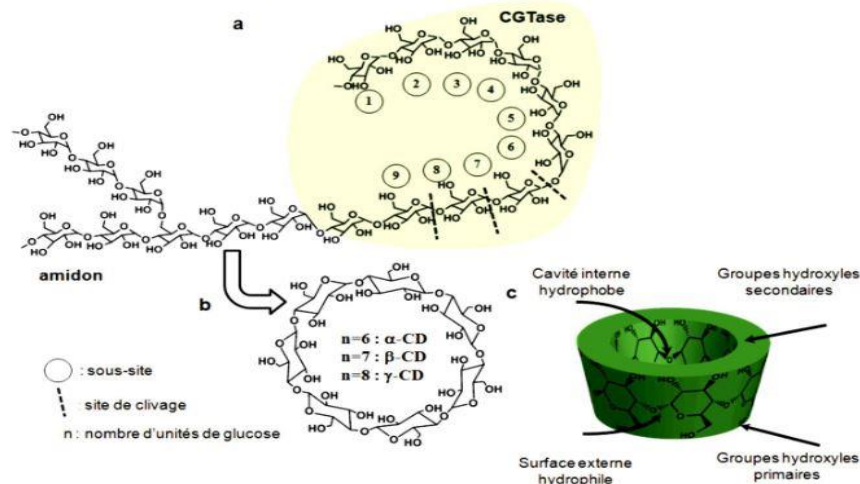
Les cyclodextrines noté (CDs) sont des oligosaccharides issus de la dégradation enzymatique de l'amidon, plus précisément de l'amylose. L'enzyme impliquée est la cyclodextrine glycosyl transférase (CGTase) [27] qui est produite par différents bacilles, notamment le *Bacillus Macerans*. La structure hélicoïdale de la macromolécule est détruite au profit d'une structure cyclique (Figure II.1)

Les spires que forme naturellement l'amidon en solution aqueuse sont reliées par transfert de liaisons pour donner des oligosaccharides couronnes [28-29].

Plus précisément, les CDs sont l'une des familles d'oligosaccharides cycliques, composés de sous-unités  $\alpha$ -D-glucopyranose en configuration chaise reliées entre elles par des liaisons osidique  $\alpha$ -(1-4) [30], où les formes les plus abondantes sont les  $\alpha$ -,  $\beta$ -ou  $\gamma$ -cyclodextrine. La différence réside dans le nombre des sous-unités 6, 7 ou 8 respectivement.

Leur structure en trois dimensions apparaît sous la forme d'un cône tronqué à l'extérieur duquel se trouvent les groupements hydroxyles (OH). La partie extérieure est donc hautement hydrophile.

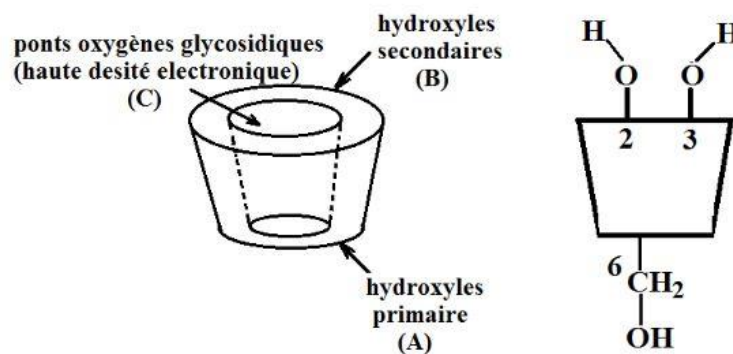
Cette structure toroïdale tronconique est constituée, à l'extérieur de groupes hydroxyles primaires portés par les carbones C6 bordant le petit diamètre (A) et secondaires portés par les carbones C2 et C3 bordant le grand diamètre (B) (Figure II.2), et dans la partie interne des atomes d'hydrogène, de carbone et des liaisons étheroxydes.



**Figure II.1:** a) schéma général de la dégradation enzymatique de l'amidon b) structure chimique et c) structure tridimensionnelle montrant la forme en cône de la cyclodextrine

Cette structure toroïdale tronconique est constituée, à l'extérieur de groupes hydroxyles primaires portés par les carbones C6 bordant le petit diamètre (A) et secondaires portés par les carbones C2 et C3 bordant le grand diamètre (B) (Figure II.2), et dans la partie interne des atomes d'hydrogène, de carbone et des liaisons étheroxydes.

La présence de ces groupements hydroxyles sur les deux bords de la couronne confère à la partie extérieure de la CD un caractère hydrophile (surface en contact avec le solvant).



**Figure II.2:** La forme structurale des cyclodextrines natives.

De cette structure en couronne découlent toute la particularité de cette molécule et ses propriétés : l'intérieure de la cavité est tapissée par des hydrogènes liés aux C3 et C5 et des oxygènes glycosidiques, elle apparaît essentiellement hydrophobe (surface en contact avec la molécule invitée).

De plus, les paires d'électrons non liantes des oxygènes inter-glycosidiques sont dirigées vers l'intérieur de la cavité, y produisant une densité électronique élevée et conférant à la cavité un caractère de Base de Lewis. La conformation de la CD est stabilisée par des liaisons hydrogènes entre deux hydroxyles voisins de deux unités  $\alpha$ -D-glycopyranose adjacentes.

### II.2.3 Caractéristiques physico-chimiques

Des cyclodextrines Quelques caractéristiques structurales et physico-chimiques de l' $\alpha$ -, la  $\beta$ -et la  $\gamma$ -CD sont regroupées dans le tableau ci-dessous le (Tableau II.2).

Il est à remarquer la faible solubilité de la  $\beta$ -CD en comparaison de celles de  $\alpha$  et la  $\gamma$ -CD. Cette perte de solubilité, dont les causes n'ont pas été totalement éclaircies, semble d'eau réseau de liaisons hydrogènes particulièrement fortes dans le cas de CD à 7 unités.

Dans une  $\beta$ -CD, ces liaisons hydrogènes forment une ceinture au périphérique de la face secondaire, ce qui lui confère une structure rigide et une moins bonne solubilité dans des matrices aqueuses. Cette dernière peut être améliorée en modifiant la  $\beta$ -CD

**Tableau II.2** : Caractéristiques physico-chimique des cyclodextrines

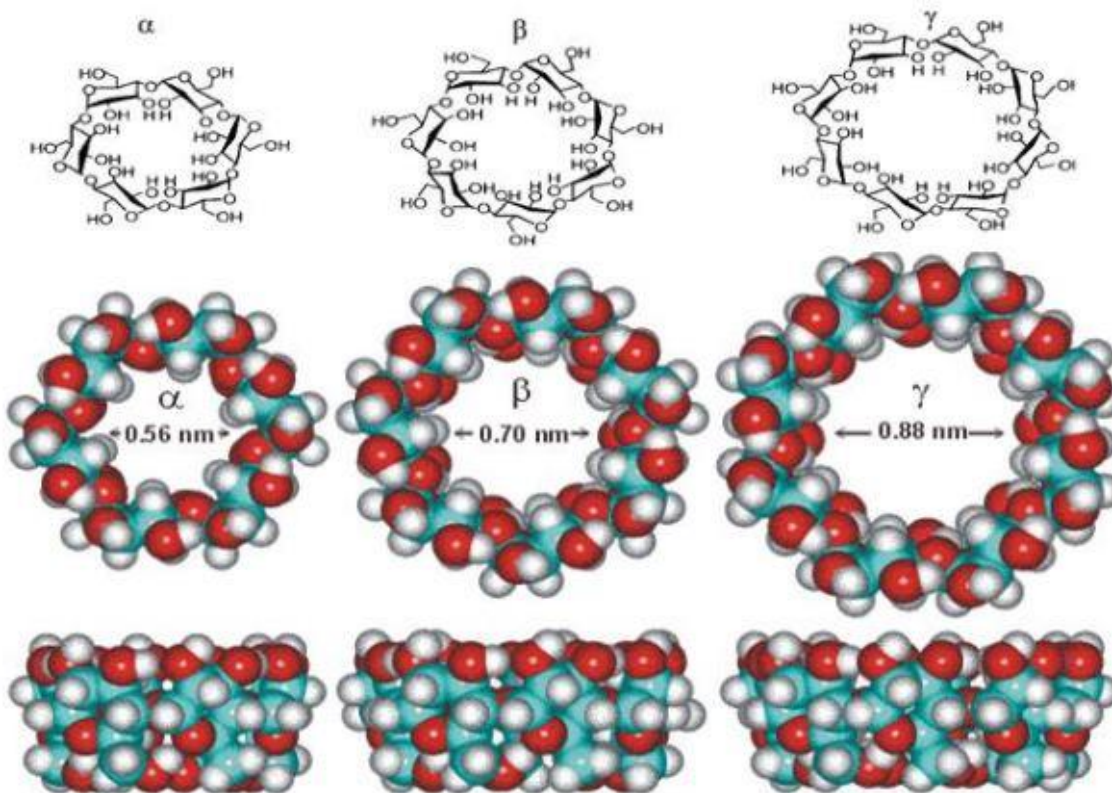
<i>Propriétés</i>	<i><math>\alpha</math>- CD</i>	<i><math>\beta</math>- CD</i>	<i><math>\gamma</math>-CD.</i>
N° de glucoses	6	7	8
Formule brute (anhydre)	C <sub>36</sub> H <sub>70</sub> O <sub>30</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>80</sub> O <sub>40</sub>	C <sub>48</sub> H <sub>80</sub> O <sub>40</sub>
Masse molaire (anhydre)	972	1135	1297
Longueur de la cavité, Å	7,9±01	7,9±01	7,9±01
Diamètre da la cavité, Å	4,7-5,3	6,0-6,6	7,5-8,4
Diamètre extérieur, Å	14,6±0,4	15,4±0,4	17,5±0,4
Volume de la cavité, Å <sup>3</sup>	174	262	427
pKa , 25°C	12 ,332	12,202	12,081

Lors de synthèses de  $\beta$ -CD modifiées, mono-ou poly-modifications, les solubilités obtenues sont alors très largement augmentées par rapport à la CD naturelle, y compris après greffage de groupements relativement hydrophobes, renforçant l'hypothèse du réseau stabilisant.

Dans le cas de l' $\alpha$ -CD, cette ceinture de liaisons hydrogènes est incomplète, l'une des unités étant dans une position distordue, il n'y a donc que 4 liaisons formées (au lieu des 6 prévues).

Pour celle qui est des CD de taille supérieure, celles-ci se présentent sous forme de cylindre non régulier, effondré en leur centre, de ce fait, leur cavité se trouve être plus petite que celle de la  $\gamma$ -CD.

C'est le caractère amphiphile lié à leur structure tridimensionnelle qui donne aux cyclodextrines leur propriété la plus intéressante, celle de former des complexes supramoléculaires en solution aqueuse avec une (des) molécule(s) invitée(s) (Figure II.3).



**Figure II.3 :** Propriétés structurales et forme tridimensionnelle des cyclodextrines

### II.2.4 Production des Cyclodextrines

La production des Cyclodextrines à échelle industrielle a commencé dans les années 70 en petites quantités et avec des prix élevés; 2000 \$/Kg pour la  $\beta$ -CD. Aujourd'hui leur prix a diminué avec quelques \$/Kg pour la  $\beta$ -CD avec l'émergence de dizaine de fabricants pour une production d'environ 10.000 tonnes/an [31].

La matière première qui est l'amidon est mise en solution aqueuse à haute température et partiellement hydrolysé pour réduire la viscosité. La CGTase ; l'enzyme impliquée dans le procédé est ensuite ajoutée au mélange. Au cours de la réaction, la structure hélicoïdale de l'amylose est détruite au profit d'une structure cyclique. Les spires que forme naturellement cette macromolécule en solution aqueuse sont reliées par transfert de liaisons pour donner des oligosaccharides cycliques [32].

Après séparation des complexes par filtration, les solvants utilisés pour la formation de ces complexes sont éliminés par distillation ou extraction. Suivent alors plusieurs étapes de purification (traitement sur charbon actif, filtration, cristallisation) au terme desquelles les CDs sont obtenus avec une pureté généralement supérieure à 99% [32].

Actuellement il est possible de favoriser la formation d'une CD donnée en ajoutant au milieu réactionnel un solvant formant avec elle un complexe insoluble. Ainsi, l'ajout de toluène entraîne la formation d'un complexe  $\beta$ -CD - toluène qui est immédiatement éliminé par filtration, ce qui permet d'orienter la réaction en faveur de la  $\beta$ -CD [33].

### II.2.5 Biodégradabilité des cyclodextrines

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

### II.2.6 Domaines d'applications des cyclodextrines

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

### II.2.6.1 Domaine pharmaceutique

Dans le secteur pharmaceutique, les Cyclodextrines sont utilisées comme excipient de formulation dans les médicaments, elles transportent les principes actifs en raison de leur capacité de changer leurs propriétés par formation des complexes d'inclusion. Les recherches se sont donc orientées vers les CDs et plus particulièrement vers leurs dérivés qui présentent des meilleures solubilités que les CD natives [34]. Dans le (tableau II.3) on présente quelques exemples d'utilisations.

**Tableau II.3** : Exemples d'amélioration des principes actifs par utilisation des CDs

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

### II.2.6.2 Domaine agro-alimentaire

Les arômes naturels et artificiels sont des huiles ou des liquides volatils, leurs complexations avec des cyclodextrines permet leur protection. Aussi les CDs sont utilisés avec les terpénoïdes et les flavonoïdes afin d'augmenter leurs solubilités et masquer leurs goûts amers. Les CDs sont aussi utilisés pour enlever le cholestérol de produits d'origine animale en l'occurrence les produits laitiers [35].

### II.2.6.3 Domaine de l'environnement

Les CDs sont utilisés dans le traitement des eaux afin d'éliminer des résidus de pesticides, d'insecticides, des métaux ou des composés organiques toxiques comme les phénols.



Elles décontaminent également l'air de composés volatils toxiques voir même cancérigènes comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Comme elles sont employées dans la dépollution des sols [36].

#### II.2.6.4 Domaine de l'analyse chimique

En chromatographie les cyclodextrines sont utilisées dans les séparations comme des ligands chimiquement collés ou absorbés dans la phase stationnaire ou dans la phase mobile à cause de leur capacité de distinguer entre les isomères de position, les groupes fonctionnels, les homologues et les énantiomères. Ainsi elles sont utilisés dans l'électrophorèse capillaire et l'électrophorèse sur gel, la chromatographie en phase gazeuse, la chromatographie d'échange d'ions, la chromatographie d'affinité et la séparation sur des membranes [37].

#### II.2.6.5 Domaines diverses

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

#### II.2.7 Toxicité et métabolite des cyclodextrines

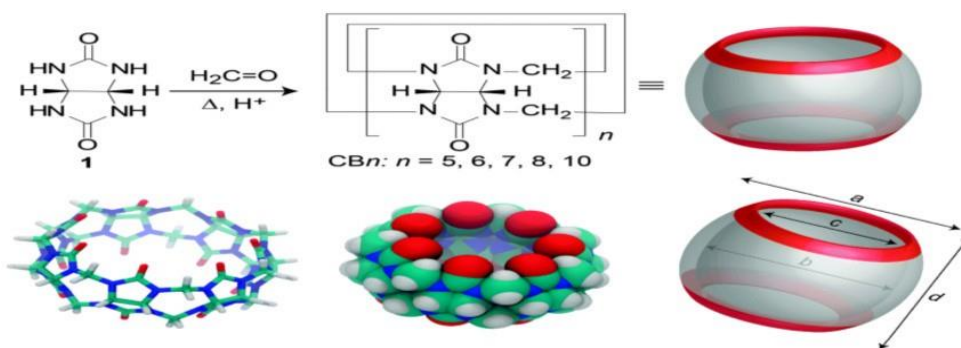
Les cyclodextrines natives, tout comme l'amidon, sont hydrolysées lentement en unités glucose dans le colon. Cependant, la structure cyclique et l'absence d'extrémité réductrice confèrent à ces dérivés une résistance aux enzymes amylolytiques (amylases salivaire et pancréatique) supérieure à celle des amidons naturels. Elles sont inoffensives lorsqu'elles sont administrées par voie orale car elles ne diffusent quasiment pas au travers des membranes biologiques et ne sont pas absorbées lors du transit intestinal. Par contre, elles se révèlent toxiques ( $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD) par injections intraveineuses ou intramusculaires. En effet, l'administration parentérale de ces CDs présente des effets secondaires hémolytiques liés à la chélation du cholestérol et des acides biliaires et une néphrotoxicité [38].

La  $\gamma$ -CD peut être hydrolysée par les amylases salivaires et pancréatique. Dans le tractus intestinal et suite à une administration orale, la  $\gamma$ -CD est rapidement et totalement métabolisée en glucose alors qu'elle est résistante après une administration intraveineuse. La  $\gamma$ -CD est la moins toxique des CDs. Toutefois, sa capacité de complexation est généralement la plus faible en comparaison avec les autres CDs natives [39].

### II.3 La molécule hôte : les cucurbiturils

#### II.3.1 Synthèse des cucurbiturils :

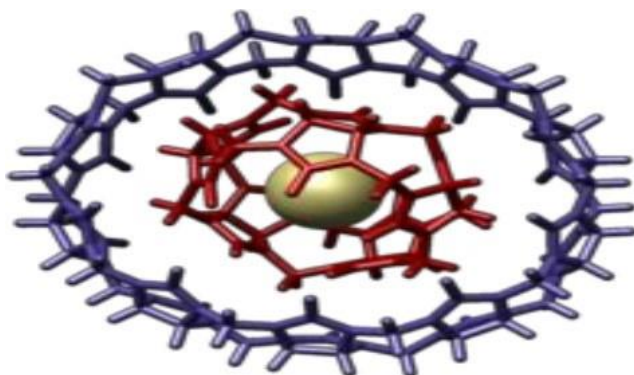
Les cucurbiturils (CB $n$  ou CB[n]) sont une famille de composés hôtes macrocycliques ré-découverts facilement assemblée par une réaction de condensation catalysée par un acide de glycoluril et de formaldéhyde, formant des oligomères cycliques de  $n$  unités glycoluriles pontées par  $2n$  groupes méthylène (Figure II.4). Behren de t ses collaborateurs ont commencé leur synthèse en 1905 (nommée polymère de Behrend) [40]. Cependant, leur nature est restée inaccessible jusqu'en 1981, lorsque Mocketal. [41] ont décrit les propriétés chimiques et structurales de l'urine de cucurbitacées [6] (CB [6]). Le nom particulier émerge de la ressemblance structurelle avec la famille des citrouilles (lat : cucurbitaceae). Dans les années suivantes, d'autres membres de la famille CB[n] ( $n=5,7,8$  et  $10$ ) ont été divulgués et isolés avec succès par Kim [42], Day [43] et Nau [44], ce qui a élargi le champ de la chimie CB[n] énormément.



**Figure II.4 :** (en haut) synthèse d'homologues (CB[n]) par condensation de glycoluril et du formaldéhyde dans des conditions acides. (Bas) différentes représentations de la structure CB [7]

Le (CB [10]) est particulièrement difficile à isoler. Il a été découvert par Day et ses collègues en 2002 [45] comme un complexe d'inclusion contenant CB [5] par cristallisation fractionnée du mélange de réaction de cucurbituril. Le complexe (CB5) @(CB10) a été identifié par un monocristal aux rayons X comme le montre (la figure II.5).

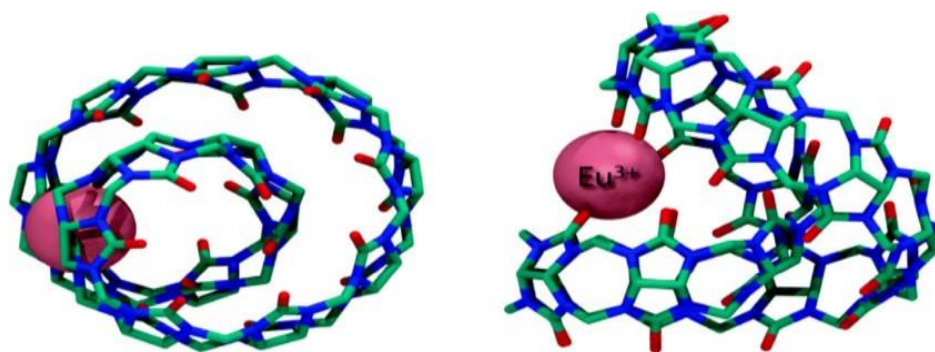
Le CB [10] pure a été isolé par Isaacs et ses collègues en 2005 en introduisant une invitée de plus forte liaison (mélamine diamine) qui est capable de déplacer le CB [5]. La mélamine diamine a été ensuite séparée de la CB[10] par réaction avec l'anhydride acétique[46].



**Figure II.5:** Structure cristalline du complexe (CB5) @(CB10) comprenant Un anion de chlore.

En 2010, une synthèse de cucurbiturile a été réalisée par utilisation de microondes, ce qui représente un immense progrès dans la chimie des cucurbituriles car cette technique permet d'accéder à ces couronnes en quelques minutes [47].

En 2013, Tao a découvert un homologue tordu CB [14] (figure II.6) qui n'a pas de cavité comme la plupart des CB[n], mais plutôt l'apparence d'un plié, en huit conformations [48,49].



**Figure II.6:** Vue de la structure cristalline du complexe  $Eu^{3+}@ (CB[14])$  aux rayons X (des atomes d'hydrogène éliminés pour plus de clarté).

### II.3.2 Taille des cucurbiturils

Les CB[n] sont hautement symétriques, avec une cavité centrale hydrophobe accessible par deux portails alignés sur le pourtour de carbonyle. En ce qui concerne leur taille, le CB[n] a une profondeur de 9.1 Å et les portails sont environ 2 Å plus étroits que la cavité elle-même. Cela se traduit par une liaison constrictive qui peut produire des barrières stériques significatives pour l'association et la dissociation des invités [50].

Selon le nombre d'unités glycoluriles des homologues de CB[n], allant de 5 à 10, le diamètre extérieur, la cavité interne, le volume et le poids moléculaire augmentent progressivement (tableau II.4).

Une des caractéristiques remarquables du CB[n] est sa stabilité thermique élevée, sans aucun signe de décomposition observé jusqu'à 573 K. En revanche, la solubilité dans les solvants aqueux est une limitation potentielle pour l'utilisation de ces macrocycles dans des applications biologiques. Les homologues CB [5] et CB [7] présentent une solubilité appréciable [51,52].

Tableau II.4 : Dimensions et propriétés physiques des CB[n]

Propriétés		CB[5]	CB[6]	CB[7]	CB[8]	CB[10]
M (g.mol <sup>-1</sup> )		830	996	1163	1329	1661
Diamètre Extérieure (Å)	A	13.1	14.4	16.0	17.5	-
Cavité (Å)	B	4.4	5.8	7.3	8.8	11.7
	C	2.4	3.9	5.4	6.9	10.0
Taille (Å)	D	9.1	9.1	9.1	9.1	9.1
Volume de la cavité (Å <sup>3</sup> )		82	164	279	479	870
Solubilité dans l'eau (mM)		3-4	0.05	5	<0.1	<0.05
Stabilité (K)		>693	698	643	>693	>573
PKa		-	3.02	2.20	-	-

### II.3.3 Propriétés physico-chimiques générales des cucurbiturils

L'intérieur hydrophobe des macrocycles CB[n] est un site d'inclusion potentielle pour plusieurs molécules non polaires (invitées), permettant un assemblage de complexe hôte-invité. La cavité CB n présente une faible polarisabilité et une polarité inférieure à celle de l'eau mais supérieure à celle de l'éthanol [53–54]. En conséquence, l'environnement vécu par un invité est assez similaire à celui des alcools ou des mélanges d'alcool et d'eau.

En revanche, les portails à rebord carbonyle sont hydrophiles et ont une grande capacité de liaison hydrogène et d'interaction ion-dipôle [50,55,56]. La nature hydrophile des deux portails et l'intérieur hydrophobe non polarisable rendent les molécules neutres et chargées positivement préférables par le CB[n]. Le CB [5] peut également accueillir des invités anioniques, tels que les ions  $Cl^-$  [57,58]. L'importance relative des interactions électrostatiques et de l'effet hydrophobe peut changer à mesure que la taille de la cavité augmente.

Les portails CB[n] sont des barrières stériques importantes à l'association et à la dissociation des invités, où les possibilités de liaison ont de profondes implications dans la formation de complexes hôtes-invités stables [41,51,52]. La capacité de liaison de ces macrocycles est égale à celle d'autres molécules hôtes ( $10^6$  à  $10^{17}M^{-1}$ ), telles que les cyclodextrines et les éthers couronnes et souvent supérieure à celle des autres molécules hôtes [52,59,60].

Une simple prédiction sur la formation d'un complexe hôte invité est la règle du coefficient de remplissage (ratio des volumes entre l'invité et la cavité hôte), qui devrait être d'environ  $0.55 \pm 0.09$  pour une efficacité de liaison optimale [61]. Blatov et ses collaborateurs ont mis au point une technique de calcul qui identifie les invités appropriés pour chaque membre de la famille CB[n]. Un autre type de complexation peut se produire entre l'invité et l'hôte, non pas par immersion totale ou partielle dans la cavité hôte, mais par association avec les seuls portails hôtes [62] ; Ce type d'association est appelé complexe d'exclusion [63].

#### II.4 Les complexes d'inclusion :

Un composé d'inclusion est formé à partir d'une espèce réceptrice qui inclut plus ou moins profondément un substrat moléculaire ou ionique (Figure II.7). Cette inclusion n'est, en général, pas accompagnée de la formation d'une liaison covalente ou de coordination. Dans le cas des CD, le caractère hydrophobe de la cavité permet d'inclure des molécules dites « invitées » dont l'hydrophilie et la taille correspondent à celles de la cavité tandis que les fonctions hydroxyles assurent une bonne solubilisation des complexes dans l'eau. Une ou plusieurs molécules peuvent être « encapsulées » dans une, deux, et même parfois trois molécules de cyclodextrines.

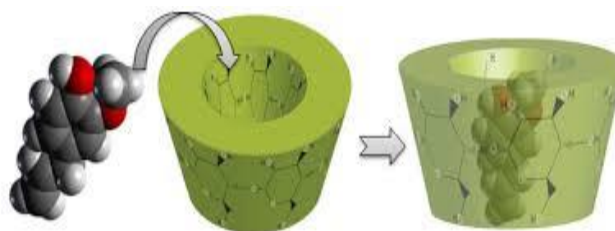


Figure II.7 : Représentation 3D d'un complexe CD/Substrat

### II.4.1 Thermodynamique de la complexation

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

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

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

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

Initialement la cavité hydrophobe contient des molécules d'eau, ce qui est défavorable du point de vue énergétique (interaction polaire-apolaire) qui seront remplacé favorablement par une molécule lipophile suite à leurs exclusions menant à un état d'équilibre thermodynamique favorable ; c'est la formation du complexe d'inclusion. Cette dernière est généralement associé à un  $\Delta H$  négatif à cause de l'augmentation d'une part des interactions solvant-solvant et la réduction d'autre part des interactions solvant-cavité/solvant-invitée, ce qui représente un gain thermodynamique à la stabilité du complexe.

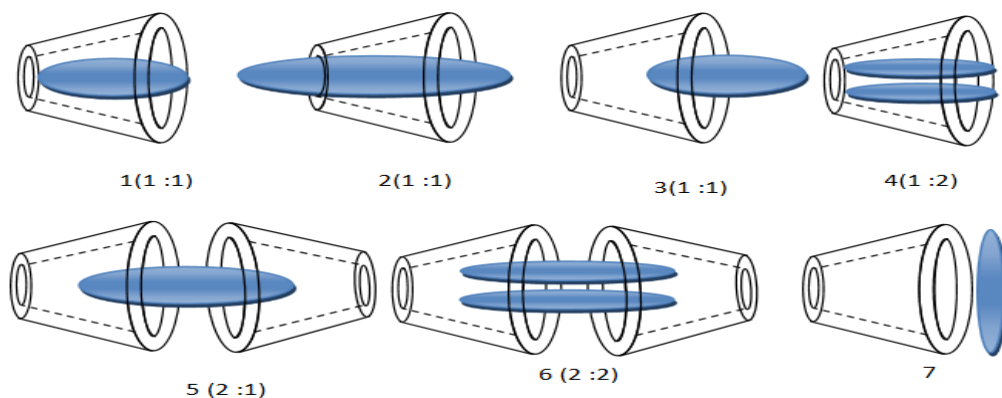
L'entropie  $\Delta S$  augmente puisqu'avec l'exclusion des molécules d'eau de la cavité, celles-ci en solution acquiert plus de degré de liberté, ce qui renforce la stabilité du complexe.

### II.4.2 Stœchiométrie de la complexation

La nature exacte des interactions mises en jeu dans la formation d'un composé d'inclusion n'est pas encore parfaitement établie, il semble qu'elle dépende du substrat. Un des facteurs déterminants est d'ordre géométrique : la partie incluse doit évidemment avoir une taille plus petite que celle de la cyclodéxtrine et du substrat conditionnent généralement la stœchiométrie du complexe [64].

Les interactions mises en jeu lors de la complexation peuvent être de natures différentes :

- ✓ Interactions électrostatiques
- ✓ Forces de Van der Waals
- ✓ Interactions hydrophobes
- ✓ Liaisons hydrogène.



**Figure II .8:** Représentation schématique de quelques types de stœchiométries

### II.4.3 Préparation de complexe d'inclusion

Il existe différentes méthodes pour préparer des complexes d'inclusion, la plus commune consiste à agiter une solution de CD en présence du composé à inclure, dans ce cas on obtient une solution du complexe, dont la formulation doit être optimisée c'est-à-dire dont la proportion de complexe par rapport aux espèces libres est maximale, pour cela il faut déterminer la stœchiométrie du complexe ainsi que sa constante d'association tout d'abord dans l'eau puis en fonction des variations des propriétés physico-chimiques du milieu de solubilisation.

### II.4.4 Mécanisme d'inclusion

Les CD peuvent donc se comporter comme des molécules « refuges » capables d'inviter dans leur espace interne, de façon réversible, des molécules et donner ainsi des complexes d'inclusion. Le phénomène de complexation est la résultante d'une multitude d'interactions (substrat/solvant, solvant/solvant et CD/solvant), qui conduisent à l'état thermodynamique le plus stable. La cavité apolaire de la CD est occupée par des molécules d'eau, énergétiquement défavorables (interactions polaire / apolaire). Ces molécules d'eau pourront donc être facilement substituées par une « molécule invitée » appropriée, moins polaire que l'eau.

Les «driving forces» de la formation du complexe sont les gains énergétiques liés à la substitution des molécules d'eau par la molécule invitée, le cas le plus fréquent est une stœchiométrie de 1 :1 [ $\beta$ -CD, (Host) : molécule invitée (guest)], on peut séparer la formation d'un complexe en plusieurs étapes :



- Approche de l'invité vers la cyclodextrine.
- Rupture de la structure de l'eau à l'intérieur de la cavité de la CD et éviction de certaines de ces molécules.
- Rupture de la structure de l'eau autour de la molécule invitée et transport de la molécule d'eau vers la solution.
- Interaction de certains groupements de la molécule invitée avec l'extérieur ou l'intérieur de la CD.
- Éventuellement, création de liaisons hydrogène entre l'invitée et la CD.
- Reconstitution de la structure de l'eau autour des parties exposées de l'invitée après l'inclusion.

Ils existent dans la littérature de nombreux exemples de complexes d'inclusion avec divers arrangements structuraux. Souvent les complexes d'inclusion ont une stœchiométrie hôte/invitée 1 :1, mais suivant la taille du substrat, deux cyclodextrines sont parfois nécessaires pour l'encapsuler complètement (FigureII.8).

- Cependant on distingue les complexes d'inclusion (hôte/ invité) et les complexes d'association dans lequel l'invité interagit avec l'hôte à l'extérieur de la cavité. La stœchiométrie des complexes est déterminée en utilisant la méthode de Job.

#### II.4.5 Energies et forces stabilisantes des complexes supramoléculaires

En plus de l'adaptation stérique entre l'hôte et l'invité qui se manifeste par des changements des paramètres structuraux des molécules (longueurs de liaison, angle de flexion, angle dièdre), plusieurs contributions énergétiques ont été mises en évidence pour interpréter les interactions établit entre les différents partenaires (hôte, invité, solvant) qui ensemble confèrent une stabilisation suffisante au complexe.

Ces contributions sont essentiellement des liaisons non covalentes, appelé aussi liaisons physiques ou secondaires [65].

La nature et l'importance relative des différentes interactions responsables de la formation des complexes supramoléculaires font toujours l'objet d'une controverse. Les forces motrices les plus discutées sont les suivants [66] :

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

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

#### II.4.5.1 Interactions de Vander Waals

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

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

Dans la chimie des cyclodextrines les forces de Vander Waals désignent soit la combinaison des forces d'induction de Debye et les forces de dispersion de London, soit les forces de dispersion de London uniquement [66].

#### II.4.5.2 Liaisons hydrogène

Les liaisons hydrogène sont des interactions électrostatiques de type Dipôle permanent/dipôle induit [67]. L'énergie totale d'une liaison hydrogène est en fait décomposée en plusieurs contributions de nature différente : électrostatique, polarisation, transfert

de charge, dispersion, mais dominé par la contribution électrostatique à longue distance [68]. Une liaison hydrogène s'établit entre un atome d'hydrogène portant une fraction d'une charge positive qui polarisera fortement une autre molécule possédant un doublet non liant. Cette interaction va entraîner le rapprochement des atomes considéré d'où l'alignement des deux molécules. L'énergie associée à la liaison hydrogène est supérieur à l'énergie associé aux interaction de Van der Waals.

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

- Liaisons hydrogène classées faibles avec des énergies inférieures à 15 kJ/mol semblables aux interactions de Van der Waals, caractérisées par des longueurs de liaisons supérieur à 2,2 Å et des angles entre 90° et 150°. Comme exemple typique sont les dimères en phase gazeuse, les acides faibles et des liaisons C—H...O/N et O/N—H [69].
- Liaisons hydrogène moyennes avec des énergies de 15 à 60 kJ/mol. Caractérisées par des longueurs de liaisons de 1,5 Å à 2,2 Å et des angles de liaisons de 130° à 180°. Sont classés à liaisons hydrogène moyennes : les acides carboxyliques, les alcools, les phénols et les protéines [67].
- Liaisons hydrogène fortes avec des énergies de 60 à 160 kJ/mol comparables aux liaisons covalentes, caractérisées par des longueurs de liaisons de 1,2 à 1,5 Å et angles de liaisons entre 170° -180°. Comme exemple typique : les dimère acides forts/bases fortes en phase gaz et des complexes avec HF [67].

### II.4.5.3 Effet hydrophobe

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

Cet effet est primordial dans la complexation des molécules organiques dans l'eau et sont en fait une conjugaison thermodynamique concomitante à savoir de l'enthalpie et l'entropie du système; d'une part les molécules du solvant ne solvatant pas le complexe et d'autres part la réduction de la surface de contact entre ces molécules hydrophobes et le solvant provoquerait souvent une augmentation de l'entropie du système moléculaire durant l'hydratation [67]: ainsi la complexation de la molécule invitée est généralement en faveur de la partie apolaire.

#### II.4.5.4 Interactions de transfert de charge

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

#### II.4.6 Techniques analytiques de caractérisation des complexes d'inclusion

La formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée peut être vérifiée à l'aide de différentes méthodes d'analyse. On trouve dans la littérature des caractérisations par fluorimétrie, diffraction de rayons X, spectroscopie UV-visible, spectroscopie Infrarouge (IR), Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), Analyse Calorimétrique Différentielle (ACD ou DSC), Thermogravimétrie (TG).

#### II.4.7 Les conséquences d'une inclusion

L'inclusion des invités dans la cavité des CD, influence un grand nombre de propriétés de ceux-ci, ouvrant la voie à de nombreuses études tant théoriques qu'industrielles. Les propriétés physico-chimiques des invités se trouvent modifiées du fait de la formation de complexe d'inclusion :

- Modification de la réactivité chimique lors de l'inclusion.
- Le déplacement chimique en RMN est modifié du fait de ce changement d'environnement anisotropique.
- Lorsque des composés achiraux sont inclus dans une CD, le complexe formé devient optiquement actif.
- Parfois le maximum en UV est déplacé de plusieurs nm.
- La fluorescence est aussi très influencée car la molécule fluorescente passe d'un milieu aqueux à un milieu apolaire [71].
- La diffusion et la volatilité des substances sont modifiées par addition de CDs.

#### II.4.8 Méthodes théoriques de caractérisation des complexes d'inclusion

Récemment plusieurs études théoriques ont été menées sur les complexes d'inclusion des CD. L'objectif principal étant la prédiction du processus d'encapsulation d'un nombre important

de molécules et l'évaluation des forces motrices impliquées dans la stabilité des systèmes (hôte-invité) formés lors de la complexation.

Les méthodes de modélisation moléculaire dédiées à l'étude de ces complexes sont très nombreuses ; elles comprennent les méthodes basées sur la mécanique classique (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire), celles basées sur la mécanique quantique (Hartree-Fock, DFT) et les méthodes hybrides (ONIOM).

Généralement la précision des résultats computationnels est confrontée à celle obtenue expérimentalement, où une bonne accordance est confirmée dans presque la majorité des travaux publiés en littérature.

## **Chapitre III**

---

### **Les Méthodes quantiques de la chimie supramoléculaire**

---

### III Méthodes quantiques utilisées

#### III.1 Méthodes semi-empiriques

Les méthodes semi empirique offrent des avantages réellement significatifs concernant la rapidité du calcul et une plus grande flexibilité dans la dimension du système à étudier (les biomolécules) [72]. En effet dans un calcul *ab initio* le nombre d'intégrales à évaluer est d'environ  $N^4$ , où  $N$  est le nombre de fonctions de base des orbitales atomiques, les intégrales à deux, à trois et quatre centres consomment beaucoup de temps.

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

Plusieurs méthodes semi-empiriques ont été développées dont les plus connues sont Austin Model 1 AM1[73] et Parametrization Model 3 PM3[74] et Model 6 PM6[75].

➤ **La méthode PM6-DH<sup>+</sup> :**

Dans nos calculs nous avons utilisé la méthode semi empirique PM6-DH+ proposée par M. Korth pour la localisation du minimum énergétique du complexe. La méthode La méthode PM6-DH + a été paramétrée pour reproduire les énergies d'interaction pour des géométries obtenues à partir de calculs de mécanique quantique de haut niveau.

La procédure PM6-DH + corrige les erreurs de liaison dans la méthode PM6. Il peut être utilisé avec l'optimisation de la géométrie ou avec un calcul de point unique (1SCF). Normalement, deux ou trois calculs seraient nécessaires pour obtenir l'énergie de liaison.

#### III.2 Méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité

La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité DFT « Density Functional Theory », est une méthode de la chimie quantique, elle est apparue au cours des dernières décennies comme une méthodologie puissante pour la simulation de systèmes chimiques. Elle offre une nouvelle alternative à la description basée sur la fonction d'onde  $\Psi(r)$  en la remplaçant par la densité électronique  $\rho(r)$ [76] qui est fonction seulement de 3 variables (x, y, z); ce qui réduit

Considérablement les temps de calculs et permet d'étudier des systèmes de grandes tailles. Basée essentiellement sur deux théorèmes, le premier exprime l'énergie totale du système  $E[\rho(r)]$  comme une fonctionnelle de la densité électronique qui s'exprime par :

$$E_e[\rho(r)] = T[\rho(r)] + V_{en}[\rho(r)] + J[\rho(r)] + Q[\rho(r)] \quad (\text{III.1})$$

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

$$V_{en}[\rho(r)] = - \sum_{A=1}^M \int \frac{Z_A}{|r-R_A|} \rho(r) dr \quad (\text{III.2})$$

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

$$J[\rho(r)] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (\text{III.3})$$

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

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

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

Kohn et Sham (KS) [77] 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 :

$$T_s[\{\phi_i\}] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \phi_i^*(r) \nabla^2 \phi_i(r) dr \quad (\text{III.5})$$

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

$$E_{xc}[\rho(r)] = T[\rho(r)] - T_s[\{\phi_i\}] + Q[\rho(r)] \quad (\text{III.6})$$

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



$$E_{xc}[\rho(r)] = E_x[\rho(r)] + E_c[\rho(r)] \quad (\text{III.7})$$

Depuis, plusieurs approximations pour la résolution de l'équation ont été développées comme LDA, GGA, Méta-GGA et les fonctionnelles hybrides que nous détaillerons dans ce qui suit.

### III.2.1 Les fonctionnelles hybrides

Afin d'améliorer les performances des fonctionnelles précitées une nouvelle génération a été développée pour laquelle un certain pourcentage d'échange Hartree-Fock est introduit dans la fonctionnelle d'échange. La dénomination de fonctionnelles hybride fait référence à l'utilisation combinée de l'énergie d'échange [78] exacte du modèle Hartree-Fock et de l'énergie d'échange-corrélation au niveau DFT, celles-ci peuvent être construites à partir de fonctionnelles GGA et méta-GGA. On parle alors de fonctionnelle hybride GGA comme B3LYP, de fonctionnelle hybride méta-GGA comme M06-2X. Les fonctionnelles utilisées dans nos calculs ont des fonctionnelles hybrides dans ce qui suit, on présente de brefs aperçus de leurs fondements, leurs points forts et éventuellement leurs points faibles.

#### ➤ La fonctionnelle B3LYP

La fonctionnelle B3LYP est une fonctionnelle hybride GGA, c'est une combinaison entre la fonctionnelle d'échange B88 proposée par Becke en 1988 [79] et la fonctionnelle de corrélation LYP développée par Lee, Yang et Parr [80] d'où l'acronyme BLYP. Plus tard en s'appuyant sur le principe de la fonctionnelle hybride, Stephens et coll. [81] proposent la fonctionnelle B3LYP qui inclut 20% de l'énergie Hartree-Fock dans la fonctionnelle d'échange.

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

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LDA} + a_0(E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + (E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + a_c(E_c^{GGA} - E_c^{LDA}) \quad (\text{III.8})$$

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 :

$$E_{B3LYP}^{xc} = E_{B3LYP}^x + E_{B3LYP}^c = 0.2E_{HF}^x + (1 - 0.2)E_{LSDA}^x + 0.72\Delta E_{B88}^x + 0.81E_{LYP}^c + (1 - 0.81)E_{VWN}^c \quad (\text{III.9})$$

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

➤ **La fonctionnelle m06-2X**

Le groupe de Truhlar a développé une série de fonctionnelles type méta-GGA de l'université du Minnesota en 2005 et 2006, d'où leurs acronymes (M06, M06-2X, M06-L, M06-HF, M05, M05-2X). Ces fonctionnelles ont été paramétrisées sur un grand nombre d'espèce chimiques et chacune d'entre elles possèdent une valeur différente d'échange Hartree-Fock, ainsi pour la fonctionnelle M06-2X [86] (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 [87-88] Celles-ci, quand regroupées avec les interactions à longue distance, sont appelées forces de dispersion qui est un facteur primordial dans les systèmes chimiques et biologiques, et dans tout système chimique présentant des interactions non-covalentes.

➤ **La fonctionnelle WB97XD**

La fonctionnelle WB97XD est une fonctionnelle DFT corrigée à longue portée avec des corrections de dispersion. Elle résulte de la ré-optimisation d'une fonctionnelle de densité hybride corrigée à longue portée (LC), avec des corrections de dispersion empiriques [82]. Chai [83, 84] a introduit une correction de dispersion empirique dans la fonctionnelle wB97X afin de fournir les éléments manquants des interactions de Van der Waals à longue portée. L'équation suivante représente l'énergie totale,

$$E_{DIFF-D} = E_{KS-DFT} + E_{dis} \quad (III.10)$$

L'approximation wB97X est utilisée pour évaluer le terme  $E_{KS-DFT}$  et le terme  $E_{dis}$  est donné par Grimme [85] qui a développé des méthodes de correction de la dispersion (appelées «DFT-D», D pour dispersion) applicables aux différentes fonctionnelles tel que:

$$E_{disp} = - \sum_{i=1}^{Nat-1} \sum_{j=i+1}^{Nat} \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{damp}(R_{ij}) \quad (III.11)$$

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

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

$$f_{damp}(R_{ij}) = \frac{1}{1 + e^{-\alpha_6 \left( \frac{R_{ij}}{R_{vdw}} - 1 \right)}} \quad (\text{III.12})$$

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

La fonctionnelle wB97XD s'avère nettement supérieure pour les interactions non liées et de performances très similaires pour les interactions liées.

### III.3 Les bases d'orbitales atomiques

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

$$\varphi_i = \sum_{j=1}^N C_{ji} x_j \quad (\text{III.13})$$

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

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

• Les orbitales de type Slater [89] s'écrivent :

$$\chi_{nlm}^{STO}(r, \theta, \phi) = N Y_{lm}(\theta, \phi) r^{n-1} e^{-\zeta r} \quad (\text{III.14})$$

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

• Les orbitales de type Gaussiennes [90] s'écrivent :

$$\chi_{nlm}^{GTO}(r, \theta, \phi) = N Y_{lm}(\theta, \phi) r^{2n-l-2} e^{-\alpha r^2} \quad (\text{III.15})$$

L'avantage des orbitales GTO réside dans le calcul des intégrales multicentriques qui se ramène à une intégrale mono centrique facilement calculable, leur inconvénient est qu'elles sont

incapables de décrire la partie radiale des atomes. Une combinaison linéaire est indispensable pour se rapprocher de la qualité des STO, ainsi l'équation ci-dessous est retenue.

$$\chi^{GC} = \sum_k d_k \chi_k^{GTO} \quad (\text{III.16})$$

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

- **Les bases minimales (minimal basis set)** : sont les bases les plus simples et sont nommées STO-nG [91], où n est le nombre de Gaussiennes contractées. Elles sont moins coûteuses en temps de calcul mais elles sont moins précises pour l'étude de la thermodynamique et la spectroscopie.
- **Les bases étendues** : en séparant les électrons de cœur des électrons de valence qui participent effectivement à la liaison chimique
- **Les bases à valences séparées** : introduites par Pople [92], les orbitales atomiques de cœur sont décrites par une seule contraction Gaussienne primitive alors que les orbitales atomiques de valence sont décrites par un nombre de contraction supérieur ou égale à 2.
- **Les fonctions de polarisation** : introduite pour la description de la polarisation lors de la création d'une liaison chimique [93]. On ajoute à la couche de valence les fonctions l (nombre quantique azimutal) supérieures (p: pour l'hydrogène, d, pour la deuxième et troisième période et f pour les métaux de transition). En termes de nomenclature, on ajoute \*\* au symbole de la base utilisée ou la nature des orbitales ajoutées (p, d, f, ...). Exemple : 6-31G\*\* = 6-31G (d, p).
- **Les fonctions diffuses** : introduites pour mieux décrire les modifications de la distribution électronique à longue portée (p ou d) où l'exposant  $\alpha$  tend vers 0 lorsque le rayon tend vers l'infini dans l'équation (III.15). Elles sont en particulier utilisées dans le cas des anions et des composés chimiques présentant plusieurs doublets électroniques libres. En termes de nomenclature, elles sont indiquées par un (ou deux) signe(s) + s'ajoutant au symbole de la base utilisée.
- **Base 6-311 G (d, p) et 6-311 G<sup>++</sup> (d, p):**

les électrons de cœur sont décrites par 6 Gaussiennes primitives pour représenter l'orbitale 1s (ce qui correspond à une contraction), les électrons de valence sont décrites par une combinaison de trois contractions: une contenant 3 Gaussiennes primitives pour représenter l'orbitale 2s et les deux autres contenant chacune 1 Gaussienne primitive pour représenter respectivement les orbitales 2p et 3s. en plus des fonctions de polarisation p qui signifie qu'un

jeu de fonction a été ajouté pour l'hydrogène et **d** comme pour notre cas pour les atomes de carbones et d'oxygènes (lourds). les signes ++ pour rajouter les fonctions diffuses.

### III.4 Méthodes d'analyses de la densité électronique

#### III.4.1 Les orbitales frontières : HOMO-LUMO

En 1952, K. Fukui [94] a montré l'existence d'une corrélation entre la densité électronique des orbitales moléculaires frontières et la réactivité chimique des hydrocarbures aromatiques. En 1970, il s'intéressait au déroulement des réactions chimiques, il visualise le rôle des orbitales frontières en décrivant les diagrammes de leur transformation.

D'après Fukui, [95] les premières orbitales concernées dans une interaction chimique sont la dernière orbitale occupée HOMO (Highest Occupied Molecular Orbitals) et la première orbitale inoccupée LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbitals). Ainsi une orbitale HOMO traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. alors qu'une orbitale LUMO traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule.

Un réactif nucléophile réagit par s'HOMO alors qu'un réactif électrophile réagit par sa LUMO. Plus la différence d'énergie entre l'HOMO d'un des réactifs et la LUMO de l'autre est petite, plus les interactions frontières seront stabilisantes et une réactivité chimique est plus élevée.

#### III.4.2 Les descripteurs de réactivité globaux

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

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial n} \right)_{v(r)} = \frac{1}{2} (E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (\text{III.17})$$

$\mu$  est relié à l'électronégativité  $\chi$  proposée initialement en 1961 par Iczkowski et Margrave [96], puis par Parr [97].

$$\mu = -\chi \quad (\text{III.18})$$

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

Une extension quantitative de la théorie HSAB a été formulée par Parr et Pearson [98] en 1983 : la dureté absolue (*Hardness*)  $\eta$  d'un atome ou d'une molécule neutre ou chargée correspond à la dérivée seconde de l'énergie par rapport au nombre d'électrons  $n$  :

$$\eta = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial n^2} \right)_{v(r)} = \left( \frac{\partial \mu}{\partial n} \right)_{v(r)} = \frac{1}{2} (E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (\text{III.19})$$

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

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (\text{III.20})$$

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

L'indice d'électrophilicité ( $\omega$ ) est définie par la capacité d'une molécule à se lier fortement à une entité nucléophile par un transfert d'électron tout en les gagnant pour se stabiliser. Selon Parr et al [98] est donné par la formule suivante et le définissent comme une mesure de la capacité d'espèce d'accepter un nombre arbitraire d'électrons :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{III.21})$$

### III. 4.3 L'analyse NBO (Natural Bond Orbital)

L'idée originale de la méthode NBO est de proposer un découpage de la densité électronique d'un système moléculaire pour décrire la structure électronique de la molécule dans un schéma de type Lewis [99]. Ainsi la densité est décrite sur et entre les atomes avec des doublets de cœur (CR), des doublets non-liants (LP), des doublets de liaison (BD) résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons dans des orbitales hybrides. Le tableau (III.1) récapitule les caractéristiques des orbitales naturelles liantes NBO.

**Tableau III.1** : Caractéristiques principales des orbitales NBO [100]

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

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

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

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_i \epsilon_j} \quad (\text{III.22})$$

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

#### III.4.4 L'analyse de populations de Mulliken

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

$$q_i = Z_i \left[ \sum_{\mu \in i} (DS)_{\mu\mu} + \frac{1}{2} \sum_{v \neq \mu} (DS)_{\mu v} \right] \quad (\text{III.23})$$

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

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

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

### III.4.5 L'analyse QTAIM

La théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM) est une méthode d'analyse topologique de la densité de l'électron et de ses dérivées ( $\nabla\rho$ ,  $\nabla^2\rho$ ) développée par Bader [101].

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

#### III.4.5.1 Notions de bassin atomique et point critique nucléaire (NCP)

La détermination des trajectoires du gradient de la densité électronique ( $\nabla\rho$ ), est effectuée par un calcul d'un ensemble de points de l'espace dans lesquels le gradient s'annule (la densité est maximale (noyau)). Ce calcul effectué pour différents points de l'espace permet de tracer les trajectoires du gradient vers tous les points critiques. Les noyaux sont alors appelés les *attracteurs* du gradient et l'ensemble des trajectoires qui convergent vers un noyau forme le *bassin atomique* associé.

Autours des positions nucléaires on peut distinguer plusieurs valeurs extrémales (max, min) , à partir desquelles le gradient est nulle [101].

$$\nabla\rho(r) = \frac{\partial\rho}{\partial x}\vec{i} + \frac{\partial\rho}{\partial y}\vec{j} + \frac{\partial\rho}{\partial z}\vec{k} \rightarrow \begin{cases} = 0 \\ \neq 0 \end{cases} \quad (\text{III.24})$$

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

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



### III.4.5.2 Analyse de la densité dans le bassin atomique

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

$$A(r_c) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2\rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2\rho}{\partial xy} & \frac{\partial^2\rho}{\partial xz} \\ \frac{\partial^2\rho}{\partial yx} & \frac{\partial^2\rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2\rho}{\partial yz} \\ \frac{\partial^2\rho}{\partial zx} & \frac{\partial^2\rho}{\partial zy} & \frac{\partial^2\rho}{\partial z^2} \end{pmatrix}_{r=r_c} \quad (\text{III.25})$$

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

$$A(r_c) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2\rho}{\partial x'^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2\rho}{\partial y'^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2\rho}{\partial z'^2} \end{pmatrix}_{r=r_c} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad (\text{III.26})$$

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

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

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

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

$$NCP - BCP + RCP - CCP = 1 \quad (\text{III.27})$$

C'est la relation de Pointcaré-Hopf appliqué pour les systèmes isolé et finis (molécule).

Plus encore Le Laplacien permet d'identifier la nature de l'interaction interatomique, puisqu'il permet d'avoir une concentration ou une déplétion de densité de charge même à l'extérieur du volume 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.4.5.3 Autres formes de la théorie QAIM

La théorie AIM a contribué aux développement d'autres relations importantes entre le laplacien de la densité électronique aux points critiques et les paramètres topologiques énergétiques. L'une des relations principales est la forme locale du théorème du viriel [102].

$$\frac{1}{4}\nabla^2\rho(r_c) = 2G(r_c) + V(r_c) \quad (\text{III.28})$$

Avec :

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

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

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

- les interactions avec un Laplacien négatif  $\nabla^2\rho(r_c)<0$  sont dominées par une réduction locale de l'énergie potentielle.
- les interactions avec un Laplacien ( $\nabla^2\rho(r_c)>0$ ), sont dominés par un excès local de l'énergie cinétique[103].
- lorsque  $\frac{V(r_c)}{G(r_c)} < 1$  l'interaction est purement non covalente.

Une autre relation importante est celle développé par Roza et al [104] qui évalue la rigidité d'une interaction au point critique de liaison BCP (3, -1) en combinant le Laplacien de la densité électronique  $\nabla^2\rho(r)$  avec l'énergie électronique totale  $H(r)$ .

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

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

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

Tel que:

$$\varepsilon = \left( \frac{\lambda_1}{\lambda_2} \right) - 1 \quad (\text{III.29})$$

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

#### III.4.6 Analyse des interactions non covalentes (NCI)

La méthode d'analyse NCI (non covalent analysis) est parmi les conséquences de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant d'une part la densité électronique du système,  $\rho$  qui est la quantité clé à partir de laquelle toutes les propriétés chimiques peuvent en principe être obtenues et d'autre part le gradient de la densité réduite (DRG);  $s(\rho)$  utilisé pour analyser la nature de ces interactions [105], tel que:

$$s(\rho) = \frac{|\nabla\rho|}{2(3\pi^2)^{\frac{1}{3}}\rho^{\frac{4}{3}}} \quad (\text{III.30})$$

Deux situations se présentent :

- $s(\rho) \rightarrow \infty$  pour lequel  $\rho$  est prédominant par rapport à  $\nabla\rho$  ( $\rho \rightarrow 0$ ), cette situation correspond à des régions de faible densité.
- $s(\rho) \rightarrow 0$  dont  $\nabla\rho \rightarrow 0$  est prédominant par rapport à  $\rho$ , c'est à dire que même pour des valeurs élevées de  $\rho$ , le gradient réduit reste relativement très faible. Les points de l'espace concernés correspondant à cette situation, sont généralement les points critiques de liaisons (BCP) [106].

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

$$\nabla^2\rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (\text{III.31})$$

$\lambda_2$  caractérise la variation de la densité dans un plan perpendiculaire à l'axe internucléaire et elle peut être positive ou négative, c'est cette grandeur qui est utilisée dans la méthode NCI. Les types d'interaction peuvent être mieux compris par les valeurs de  $\rho$  ainsi que le signe de  $\lambda_2$ , on distingue trois types d'interactions NCI[107].

#### III.4.6.1 Interactions fortes stabilisantes :

La nature de ce type de force peut être identifiée par le signe négatif de ( $\lambda_2 < 0$ ) et des valeurs de densité légèrement supérieures (c'est-à-dire  $0,005 < \rho < 0,05$  au). Cette interaction à effet attractif est généralement engendrée entre les groupements donneurs et accepteurs à l'intérieur du système, elle est bi-centrique, et hautement localisée. Ce type de contribution est appelée aussi liaison hydrogène [108].

#### III.4.6.2 Interactions forte déstabilisantes :

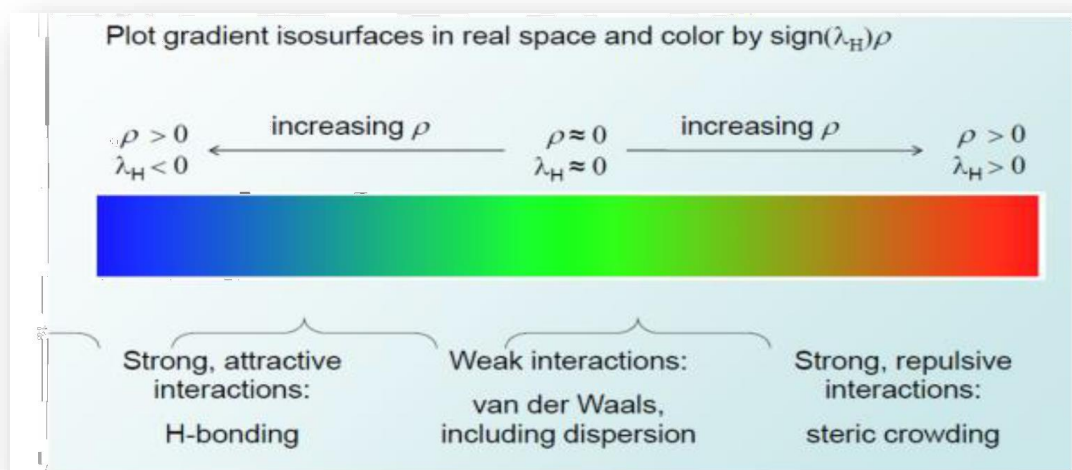
L'identification de cette force est définie par ( $\lambda_2 > 0$ ) et comme les interactions sur-cité correspondent à des valeurs de densité légèrement supérieures (c'est-à-dire  $0,005 < \rho < 0,05$  au), ce sont des interactions de répulsion stérique due à une somme de contributions d'atomes proches et multicentriques [107], [108].

#### III.4.6.3 Interactions faibles ou de Van der Waals:

Les interactions de Van Der Waals sont considérées comme un facteur important qui contribue d'une façon significative à l'énergie totale du système. Elles correspondent à des valeurs négligeables de ( $\lambda_2 \sim 0$ ) et ne sont identifiées que par la faible valeur de  $\rho$  (c'est-à-dire,  $\rho < 0,005$  au). [107], [108].

#### III.9.6.4 Visualisation des interactions non covalentes

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



**Figure III.1** : Echelle de couleur pour la représentation des interactions NCI. [106]

### III.4.7 L'analyse de décomposition de l'énergie (EDA)

L'analyse de décomposition en énergie (EDA) est une méthode quantitative puissante permettant de décrire les différents types d'interactions intervenant dans le système [109]. Elle a été formulée par Kitaura et Morokuma puis par Ziegler et Rauk [110-111]. La méthode consiste à décortiquer les interactions qui constituent une liaison chimique entre des fragments d'une molécule. En EDA, l'énergie de liaison totale ( $\Delta E_{\text{bonding}}$ ) est décomposée en quatre termes, énergie électrostatique ( $\Delta E_{\text{electrostatic}}$ ), énergie cinétique ( $\Delta E_{\text{kinetic}}$ ), énergie de Coulomb ( $\Delta E_{\text{coulomb}}$ ) et énergie de dispersion ( $\Delta E_{\text{dispersion}}$ )

$$\Delta E_{\text{bonding}} = \Delta E_{\text{elct}} + \Delta E_{\text{kinetic}} + \Delta E_{\text{coulomb}} + \Delta E_{\text{dispersion}} \quad (\text{III.32})$$

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

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

$\Delta E_{\text{coulomb}}$  : contient les contributions énergétiques stérique et orbitalaire.

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

### III.4.8 Modélisation de l'effet du solvant

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

Tomasi et Persico [112] proposent de diviser les différentes approches de traitement des effets de solvant en quatre catégories : Equation d'état virielle (fonctions de corrélation), Simulation de type Monte Carlo ou de dynamique moléculaire, traitements moléculaires et Traitements de type continuum qu'on se propose dans ce qui suit de discuter puisqu'elle est utilisée dans nos calculs.

La modélisation des interactions électrostatiques dues au solvant remonte aux travaux de Kirkwood [113] et Onsager sur les effets de solvation sur les molécules polaires [114]. Les modèles de type « continuum » proposent toutes sortes de formes de cavité contenant le soluté, le solvant se trouvant en-dehors est traité comme un milieu continu, caractérisé par quelques-unes de ses propriétés comme sa constante diélectrique. Le champ électrique produit par les particules chargées du soluté interagit avec le milieu continu (solvant), produisant une polarisation, ce qui se reflète sur les fonctions d'onde du soluté.

A partir de l'équation de Laplace (ou de Poisson), et sous certaines conditions aux limites, plusieurs modèles ont été par la suite proposés [115]. On cite l'approche SCRf (Self-Consistent Reaction Field), le modèle PCM (Polarizable Continuum Model) et le modèle COSMO-PCM (CPCM) utilisé dans nos calculs.

#### III.4.8.1 Solvation implicite - Le modèle COSMO-PCM (CPCM)

Le modèle COSMO-PCM (CPCM) représente une approche basée sur l'implémentation du « Conductor like Screening Model (COSMO) of solvation » [116]. Dans ce modèle le milieu environnant est décrit par un conducteur et non plus par un milieu diélectrique ( $\epsilon = \infty$ ) comme est le cas pour les modèle SCRf et PCM, permettant ainsi de fixer les conditions aux limites initiales. Les termes d'énergies calculés en premier lieu pour le conducteur, sont ensuite divisés par un facteur d'échelonnement donné par l'expression :

$$f(\epsilon) = \frac{\epsilon-1}{\epsilon+x} \quad (\text{III.33})$$

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

Cette technique simplifie les calculs d'interactions électrostatiques et les corrections sont effectuées à posteriori pour le comportement diélectrique. Les implémentations actuelles de ce modèle incluent le calcul de multi pôle allant jusqu'aux hexa de ca pôles pour représenter la

densité de charge de la molécule de soluté. Cette distribution induit à son tour une distribution de charge à la surface de la cavité et cela est pris en compte dans les cycles de calculs SCF, ce qui permet un traitement auto-cohérent pour les fonctions d'ondes moléculaires et les charges de la surface.

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

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

#### III.4.8.2 Solvation explicite

Traiter le solvant de manière explicite, c'est-à-dire ajouter les molécules de solvant au système étudié, est très certainement la manière la plus rigoureuse d'appréhender le comportement d'une molécule. Cependant le coût de calcul est extrêmement important, puisqu'il faut tenir compte du calcul de la fonction d'énergie potentielle du soluté et des molécules de solvant. De plus, il est nécessaire d'avoir les paramètres physico-chimiques de la molécule de solvant calculés spécifiquement pour le champ de forces que l'on utilise [117]. Afin d'étudier une molécule en solvant explicite, il est nécessaire de la plonger dans une boîte de solvant. Cette boîte quelque soit sa forme (cube, parallélépipède, octaédrique tronqué) doit avoir une densité très proche de la valeur expérimentale du solvant. Le nombre de molécule de solvant  $N$  est calculé selon la forme de la boîte de solvant, tel que :

$$N = \frac{N_0 \times d \times V}{M} \quad (\text{III.34})$$

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

Ainsi pour une boîte de solvant de 50Å d'arrête et une densité égale à 1 de l'eau il faut utiliser 4181 molécules d'eau. En plus pour pouvoir la simuler il faut rajouter les conditions périodiques aux limites [118].

### III.4.9 Théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps(TD-DFT)

La DFT est consacrée essentiellement à l'étude des propriétés indépendante du temps (stationnaire), par contre la théorie TD-DFT [119] traite les propriétés des états d'excitation à partir d'un état de référence stationnaire comme les spectres d'absorption électronique (UV-Visible), les énergies de transition électroniques, propriétés optiques, etc..

La théorie TD-DFT est basée sur le théorème de Runge-Gross [120] et ensuite de son application aux systèmes moléculaires par Van Leeuwen [121].

Le principe repose sur le principe que la réponse de l'état du système perturbé ( $\Psi_{pert}$ ) suite à l'application d'un champs électrique oscillant  $V_{pert}(t)$  est une combinaison linéaire des fonctions d'onde de l'état fondamental ( $\Psi_1$ ) et de l'état électronique excité ( $\Psi_2$ ) ou formulé autrement comme une combinaison linéaire de monoexcitations entre les orbitales (KS) occupées vers les orbitales (KS) virtuelles de l'état fondamental [122].

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

$$a_1(t)V_{pert}(t)\psi_1 + a_2(t)V_{pert}(t)\psi_2 = i \frac{\hbar}{2\pi} \frac{da_1}{dt} \psi_1 + i \frac{\hbar}{2\pi} \frac{da_2}{dt} \psi_2 \quad (\text{III.35})$$

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



## **Chapitre IV**

---

### **Résultats et discussions**

---

## IV. 1 Introduction

Le complexe sujet à notre recherche de thèse vanilline/  $\beta$ -CD a été étudié expérimentalement et réalisé par Mircea Bogdan, Calin G Floare and Adrian Pîrnau ainsi que par Adrian Pîrnau et al ainsi par fatma kayaci. Leurs résultats obtenus confirment la formation du complexe d'inclusion de stœchiométrie 1 :1 et l'augmentation de la solubilité apparente de la vanilline.

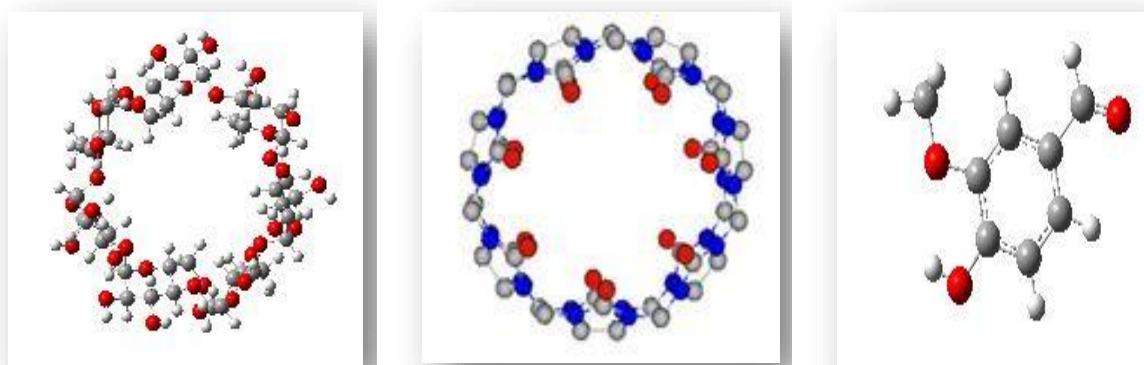
Afin d'apporter notre contribution conjointement avec l'expérience, nous nous sommes proposés d'effectuer une étude théorique complète du complexe (vanilline / $\beta$ -CD) , en phase gazeuse et en phase solvatée en l'occurrence dans l'eau en adoptant une méthodologie de travail qui consiste à utiliser plusieurs méthodes de calcul de la chimie quantique ; semi-empirique ; PM6DH+ ainsi que la théorie de la fonctionnelle de densité ; DFT en utilisant une gamme de fonctionnelles : B3LYP, WB97XD et M06-2X.en combinant avec différentes bases 3-21G,3-21++, 6-31G , 6-31G(d,p), 6-31G++(d,p) et 6-311G(d,p).

L'objectif de cette étude est de fournir par la modélisation moléculaire utilisant comme base la chimie quantique des informations structurales et électroniques que l'expérience ne peut pas les élucider. Pour cela nous avons étudié les complexes (vanilline/ $\beta$ -CD), (vanilline/CB7) énergétiquement, ainsi nous avons déterminé les différents paramètres structuraux et électroniques surtout sa géométrie et les différentes interactions contribuant à la stabilisation de ces complexes.

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

La structure de la molécule invitée de la vanilline a été construite en utilisant l'interface graphique du logiciel Hyperchem. Le programme assigne des données standards à la structure construite (longueur de liaisons, angle de flexion et angle de torsion) et la transforme en une molécule à trois dimensions en utilisant logiciel ChemBio3D Ultra (version 6, Cambridge Software), ensuite elle a été optimisée en utilisant la méthode semi-empirique PM6-DH<sup>+</sup> implémentée dans le logiciel ADF (FigureIV.1).

Les autres niveaux de calculs ont été réalisés par le logiciel G09 à l'aide de l'interface graphique Gauss-view.



**Figure IV.1 :** Structures géométriques de la  $\beta$ -CD, la CB7 et de la vanilline optimisée par la méthode PM6-DH<sup>+</sup>

Le fichier de la structure de la molécule  $\beta$ -CD est stocké avec ses paramètres cristallographiques dans le Cambridge Cristallographie Data Bank (CCD). Cette structure a subi une optimisation géométrique en utilisant la méthode semi-empirique PM6-DH<sup>+</sup>.

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

La molécule de la vanilline est introduite dans la cavité de la  $\beta$ -CD par la procédure du docking (On a orienté le plan formé par les oxygènes inter-glucosidiques de la  $\beta$ -CD sur le plan XYZ, leur centre est considéré comme le centre du système de coordination).

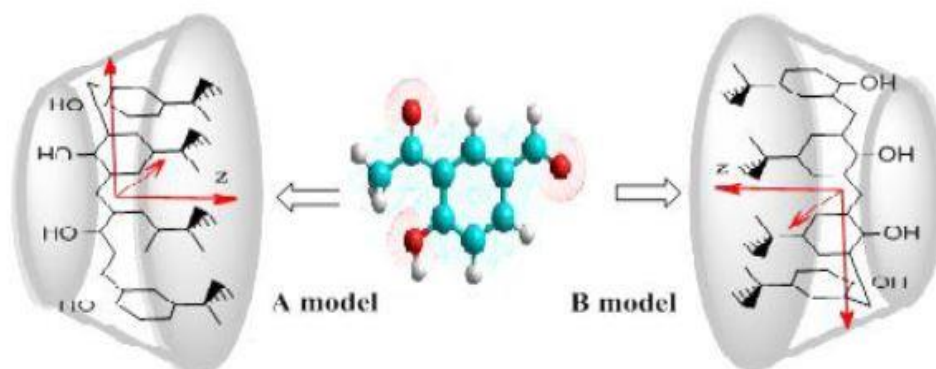
Le procédé d'inclusion est effectué en maintenant fixe les coordonnées du  $\beta$ -CD et en déplaçant la molécule invitée, placée sur l'axe X, par translation à une distance de -8 Å qui sépare le C(5) de la vanilline et l'origine des coordonnées cartésiennes, est rapprochée manuellement de la cavité de  $\beta$ -CD, par un pas de 1 Å jusqu'au point 8 Å.

Chaque complexe dérivé a été entièrement optimisé sans aucune restriction par la méthode semi-empirique PM6-DH<sup>+</sup>.

Selon la structure de l'invité, on peut principalement distinguer deux orientations d'inclusion

- **Orientation A** : Le groupe O-CH<sub>3</sub> est orienté vers le centre de masse de la  $\beta$ -CD

- **Orientation B** : Le groupe OH est orienté vers le centre de masse de la  $\beta$ -CD



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

Une fois que les minimums d'énergie préliminaires pour les deux modèles ont été déterminés, le système a été ré-optimisé avec les fonctionnelles DFT : (B3LYP / 6-31G ,6-311G(d),6-311G (d, p), M06-2X / 6-31G, 6-311G(d),6-311G (d, p) et WB97X-D / 6-31G,6-311G(d),6-311G (d, p).

Dans ce chapitre nous considérons uniquement les résultats des calculs B3LYP / 6-311G (d, p) ; M06-2X / 6-311G (d, p) et WB97X-D / 6-311G (d, p).

### IV.3 Méthodologie de calcul des composantes énergétiques

La variation de l'énergie sur l'ensemble des positions étudiées de notre système permet de mesurer la force motrice vers la complexation. La première partie de ce travail est focalisé sur la localisation du minimum global le long de l'axe OZ pour le modèle A et le modèle B en utilisant la méthode semi-empirique PM6-DH+.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

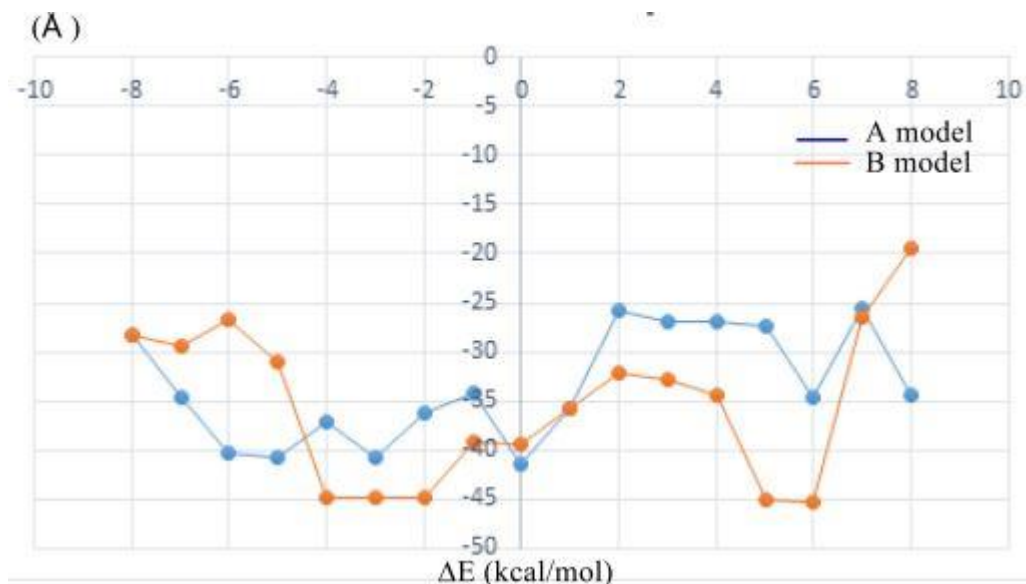
#### IV.4 Localisation du minimum global

Au cours du processus de l'inclusion, le changement de l'énergie de la formation du complexe entre la vanilline et la  $\beta$ -CD donne l'énergie de complexation qui nous permet de trouver la structure la plus stable parmi toutes les configurations étudiées.

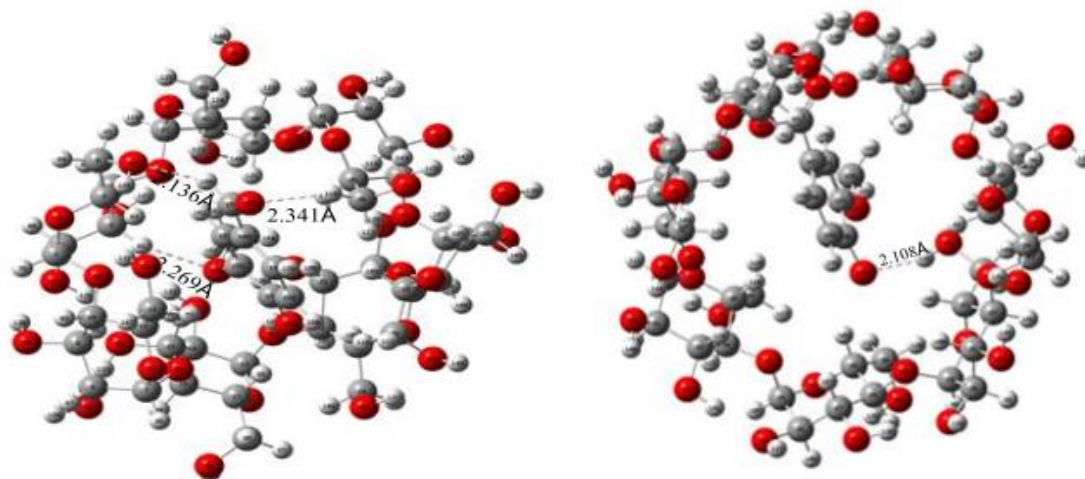
Les deux modes d'inclusion décrits précédemment ont été étudiés par la méthode PM6-DH+. Les calculs théoriques génèrent des structures avec des énergies minimales différentes qui sont représentées graphiquement sur la (Figure IV.3).

Le minimum énergétique dans l'orientation 'A' est localisé à  $0\text{\AA}$  et à ce point l'énergie est égale à  $-41\text{kcal/mol}$ , tandis que dans l'orientation 'B' la position optimale a été obtenue à  $-6\text{\AA}$  avec une énergie égale  $-45\text{kcal/mol}$ . il est important de mentionner que le profil énergétique de l'inclusion de la vanilline dans la  $\beta$ -CD pour les deux orientations est similaires et présente des maximum d'énergie de complexation quand la molécule invitée s'est positionnée aux extrémités des deux ouvertures de la  $\beta$ -CD. Tandis que les minimums A et B sont obtenus quand la vanilline est à l'intérieur de la cavité.

Les structures optimisées des deux complexes obtenues au moyen de cette méthode sont illustrées sur la (Figure IV.4).



**Figure IV.3 :** Énergies de stabilité de la complexation d'inclusion de la vanilline dans la  $\beta$ -CD à différentes positions, calculs PM6-DH<sup>+</sup>



**Figure IV.4:** Structures géométriques du complexe la vanilline@ $\beta$ -CD obtenues par PM6-DH<sup>+</sup> : modèle A ( $Z=0\text{\AA}$ ), modèle B ( $Z=-6\text{\AA}$ ).

### IV.5 Paramètres énergétiques :

#### IV.5.1 Analyse des différentes composantes énergétiques :

**Tableau IV.1** :  $E_{\text{HOMO}}$ ,  $E_{\text{LUMO}}$ ,  $\Delta$  ( $E_{\text{HOMO}}$  et  $E_{\text{LUMO}}$ ), le potentiel électronique ( $\mu$ ), la dureté ( $\eta$ ) et l'indice d'électrophilicité global ( $\omega$ ) de complexe d'inclusion vanilline @ $\beta$ -CD

eV	Vide		Eau	
	C1	C2	C'1	C'2
	B3LYP/6-311G(d,p)			
$E_{\text{HOMO}}$	-6.593	-6.408	-6.367	-6.289
$E_{\text{LUMO}}$	-2.021	-1.929	-1.916	-1.897
$\Delta(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$	-4.571	-4.479	-4.451	-4.392
$\mu$	-4.307	-4.168	-4.141	-4.093
H	2.285	2.239	2.225	2.196
$\Omega$	4.059	3.879	3.853	3.814
	wB97x-D/6-311G(d,p)			
$E_{\text{HOMO}}$	-8.518	-8.312	-8.415	-8.240
$E_{\text{LUMO}}$	-0.229	-0.098	-0.186	-0.081
$\Delta(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$	-8.289	-8.213	-8.229	-8.159
$\mu$	-4.373	-4.205	-4.300	-4.160
H	4.144	4.106	4.114	4.079
$\Omega$	2.307	2.153	2.247	2.121
	M06-2X/6-311G(d,p)			
$E_{\text{HOMO}}$	-7.947	-7.736	-7.862	-7.695
$E_{\text{LUMO}}$	-1.141	-0.985	-1.145	-0.987
$\Delta(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$	-6.806	-6.751	-6.717	-6.705
M	-4.544	-4.360	-4.503	-4.341
H	3.403	3.375	3.358	3.352

$\Omega$	3.033	2.816	3.019	2.810
----------	-------	-------	-------	-------

L'orbitale moléculaire occupée la plus élevée (HOMO) et l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (LUMO) sont des paramètres très importants pour la chimie quantique. À partir d' $E_{\text{HOMO}}$  et d' $E_{\text{LUMO}}$ , certains paramètres importants de la réactivité chimique peuvent être calculés comme : le gap orbital frontière  $\Delta$  ( $E_{\text{HOMO}}$  et  $E_{\text{LUMO}}$ ), le potentiel électronique ( $\mu$ ), la dureté ( $\eta$ ) et l'indice d'électrophilie global ( $\omega$ ), ils sont calculés en utilisant les équations suivantes :

$$\mu = 1/2(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) \dots \dots \dots (\text{IV.5})$$

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

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

Généralement, les molécules avec un grand écart d'énergie sont associées à une réactivité chimique moindre et une stabilité cinétique élevée, et vice versa pour les molécules avec un petit écart d'énergie.

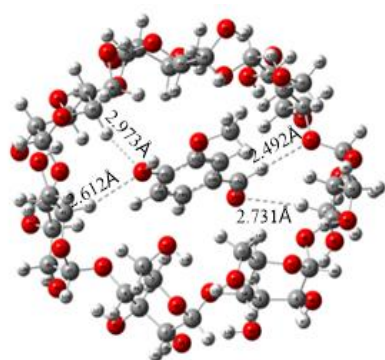
À partir du tableau IV.1, nous avons remarqué que,  $\Delta$  ( $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ ) est plus grand pour le modèle A que pour B, ce qui signifie que le modèle A est plus stable pour toutes les méthodes sous vide et dans l'eau. Toutes les valeurs de potentiel ( $\mu$ ) du complexe d'inclusion vanilline@ $\beta$ -CD est négatif pour les deux modèles A et B sous vide et dans l'eau, indiquant que, le processus d'inclusion de la vanilline dans la cavité  $\beta$ -CD est spontané.

Cependant, la stabilité d'une molécule est liée à sa dureté chimique ( $\eta$ ), dans notre système elle est d'environ 2, 3 et 4 eV pour B3LYP / 6-311G (d, p),  $\omega$ B97xD / 6-311G (d, p) et M06-2X / 6-311G (d, p) respectivement, ce qui signifie que le modèle B est moins stable (donc plus actif) que le modèle A car il s'oppose à moins de transfert de charge et aux changements de sa densité électronique.

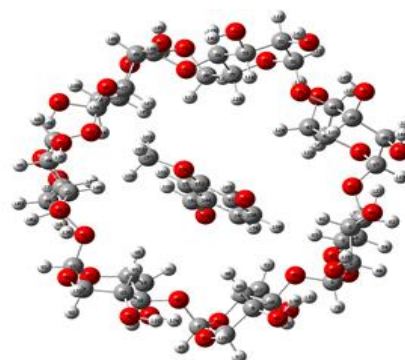
L'indice global d'électrophilie ( $\omega$ ) est un indice important d'électrophilie et de grandes valeurs sont des caractéristiques de la plupart des systèmes électrophiles ; ainsi le modèle A est plus électrophile que B pour toutes les méthodes de calcul à la fois dans le vide et dans l'eau.



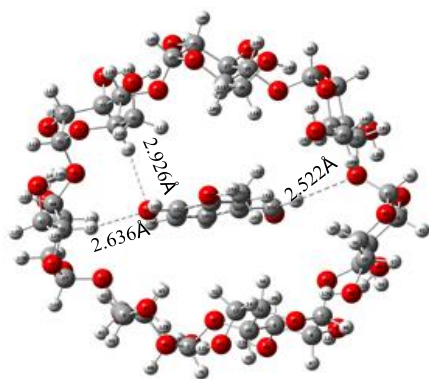
## IV.5.2 Les Structures des complexes d'inclusion :



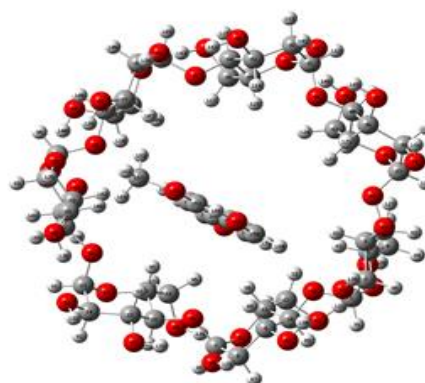
C1



C2

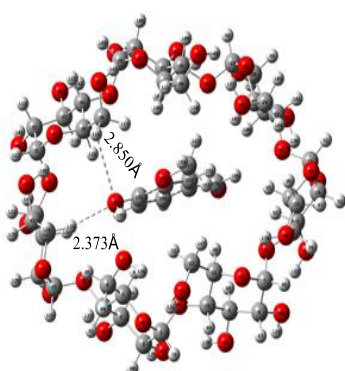


C'1

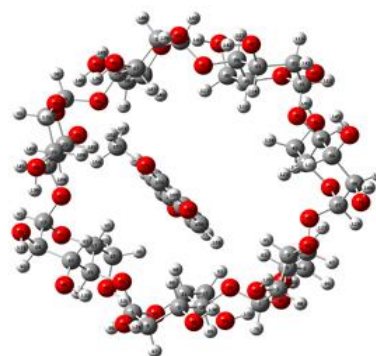


C'2

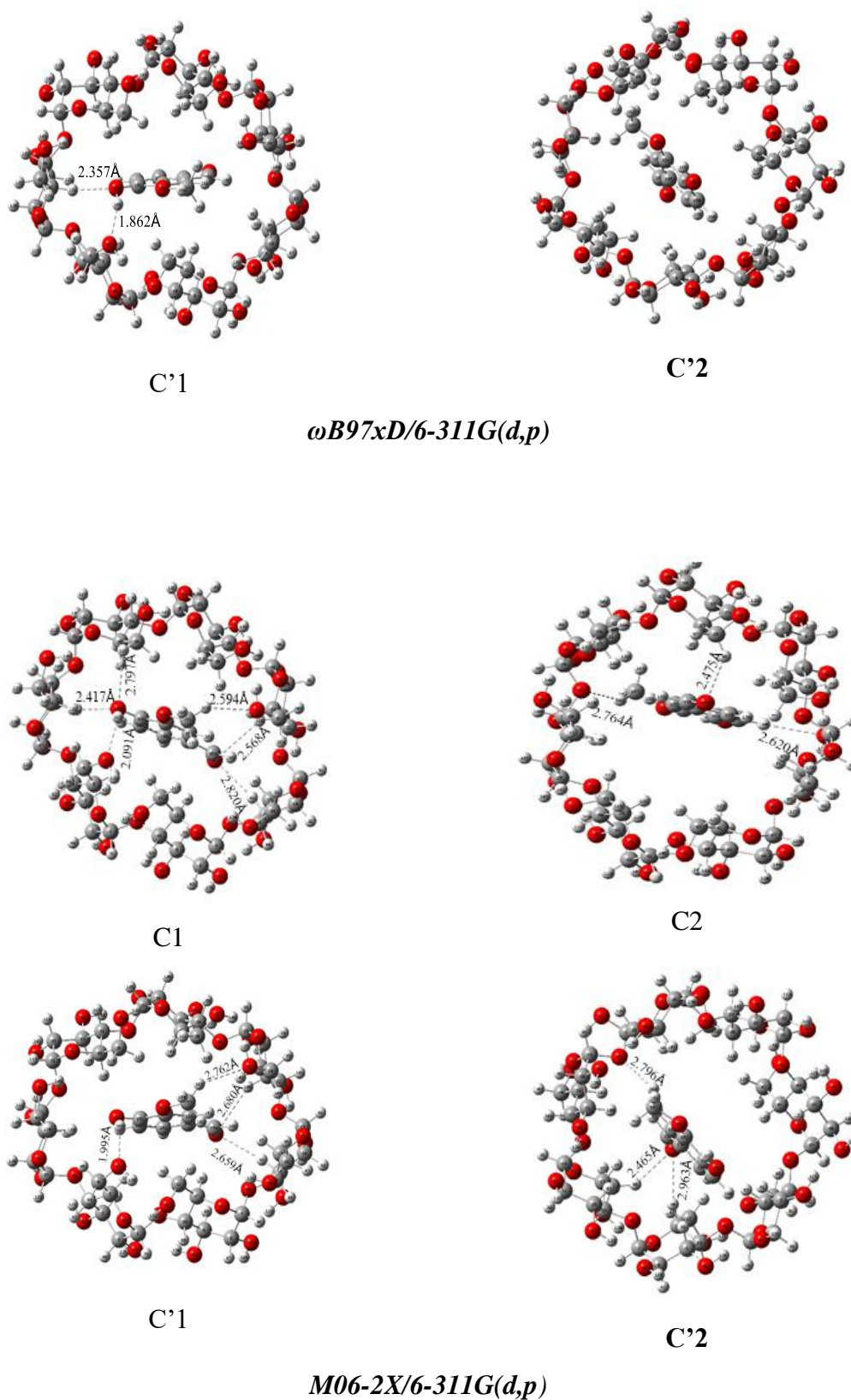
B3LYP/6.311G (d,p)



C1



C2



**Figure IV.5 :** Structures optimisées des complexes d'inclusion vanilline@  $\beta$ -CD.

Tous les complexes d'inclusion optimisés vanilline@ $\beta$ -CD pour les modèles A et B sous vide et dans l'eau ont montré une pénétration totale de l'invité de vanilline dans la cavité de la  $\beta$ -CD.

On peut observer à partir des structures favorables proposées avec le calcul M06-2X / 6-311G (d, p) pour tous les complexes d'inclusion étudiés sur la figure IV.5, que la vanilline est totalement encapsulée dans la cavité de la  $\beta$ -CD avec établissement de liaisons hydrogène entre l'invité et les groupes hydroxyle de la  $\beta$ -CD.

À partir de structures optimisées du complexe d'inclusion vanilline@ $\beta$ -CD dans le vide pour C1, il existe six liaisons hydrogène intermoléculaires avec des distances O  $\cdots$  H comprises entre 2,091 et 2,820 Å. Pour le complexe d'inclusion C2, trois liaisons hydrogènes intermoléculaires se sont formées entre la vanilline et la  $\beta$ -CD.

Il est important de noter que la structure de départ du complexe d'inclusion vanilline@ $\beta$ -CD dans l'eau est celle obtenue à partir du calcul dans le vide. En comparant les structures optimisées de la vanilline@ $\beta$ -CD dans l'eau et sous vide, nous avons remarqué une grande similitude entre elles. Comme le montre la figure IV.5, des liaisons hydrogène intermoléculaires ont été trouvées pendant la formation du complexe d'inclusion vanilline@ $\beta$ -CD.

En comparant les structures optimisées PM6-DH+ avec celles obtenues par M06-2X,  $\omega$ B97xD et B3LYP, nous constatons que la  $\beta$ -CD dans les structures optimisées PM6-DH+ est plus déformée pour stabiliser le complexe d'inclusion formé.

#### IV.5.2 Calcul GIO / $^1\text{H}$ NMR :

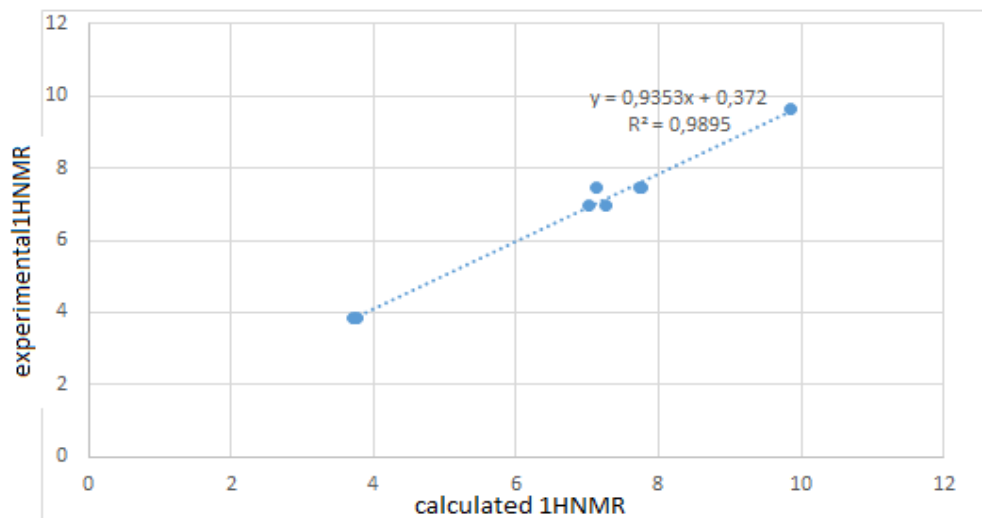
Dans les sections suivantes, tous les calculs ont été effectués sur les structures optimisées par la méthode M06-2X / 6-311G (d, p).

Basé sur des structures optimisées M06-2X / 6-311G (d, p), la méthode (GIAO) a été utilisée pour calculer les déplacements RMN du proton  $^1\text{H}$  et en employant la théorie de la fonctionnelle de densité B3LYP à 6-311G (d, p). Le déplacement des douze protons équivalent du TMS à été obtenu par un calcul GIAO sur sa structure optimisée par le même niveau théorique B3LYP / 6-311G. Les effets des solvants ont été étudiés en utilisant la méthode CPCM pour l'eau en tant que solvant ( $\epsilon = 78,39$ ). Les calculs RMN  $^1\text{H}$  de vanilline isolée, les modèles A et B pour les complexes d'inclusion vanilline@ $\beta$ -CD ont été présentés dans le tableau IV.2. Comme on peut le voir à partir des calculs de RMN  $^1\text{H}$ , les signaux des protons de la vanilline présentent les changements de déplacements chimiques les plus importants. La comparaison du blindage calculé obtenu pour les structures optimisées avec les déplacements chimiques

expérimentaux [123] est illustrée sur la figure IV.6. Une corrélation linéaire entre les déplacements chimiques théoriques et expérimentaux des protons est clairement visible.

**Tableau IV.2** : Déplacements chimiques RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm) dans  $\text{D}_2\text{O}$  calculés par l'approche GIAO pour la vanilline avant et après complexation dans la cavité de la  $\beta$ -CD.

Proton	$\delta_{\text{librevanilline}}$ expérimentale	$\delta_{\text{libre}}$ vanilline calculée	$\delta_{\text{complexe}}$ vanilline expérimentale	$\delta_{\text{complexe}}$ vanilline calculée(modeleA)	$\delta_{\text{complexe}}$ vanilline calculée(modeleB)
H-1	9.640	9.8455		9.8797	9.8375
H-2	7.464	7.1203		7.2242	7.3423
H-3	7.474	7.7605	7.4522	7.7470	7.7636
H-4	6.989	7.034	6.9767	7.2611	7.0927
H-5	3.864	3.7091	3.8459	3.7617	4.0906



**Figure IV.6** : Comparaison des déplacements chimiques expérimentaux et théoriques  $^1\text{H}$  de la forme libre et complexée de la vanilline calculés au niveau théorique B3LYP / 6- 311G (d, p)

### IV.5.3 absorption UV-visible

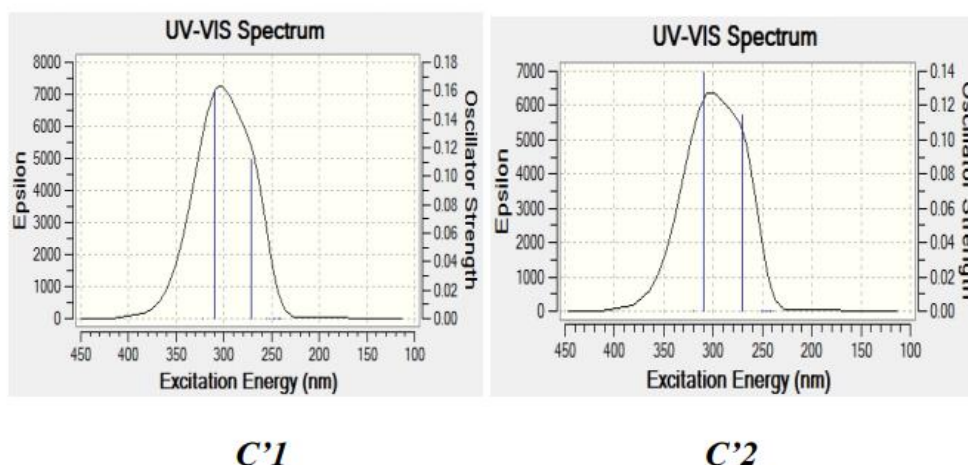
Le spectre d'absorption obtenu par la méthode TD-DFT et les transitions électroniques pendant la formation du complexe d'inclusion vanilline@  $\beta$ -CD ont été calculés dans l'eau par un calcul TD-DFT / B3LYP / 6-311G (d, p) avec le modèle conducteur de continuum polarisable (CPCM) pour les deux modèles A et B.

Le spectre UV – Vis du complexe d'inclusion vanilline@  $\beta$ -CD pour les modèles A et B illustrés dans (FigureIV.7) montre trois bandes d'absorption de à 322, 309 et 271 nm pour C'1 et 320, 309 et 270 nm pour C'2 respectivement.

La contribution orbitale des transitions électroniques illustrée dans la figureIV.8. a clairement montré la transition électronique intra et intermoléculaire entre la vanilline et la  $\beta$ -CD.

D'après cette figure, les transitions électroniques intramoléculaires ont été observées pour C'1 entre H-1 et L et entre H et L avec des énergies et des forces d'oscillateur de 4,58, 0,1141 et 4, 0,1392eV respectivement. Pour C'2, les transitions électroniques intramoléculaires ont été observées dans la vanilline entre H-1  $\rightarrow$  L et H  $\rightarrow$  L.

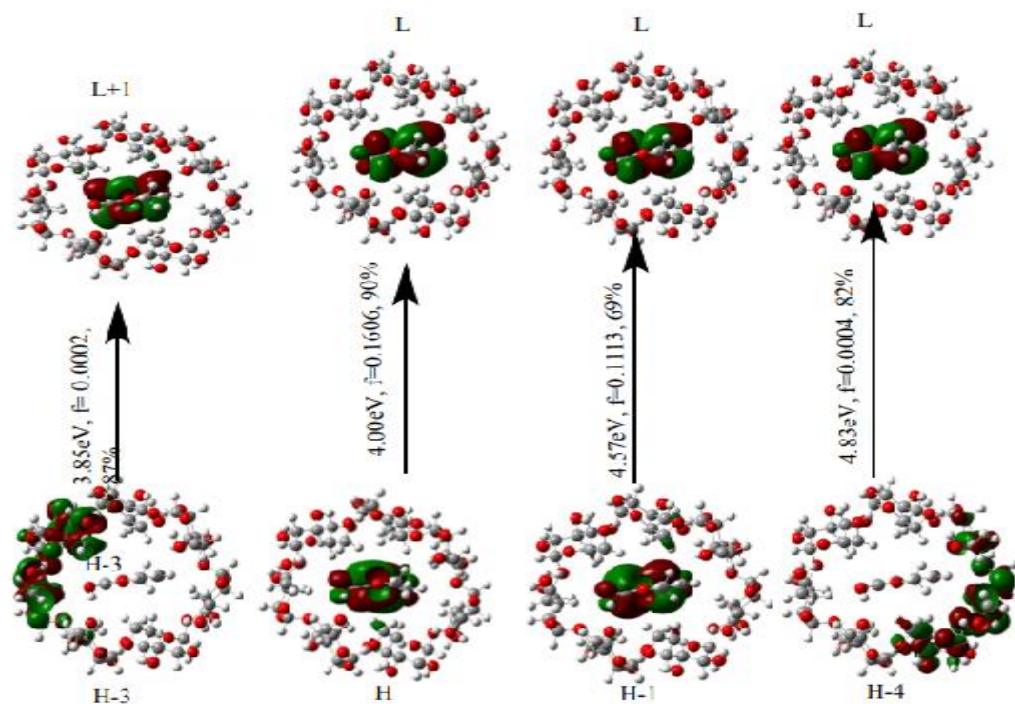
Des transitions intermoléculaires entre la vanilline et la  $\beta$ -CD ont été obtenues à partir des orbitales H-3 et H-4 situées dans la  $\beta$ -CD en L et L + 1 de la vanilline. En conclusion, un transfert de charge se produit pendant la formation du complexe d'inclusion vanilline@  $\beta$ -CD.



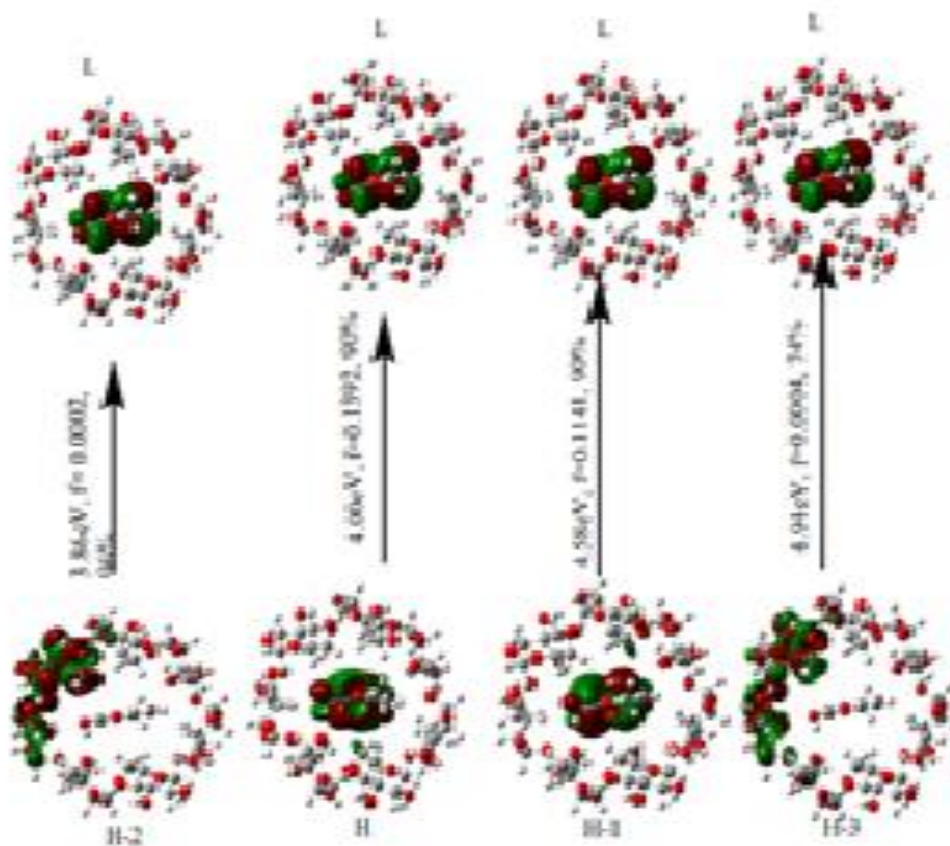
**Figure IV.7** : Spectre d'absorption calculé TD-DFT du vanilline@ $\beta$ -CD, modèle A et

B





C'1



**Figure IV.8** : Trace des orbitales moléculaires des énergies d'excitation verticale (E, eV) et les forces d'oscillateur (f) pour les complexes d'inclusion vanilline@ $\beta$ -CD, Modèle A et B.

#### IV.5.4 Analyse du moment dipolaire

Une autre propriété importante mesurant l'asymétrie dans la distribution de la charge électronique dans la molécule est le moment dipolaire qui est également utilisé pour étudier les interactions intermoléculaires dans les complexes d'inclusion impliquant des interactions non covalent dipôle–dipôle [124].

D'après le tableau IV.1 on note que les valeurs des moments dipolaires des molécules libres, vanilline et  $\beta$ -CD augmentent après complexation ce qui est une indication de l'augmentation de la polarité. Ainsi le moment dipolaire des deux modèles A et B est respectivement de **2.6258** Debye et **4.80** Debye pour le calcul B3LYP/6-311G(d,p) ; **3.83** Debye et **4.16** Debye pour le calcul;M06-2X / 6-311G (d, p) et de **4.62** Debye et **4.73** Debye pour le calcul WB97-XD/6-311G(d, p) dans le vide.

Dans l'eau, les valeurs des moments dipolaires sont augmentées. Ainsi, au niveau théorique B3LYP/6-311G(d,p) pour les modèles A et B sont **3.84** et **7.67** Debye ; M06-2X/6-311G (d, p) pour les modèles A et B sont respectivement: **5.23** Debye et **6.84** Debye. Pour le niveau théorique WB97-XD/6-311G(d, p) les moments dipolaires sont égales à **6.44** Debye pour le modèle A et **8.10** Debye pour le modèle B, ce qui est une indication de l'augmentation de la solubilité apparente dans le complexe.

#### IV.5.5 Analyse de décomposition de l'énergie

L'analyse de décomposition d'énergie (EDA) est une méthode puissante pour décortiquer les interactions qui constituent une liaison chimique entre des fragments d'une molécule [125]. En EDA, l'énergie de liaison totale ( $\Delta E_{\text{bonding}}$ ) est décomposée en quatre termes, énergie électrostatique ( $\Delta E_{\text{electrostatic}}$ ), énergie cinétique ( $\Delta E_{\text{kinetic}}$ ), énergie de Coulomb ( $\Delta E_{\text{coulomb}}$ ) et énergie de dispersion ( $\Delta E_{\text{dispersion}}$ ).

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

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

**Tableau IV.3** : Contribution énergétique de l'analyse EDA (kcal / mol).

<i>M06-2X/6-311G(d,p)</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>A'</i>	<i>B'</i>
Energie électrostatique	-20231.86	-20205.37	-20187.54	-20162.60
Energie cinétique	34610.64	34683.15	34495.36	34558.53
Energie de Coulomb (stérique+orbital interaction)	-11402.35	-11498.72	-11364.48	-11450.42
<i>XC Energy</i>	-34372.75	-34357.98	-34340.87	-34325.90
<b>Energie totale (bonding energy)</b>	-31396.32	-31378.92	-31397.53	-31380.38

## IV.6 Etude des interactions intermoléculaires

### IV.6.1 Analyse par les orbitales NBO

L'interaction non covalente est un sujet de recherche intéressant et stimulant, pour y accéder on fait généralement recours à l'analyse par NBO qui est un outil très puissant pour étudier les interactions de type liaisons hydrogènes mutuelles entre les différents partenaires supramoléculaires et fournit également une base pratique pour étudier le transfert de charge les interactions conjuguées dans ce type de systèmes [127-128]. L'analyse des populations NBO réalisées dans cette étude devrait confirmer la contribution dans la stabilité du complexe.

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

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

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

**Tableau IV.4** : Orbitale naturelle et énergies  $E^{(2)}$  correspondantes dans le complexe d'inclusion vanilline @  $\beta$ -CD(M06-2X/6-311G(d,p)).

<i>A orientation</i>			<i>B orientation</i>		
Donneur	Accepteur	$E^{(2)}$	Donneur	Accepteur	$E^{(2)}$



$\sigma$ C 11 - H 90	$\sigma^*$ C148 - C 149	0.63	$\sigma$ C3 - H 81	$\sigma^*$ C150-C151	0.62
$\sigma$ C 11 - H 90	$\sigma^*$ C152 - C 153	0.62	$\sigma$ C9 - H 88	$\sigma^*$ C148-C149	0.63
$\sigma$ C 12 - H 52	$\sigma^*$ C150 - C 151	0.63	$\sigma$ C 9 - H 88	$\sigma^*$ C150-C151	0.62
$\sigma$ C 12 - H 52	$\sigma^*$ C152 - C 153	0.63	$\sigma$ C11 - H 90	$\sigma^*$ C148-C149	0.63
$\sigma$ C 12 - H 147	$\sigma^*$ C157 - H 162	1.04	$\sigma$ C11 - H 90	$\sigma^*$ C149-H159	1.12
$\sigma$ C 17 - H 95	$\sigma^*$ C154 - H 166	1.03	$\sigma$ C17 - H 95	$\sigma^*$ C154-O155	0.63
$\sigma$ C 23 - H 102	$\sigma^*$ C154 - O 155	0.65	$\sigma$ C18 - H 96	$\sigma^*$ C154-O155	0.63
$\sigma$ C23 - H 102	$\sigma^*$ C154 - H 166	1.04	$\sigma$ C21 - H 100	$\sigma^*$ C153-H161	1.08
$\sigma$ C30 - H 110	$\sigma^*$ C152 - C 153	0.63	$\sigma$ C 23 - H 102	$\sigma^*$ C154-H166	1.02
$\sigma$ C36 - H 117	$\sigma^*$ C150 - C 151	0.62	$\sigma$ C27 - H 107	$\sigma^*$ C157-H163	1.04
$\sigma$ C36 - H 117	$\sigma^*$ C152 - C 153	0.62	$\sigma$ O43 - H 126	$\sigma^*$ C150-H160	1.34
$\sigma$ C41 - H 123	$\sigma^*$ C151 - O 158	1.00	$\sigma$ O 59 - H 135	$\sigma^*$ O156-C157	1.17
LP ( 1) O 45	$\sigma^*$ C150 - H 160	1.16	LP (1) O 43	$\sigma^*$ C150-H160	1.23
LP ( 1) O 47	$\sigma^*$ C151 - O 158	1.12	LP ( 2) O 43	$\sigma^*$ C150-H160	0.93
LP ( 1) O 47	$\sigma^*$ O158 - H 165	3.87	LP (1) O 50	$\sigma^*$ C148-C149	1.28
LP ( 2) O 47	$\sigma^*$ C150 - C 151	0.45	LP ( 1) O 50	$\sigma^*$ C149-H159	1.18
LP ( 2) O 47	$\sigma^*$ C151 - O 158	0.83	LP ( 2) O 50	$\sigma^*$ C149-H159	0.94
LP ( 2) O 47	$\sigma^*$ O158 - H 165	1.25	LP ( 2) O 59	$\sigma^*$ O156-C157	0.80
LP ( 1) O 61	$\sigma^*$ C148 - C 154	1.15	LP ( 2) O 60	$\sigma^*$ C157-H164	0.85
LP ( 1) O 61	$\sigma^*$ C154 - H 166	1.09	LP (1) O 66	$\sigma^*$ C153-H161	1.15
LP ( 2) O 61	$\sigma^*$ C154 - H 166	0.86	LP ( 1) O 66	$\sigma^*$ C157-H163	1.11
LP ( 1) O 63	$\sigma^*$ C153 - H 161	1.20	LP ( 2) O 66	$\sigma^*$ C157-H163	0.87
LP ( 1) O 63	$\sigma^*$ C153 - H 161	0.89	$\sigma$ C148 - C 149	$\sigma^*$ C11 - H 90	0.79
LP ( 2) O 63	$\sigma^*$ C157 - H 163	1.16	$\sigma$ C 149 - H 159	$\sigma^*$ C1 - O 50	0.97
$\sigma$ C150 - C 151	$\sigma^*$ C 5 - H 83	0.79	$\sigma$ C 149 - H 159	$\sigma^*$ C11 - O 51	0.93

$\sigma$ C150 - C 151	$\sigma^*$ C12 - H 52	0.78	$\sigma$ C 149 - H 159	$\sigma^*$ C11 - H 90	1.08
$\sigma$ C150 - C 151	$\sigma^*$ C35 - H 116	0.81	$\sigma$ C 152 - C 153	$\sigma^*$ C21 -H 100	0.79
$\sigma$ C52 - C 153	$\sigma^*$ C12 - O 53	0.68	$\sigma$ C 153 - H 161	$\sigma^*$ C21 - H 100	1.07
$\sigma$ C52 - C 153	$\sigma^*$ C30 - O 68	0.68	$\sigma$ C 154 - O 155	$\sigma^*$ C11 - H 90	0.96
$\sigma$ C52 - C 153	$\sigma^*$ C30 - H 110	0.79	$\sigma$ C 154 - O 155	$\sigma^*$ C17 - H 95	0.95
$\sigma$ C53 - H 161	$\sigma^*$ C30 - H 110	1.07	$\sigma$ C 154 - O 155	$\sigma^*$ C18 - O 58	0.84
$\sigma$ C154 -O 155	$\sigma^*$ C15 - H 93	0.95	$\sigma$ C 154 - O 155	$\sigma^*$ C18 - H 96	0.94
$\sigma$ C154 -O 155	$\sigma^*$ C21 - H 100	0.94	$\sigma$ C 154 - H 166	$\sigma^*$ C17 - H 95	1.09
$\sigma$ C154 -H 166	$\sigma^*$ C13 - O 61	0.99	$\sigma$ C 154 - H 166	$\sigma^*$ C23 -H 102	1.08
$\sigma$ C54 - H 166	$\sigma^*$ C17 - H 95	1.09	$\sigma$ C 157 - H 163	$\sigma^*$ C26 - C 27	1.04
$\sigma$ C154 -H 166	$\sigma^*$ C22 - O 61	0.98	$\sigma$ C 157 - H 163	$\sigma^*$ C27 - O65	0.98
$\sigma$ C154 -H 166	$\sigma^*$ C23 - O 62	0.95	$\sigma$ C 157 - H 163	$\sigma^*$ O65 -H 139	1.12
$\sigma$ C154 -H 166	$\sigma^*$ C23 - H 102	1.08	$\sigma$ C 157 - H 164	$\sigma^*$ C21 - C 22	1.03
$\sigma$ C157 -H 162	$\sigma^*$ C12 - H 147	1.07	$\sigma$ C 157 - H 164	$\sigma^*$ C21 - O 60	0.97
$\sigma$ O158 - H165	$\sigma^*$ C 6 - O 47	1.17	$\sigma$ C 157 - H 164	$\sigma^*$ C21 -H 100	1.07
$\sigma$ O158 - H165	$\sigma^*$ O47 - H 128	1.33	LP ( 1) O 155	$\sigma^*$ C11 - H 90	1.29
LP ( 2) O 155	$\sigma^*$ C 15 - H 93	0.85	LP ( 1) O 155	$\sigma^*$ C18 - H 96	1.28
LP ( 2) O 155	$\sigma^*$ C21 - H 100	0.84	LP ( 2) O 155	$\sigma^*$ C11 - H 90	0.85
LP (1) O 158	$\sigma^*$ C6 - H 84	1.13	$\sigma$ C 148 - C 149	$\sigma^*$ C9 - H 88	0.42
LP ( 1) O 158	$\sigma^*$ C 41 - O 77	1.02	$\sigma$ C 148 - C 149	$\sigma^*$ C11 - H 90	0.44
LP ( 1) O 158	$\sigma^*$ C 41 - H 123	1.47	$\sigma$ C 150 - C 151	$\sigma^*$ C3 - H 81	0.43
LP ( 2) O 158	$\sigma^*$ C 6 - O 47	0.78	$\sigma$ C 150 - C 151	$\sigma^*$ C9 - H 88	0.43
LP ( 2) O 158	$\sigma^*$ C 6 - H 84	0.89	$\sigma$ C 152 - C 153	$\sigma^*$ C21 -H 100	0.42
LP ( 2) O 158	$\sigma^*$ C 36 - O 73	0.80			
LP ( 2) O 158	$\sigma^*$ C 36 - H 118	0.91			

LP ( 2) O 158	$\sigma^*C$ 41 - H 123	0.92			
$\sigma C150$ -C 151	$\sigma^*C$ 12 - H 52	0.42			
$\sigma C152$ -C 153	$\sigma^*C$ 12 - H 52	0.42			
$\sigma C152$ -C 153	$\sigma^*C$ 30 - H 110	0.43			
$\sigma C152$ -C 153	$\sigma^*C$ 36 - H 117	0.43			
$\sigma C154$ -O 155	$\sigma^*C$ 23 - H 102	0.41			

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

Les tableaux résumant les interactions dans les modèles A et B étudiés dans le vide et dans l'eau aux niveaux théoriques B3LYP/6.311G (d,p);M06-2X/6-311G (d,p) et  $\omega$ B97-XD/6-311G(d,p).

Les interactions donneur-accepteur données dans le tableau IV.4 montrent trois types d'interactions orbitales :  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ ,  $LP \rightarrow \sigma^* C-H$  et  $LP \rightarrow \sigma^* O-H$ . Le grand nombre d'interactions  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  est associé à une faible énergie de stabilisation inférieure à 1kcal / mol pour les complexes d'inclusion C1 et C2

L'interaction  $LP \rightarrow \sigma^* C-H$  a également abaissé les valeurs d'énergie de stabilisation. Alors que les interactions  $LP \rightarrow \sigma^* OH$  sont plus fortes avec des valeurs élevées de  $E^{(2)}$ , elles sont de, 3,96 et 7,56 kcal / mol pour  $LP (1) O47 \rightarrow \sigma^* O158 - H165$  et  $LP (2) O47 \rightarrow \sigma^* O158 - H165$  respectivement pour le complexe d'inclusion C1. Ainsi, nous pouvons conclure que la vanilline@ $\beta$ -CD est stabilisée par les interactions H-bond et van der Waals.

#### IV.6.2 Charges atomiques de Mulliken

Le transfert de charge est l'un des facteurs déterminant gouvernant la formation d'un complexe d'inclusion ; puisqu'ils affectent les propriétés moléculaires comme le moment dipolaire, la polarisabilité moléculaire, la structure électronique ainsi que d'autres propriétés des systèmes moléculaires [126].

Les tableaux IV.5 et IV.6 présentent les charges atomiques partielles de Mulliken calculées par les méthodes DFT au niveaux théoriques, respectivement : B3LYP/6-311G (d, p) ; M06-2X/6-311G (d, p) et WB97-XD/6-311G (d, p).

**Tableau IV.5** Charges atomiques de Mulliken du Vanilline isolé et dans les orientations A et B par les méthodes B3LYP/6-311G (d, p) ; M06-2X/6-311G (d, p) et  $\omega$ B97-XD /6-311G (d, p) dans l'eau.

	Vanilline isolée			Vanilline / Modèle A			Vanilline / Modèle B		
C148	-0.21150	-0.27464	-0.23337	-0.19097	-0.18507	-0.15440	-0.21500	-0.25638	-0.21935
C149	-0.03696	-0.04542	-0.05608	-0.03954	-0.04336	-0.06111	-0.05669	-0.05698	-0.07184
C150	-0.10557	-0.14727	-0.12829	-0.13585	-0.14052	-0.11561	-0.12201	-0.18016	-0.16294
C151	0.168191	0.184724	0.169030	0.168267	0.122229	0.110503	0.179760	0.194980	0.175509
C152	0.148189	0.134005	0.150206	0.175049	0.185117	0.181240	0.131729	0.118917	0.132546
C153	-0.064214	-0.07257	-0.08947	-0.099155	-0.18275	-0.201984	-0.068186	-0.034487	-0.05800
C154	0.224221	0.255394	0.240922	0.211305	0.213160	0.210593	0.199358	0.188806	0.176073
O155	-0.347583	-0.37184	-0.34958	-0.370549	-0.36164	-0.347322	-0.350523	-0.362667	-0.34393
O156	-0.404803	-0.42364	-0.40034	-0.410326	-0.38909	-0.363971	-0.405700	-0.426878	-0.40437
C157	-0.131466	-0.21094	-0.16585	-0.149086	-0.22261	-0.184350	-0.142672	-0.218962	-0.17778
O158	-0.362066	-0.40453	-0.37051	-0.367179	-0.40107	-0.391480	-0.359619	-0.400234	-0.36389
H159	0.105329	0.146793	0.125401	0.104246	0.147345	0.125049	0.132921	0.169853	0.155818
H160	0.12118	0.15605	0.13904	0.15807	0.19212	0.17447	0.11389	0.14989	0.13336
H161	0.13523	0.17930	0.15711	0.15675	0.19255	0.17428	0.15988	0.17910	0.15816
H162	0.14312	0.16784	0.15387	0.13513	0.15457	0.13217	0.14409	0.17078	0.15424
H163	0.13000	0.15566	0.13842	0.12874	0.15235	0.13742	0.12589	0.11676	0.11264
H164	0.13000	0.15566	0.13842	0.14364	0.17172	0.15609	0.12770	0.16396	0.14370
H165	0.27897	0.30132	0.28626	0.28241	0.30392	0.28506	0.28003	0.30273	0.28615
H166	0.07971	0.11412	0.09480	0.10484	0.11164	0.10689	0.10782	0.15104	0.13328

**Tableau IV.6:** Charges atomiques de Mulliken du Vanilline isolé et dans les orientations A et B par les méthodes B3LYP/6-311G (d, p) ; M06-2X/6-311G (d, p) et  $\omega$ B97-XD /6-311G (d, p) dans le vide

	Vanilline isolé	Vanilline / Modèle A	Vanilline / Modèle B
--	-----------------	----------------------	----------------------

C148	-0.21179	-0.2478	-0.2161	-0.17644	-0.21323	-0.1894	-0.195878	-0.24073	-0.21638
C149	-0.02911	-0.0237	-0.0339	-0.02740	-0.02621	-0.0408	-0.047081	-0.041478	-0.05109
C150	-0.08092	-0.1295	-0.1103	-0.10847	-0.16033	-0.1424	-0.103222	-0.169337	-0.14717
C151	0.166040	0.18461	0.16909	0.171085	0.17527	0.16848	0.186286	0.197002	0.18010
C152	0.145473	0.14056	0.15286	0.166508	0.16856	0.174991	0.138282	0.114861	0.12653
C153	-0.08911	-0.0828	-0.0904	-0.08866	-0.13152	-0.14225	-0.064042	-0.036706	-0.07715
C154	0.227040	0.23896	0.23215	0.196484	0.21623	0.213495	0.188267	0.174753	0.18847
O155	-0.30663	-0.3319	-0.3039	-0.33224	-0.33675	-0.31924	-0.333123	-0.334334	-0.31447
O156	-0.37076	-0.4343	-0.4115	-0.44163	-0.43026	-0.41069	-0.436587	-0.428611	-0.40323
C157	-0.14184	-0.1975	-0.1527	-0.13549	-0.21084	-0.16925	-0.135722	-0.218103	-0.17360
O158	-0.35482	-0.3868	-0.3551	-0.38051	-0.39227	-0.36679	-0.362933	-0.378520	-0.34490
H159	0.108172	0.14820	0.12800	0.111727	0.14508	0.124865	0.143466	0.172614	0.15404
H160	0.112511	0.14645	0.12955	0.154092	0.18238	0.167398	0.110303	0.147226	0.13128
H161	0.112265	0.14965	0.12606	0.131569	0.16857	0.150672	0.142117	0.158068	0.14453
H162	0.131478	0.15988	0.14481	0.120781	0.14497	0.127305	0.130603	0.156601	0.14139
H163	0.125879	0.14768	0.12886	0.142761	0.15914	0.144326	0.126597	0.115957	0.12895
H164	0.125879	0.14768	0.12886	0.134252	0.16152	0.146859	0.120143	0.161687	0.13850
H165	0.259332	0.28326	0.26797	0.272949	0.29229	0.277519	0.266962	0.283436	0.26779
H166	0.070947	0.08764	0.06595	0.097923	0.09643	0.084613	0.090601	0.125485	0.10265

La modification des charges atomiques de mulliken après complexation reflète directement l'interaction interatomiques entre molécules formant le complexe d'inclusion. D'après le tableau ci-dessous, la modification est importante sur les atomes de la vanilline interagissant avec les hydroxyles, les H3 et H5 de la  $\beta$ -CD.

#### IV.6.3 Analyse QTAIM

L'analyse QTAIM est largement utilisée pour étudier les interactions faibles, en particulier l'interaction des liaisons H. 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 BCP[127-128]. 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 se situer entre 0,002 et 0,04 et entre 0,024 et 0,139 pour  $\rho(r)$  et  $\nabla^2\rho(r)$  respectivement comme donné par la théorie de Bader. Les géométries de départ du calcul QTAIM étaient celles obtenues à partir de l'optimisation de la

géométrie M06-2X / 6-311G (d, p) des complexes d'inclusions C1, C2, C'1 et C'2. Il ressort clairement des paramètres topologiques repris dans le tableau IV 7 que les valeurs de densité électronique  $\rho$  sont comprises entre 0,0025 et 0,0241 a.u en respectant l'intervalle de classification 0,002–0,04 recommandé par Koch et Popelier. Nous notons également que C158-H165 ... O47 présentent les interactions les plus fortes dans le complexe d'inclusion C'1. D'autre part, le signe du laplacien de densité électronique  $\nabla^2\rho(r)$  indique une réduction ou une augmentation de la charge électronique le long du trajet de liaison. Elle variait de 0,0164 à 0,1159, la valeur la plus élevée a été observée pour C158-H165 ... O47 H-bond dans C'1 tandis que la plus basse est observée pour C15-H93 ... O155 interaction dans le complexe d'inclusion C1 signifiant une diminution de l'électronique charge le long du chemin de liaison, qui est une caractéristique des interactions à coque fermée telles que les liaisons hydrogène.

Comme spécifié par Rosa et al. [129], la puissance des interactions peut être distinguée par la combinaison entre le Laplacien de densité électronique  $\nabla^2\rho(r)$  avec la densité d'énergie électronique totale  $H(r)$  comme suit:

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

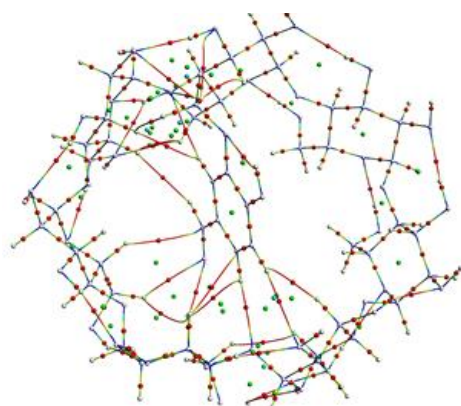
Selon la classification de Rosa et al, toutes les valeurs de  $\nabla^2\rho(r)$  et  $H(r)$  sont positives indiquant la faiblesse des interactions hôte-invité ; Les interactions des liaisons H établies dans les complexes d'inclusion vanilline@  $\beta$ -CD sont du type C-H ... O une et une seule liaisons H de type O-H ... O observées entre O47 et H165.

De plus, aux paramètres topologiques, une petite valeur de ELF et LOL confirme la nature électrostatique des interactions vanilline@  $\beta$ -CD, ce qui montre que les électrons ne sont pas très localisés au niveau des BCP.

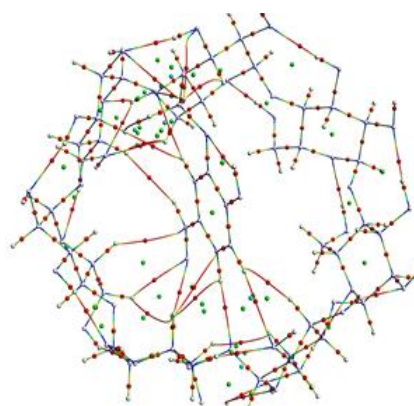
**Tableau IV.7 :** Paramètres topologiques calculés par théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM).

	$D(\text{Å})$	$P(r)$	$\nabla^2(\rho)$	$G(r)$	$K(r)$	$V(r)$	$H(r)$	$E(HB)$	$ELF$	$LOL$
<b>CI</b>										
<b>C157-H163...O63</b>	2.59	0.005	0.034	3.956	-1.469	-2.486	1.469	-1.2431	0.0077	0.0813
<b>O158-H165...O47</b>	2.09	0.019	0.109	15.78	-1.391	-14.39	1.391	-7.1950	0.0242	0.1361
<b>C41-H123...O158</b>	2.41	0.009	0.052	9.246	-1.697	-4.875	1.697	-2.4375	0.016	0.1119

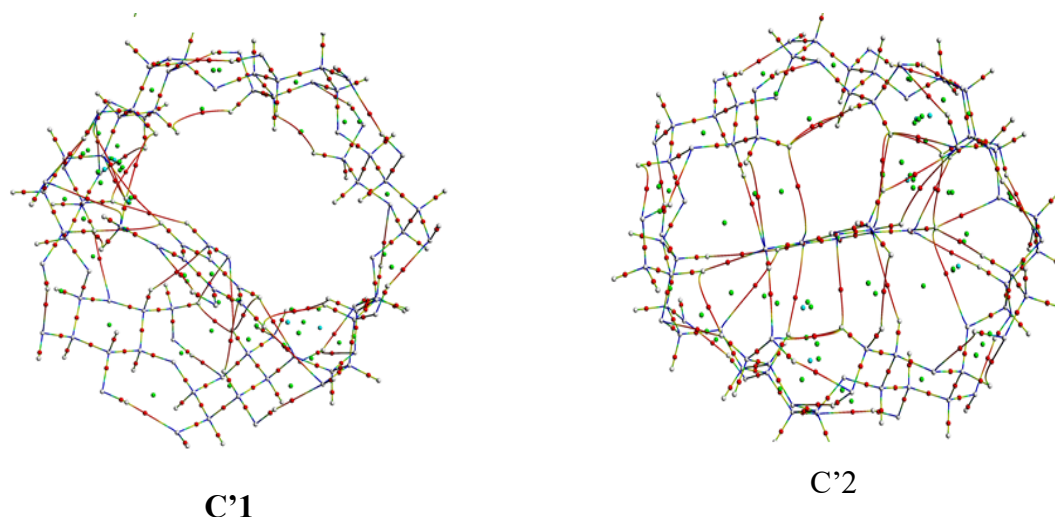
<i>C36-H118...O158</i>	2.79	0.005	0.032	3.990	-1.047	-2.951	1.047	-1.4758	0.0073	0.0791
<i>C21-H100...O155</i>	2.82	0.004	0.020	2.236	-0.938	-1.298	0.938	-0.6493	0.0073	0.0795
<i>C15-H93...O155</i>	2.56	0.002	0.01	1.858	-0.722	-1.136	0.722	-0.5680	0.0021	0.0443
<b>C2</b>										
<i>C157-H163...O66</i>	2.76	0.004	0.025	2.747	-1.220	-1.527	1.220	-0.7635	0.0047	0.0647
<i>C150-H160...O43</i>	2.62	0.005	0.032	3.627	-1.519	-2.108	1.519	-1.0541	0.0076	0.0806
<i>C18-H96...O155</i>	2.47	0.008	0.044	5.449	-1.589	-3.859	1.589	-1.9295	0.0120	0.0994
<b>C'1</b>										
<i>C15-H93...O155</i>	2.65	0.005	0.030	3.535	-1.265	-2.270	1.265	-1.1350	0.0087	0.0859
<i>C21-H100...O155</i>	2.68	0.005	0.028	3.249	-1.221	-2.027	1.221	-1.0137	0.0099	0.0913
<i>C157-H163...O63</i>	2.76	0.003	0.023	2.511	-1.132	-1.378	1.132	-0.6894	0.0045	0.0635
<i>C158-H165...O47</i>	1.99	0.024	0.115	18.35	0.162	-18.51	-0.16	-9.2572	0.0373	0.1646
<b>C'2</b>										
<i>C18-H96...O155</i>	2.46	0.008	0.045	5.594	-1.589	-4.005	1.589	-2.0026	0.0130	0.1030
<i>C12-H90...O155</i>	2.96	0.007	0.040	4.788	-1.569	-3.218	1.569	-1.6094	0.0097	0.0900
<i>C157-H163...O66</i>	2.79	0.003	0.023	2.534	-1.148	-1.385	1.148	-0.6929	0.0043	0.0616
<p><i>Distance de liaison hydrogène, paramètres topologiques en (au): densité électronique <math>\rho(r)</math> Laplacien de densité électronique <math>\nabla^2\rho(r)</math>, ELF et LOL Paramètres topologiques énergétiques: densité d'énergie cinétique électronique <math>G(r)</math> en (kcal / mol), densité d'énergie potentielle des électrons <math>V(r)</math> en (kcal / mol), densité d'énergie totale des électrons <math>H(r)</math> en (kcal / mol).</i></p>										



C1



C2



**Figure IV. 9:** Analyse de la topographie moléculaire obtenue à partir de l'analyse AIM du complexe d'inclusion vanilline @  $\beta$ -CD; C1 modèle A sous vide, C2 modèle B sous vide, C'1 modèle A dans vide et C'2 modèle B dans l'eau

### IV.6.3 Analyse des interactions non covalentes NCI

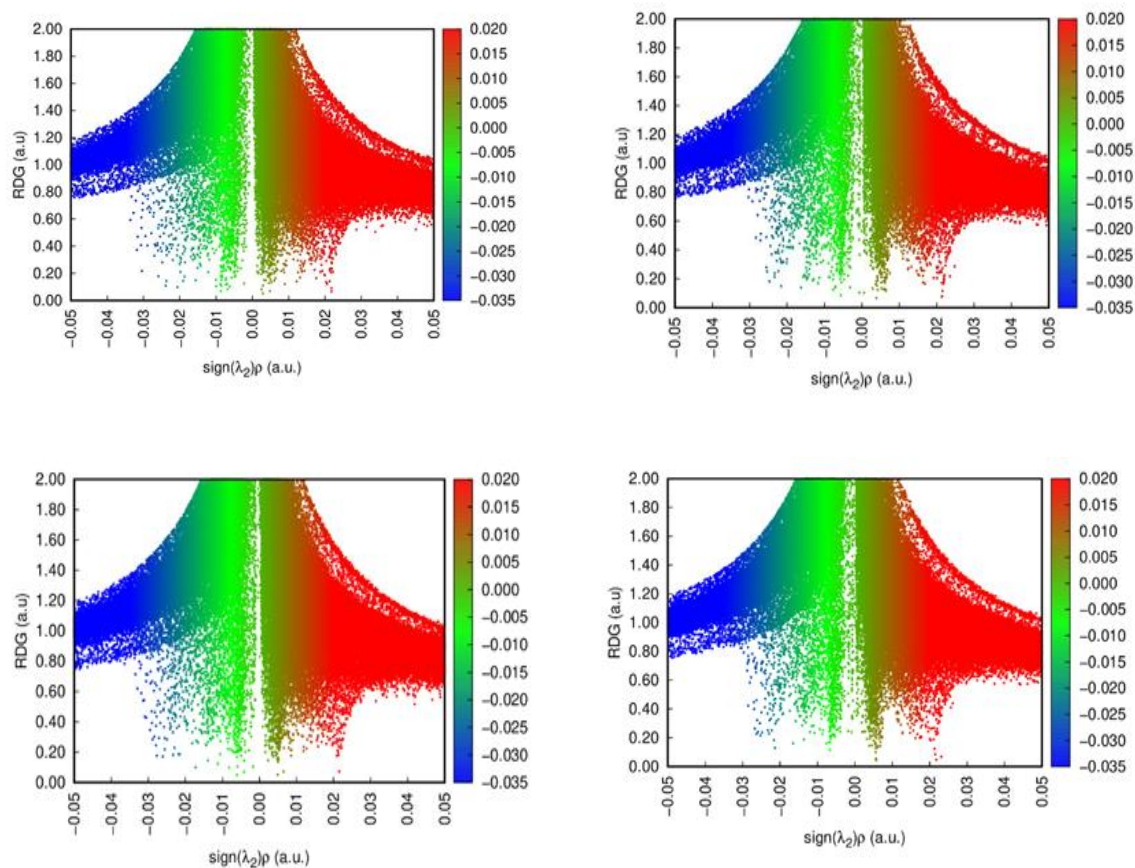
L'illustration graphique des interactions intermoléculaires faibles telles que les liaisons hydrogène, les interactions de van der Waals [130,131] et les interactions stériques répulsives peuvent être caractérisées par l'analyse NCI qui permet de mieux les identifier par rapport à l'analyse AIM [132,133].

La figure IV.10 visualise l'isosurface NCI des modèles A et B dans le vide et dans l'eau au niveau théorique M06-2X/6-311G(d, p). L'interprétation visuelle des différents modèles est comme suit : Les interactions de van der Waals -0.015 and 0.000 a.u ont une couleur verte, les liaisons hydrogène -0.05 and -0.02 a.u ont une couleur bleue et les zones avec des interactions stériques répulsives 0.01 a.u sont de couleur rouge.

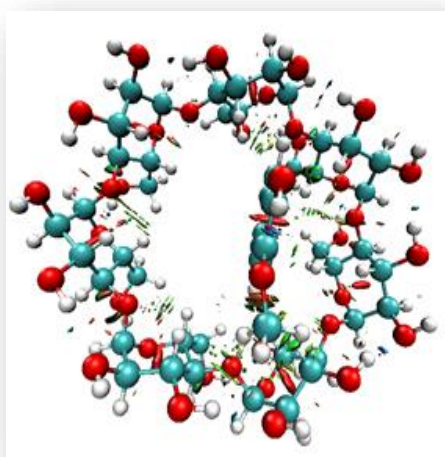
A partir de la figure il apparaît tout une gamme de liaisons faibles formées entre l'invité et l'hôte. Toutefois une zone principalement attractive entre la vanilline et le  $\beta$ -CD est détectée. Cette dernière témoigne d'une forte présence d'interactions de van der Waals, des liaisons hydrogène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

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

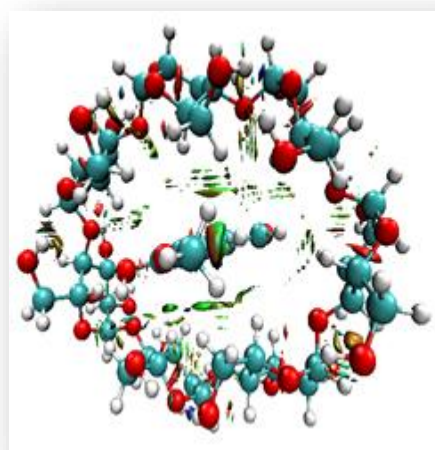




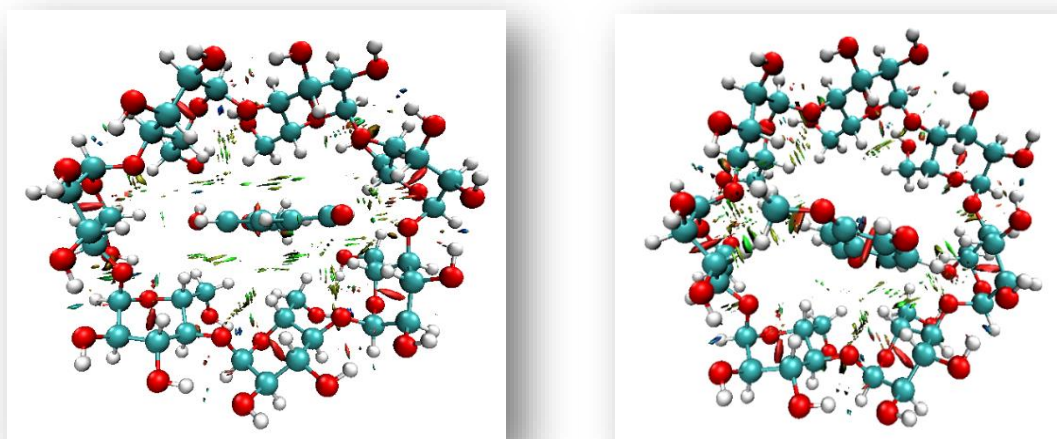
**Figure IV.10** : Tracés du (des) gradient (s) de densité réduit (s) en fonction de la densité électronique multiplié par le signe de la deuxième valeur propre de Hesse ( $\text{sign}(\lambda_2) \rho$ ) de (a) C1, (b) C2, (c) C'1 et (d) C'2 complexes d'inclusion.



(a)



(b)



(c)

(d)

**Figure IV.11** : Illustrations graphiques des interactions non covalentes NCI, obtenu par la méthode M06-2X/6-311G(d, p) .

Les surfaces NCI (figure IV.11) présentent une région principalement attractive entre l'invité et le  $\beta$ -CD. Les graphiques RDG en fonction du signal  $(\lambda^2) \rho$  montrent que la région d'interaction de la liaison hydrogène est comprise entre -0,05 et -0,02 au, l'interaction de van der Waals est située entre -0,015 et 0,000 au et des interactions répulsives sont observées pour le signal  $(\lambda^2) \rho$  supérieur à 0,01 a.u.

#### IV.6.4 IGM Analysis :

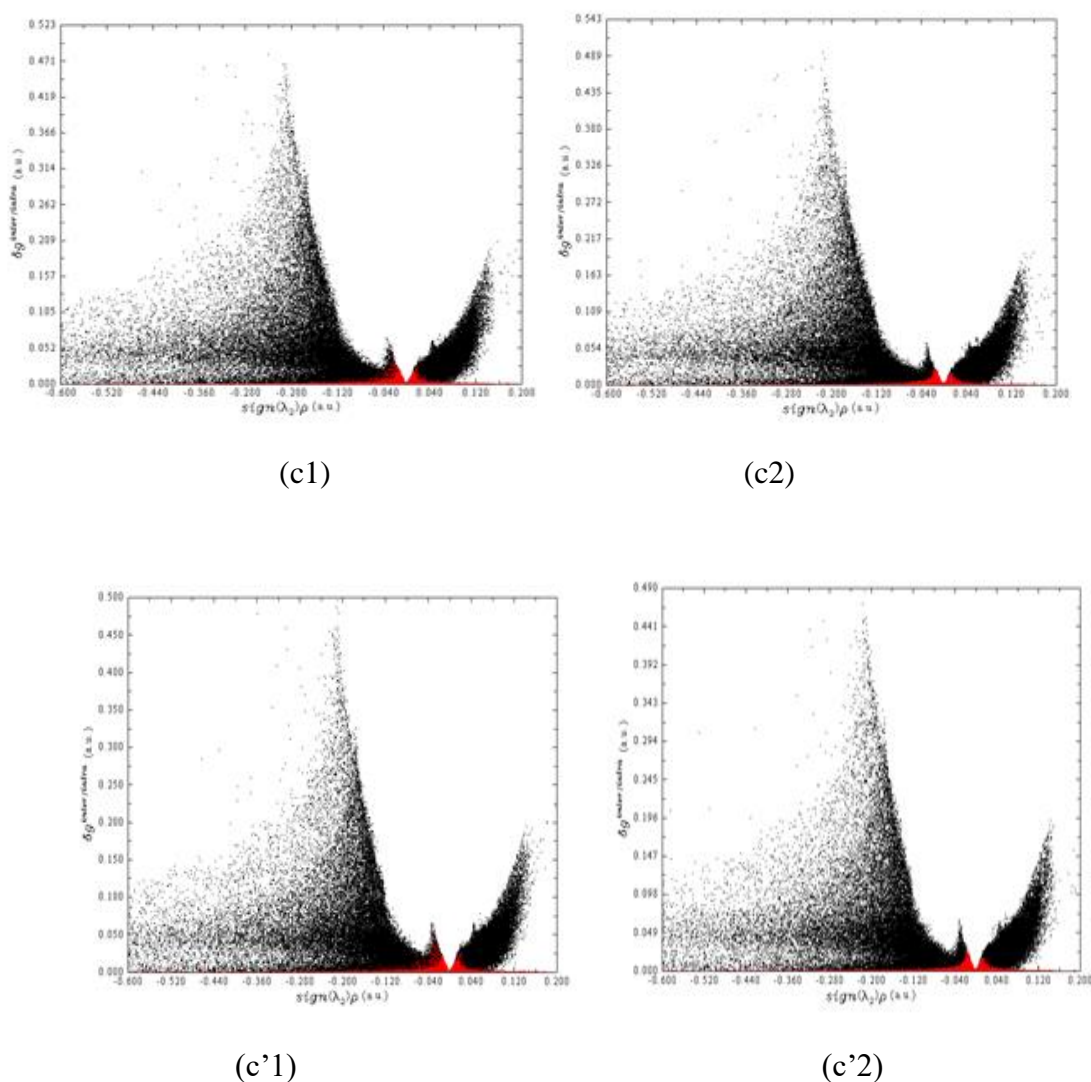
Différemment de l'analyse NCI, on peut quantifier les interactions inter et intramoléculaires séparément [134]. Le  $\delta g$  est une fonction clé dans le cadre d'analyse IGM ; elle est conçu pour révéler des régions interactives entre deux fragments.

La figure IV.11 montre les graphiques de dispersion de  $\delta g$  inter et  $\delta g$  intra vs signe  $(\lambda^2) \rho$  pour tous les complexes étudiés vanilline @  $\beta$ -CD, dans lesquels les points rouge et noir correspondent respectivement à  $\delta g$  inter et  $\delta g$  intra Il est remarquable que les nuages de points des complexes d'inclusion C1, C2, C'1 et C'2 soient similaires

Sur la figure IV.12, il y a un pic noir très proéminent de  $\delta g$  intra autour du signe  $(\lambda^2) \rho = -0,160$  avec une hauteur de 0,300, représentant les fortes interactions de liaison covalente intra-fragmentaire. Dans la région où le signe  $(\lambda^2) \rho$  est d'environ  $-0,020$ ,  $\delta g$  inter a un pic

rouge remarquable d'une hauteur d'environ 0,030, ce qui implique l'existence d'une liaison hydrogène

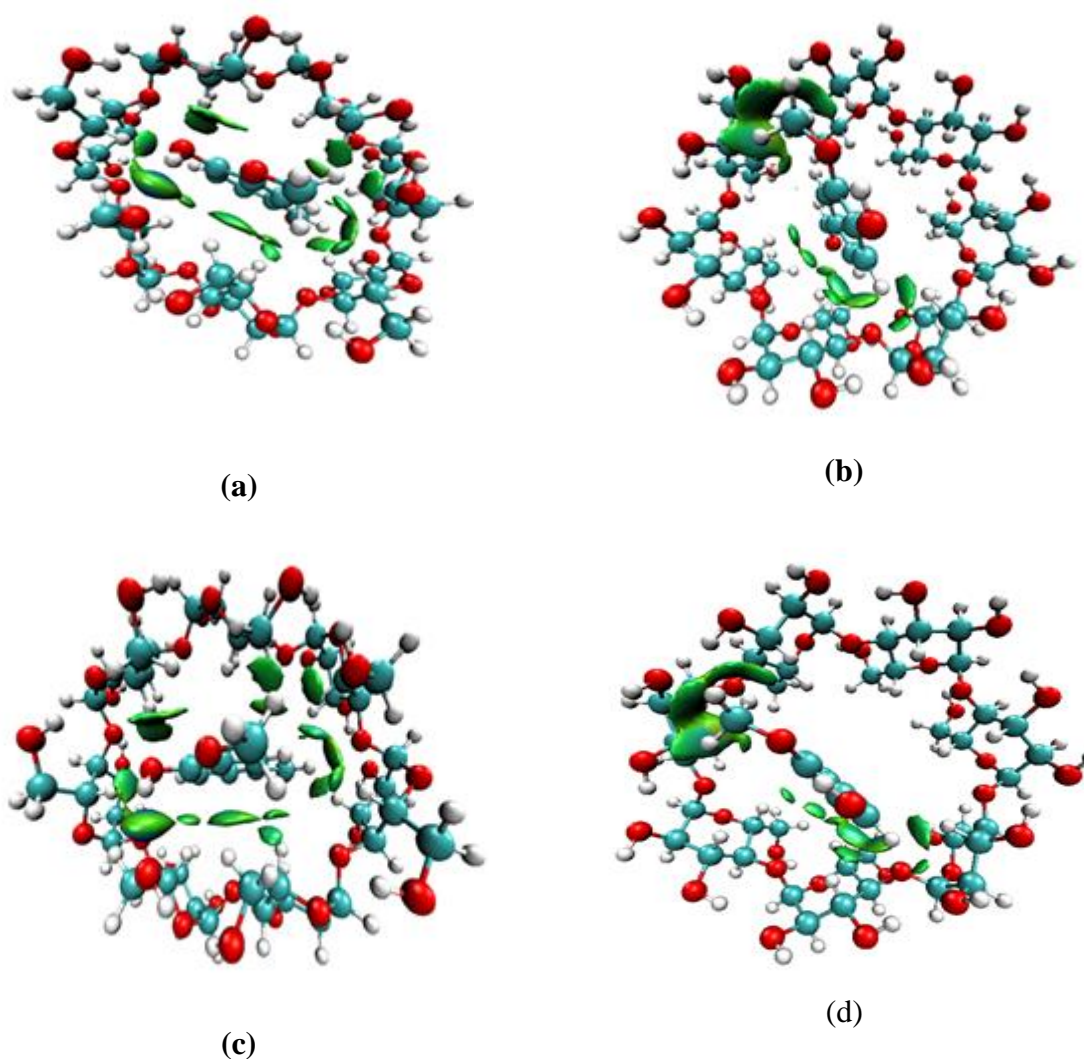
Dans la région où le signe  $(\lambda_2) \rho$  est d'environ +0,02, il y a aussi un petit pic rouge de  $\delta g$  inter. Puis qu'un signe positif  $(\lambda_2) \rho$  implique une interaction répulsive, le pic pourrait refléter des régions stériques faibles entre la vanilline et la  $\beta$ -CD.



**Figure IV.12 :** Cartes de dispersion visuelles entre  $\delta g$  inter et  $\delta g$  intra vs. signe  $(\lambda_2) \rho$  de (a) C1, (b) C2, (c) C'1 et (d) C'2

Figure IV.13 Montrez les  $\delta g$  inter isosurfaces aux isovaleurs de 0,01 des complexes d'inclusion étudiés Dans la carte iso-surface, les régions de couleur bleue indiquent une attraction électrostatique plus forte, et les régions de couleur verte représentent de faibles interactions de van der waals.

On peut voir sur la carte des isosurface qu'il existe des liaisons hydrogène intermoléculaires, ce qui est cohérent avec les résultats de l'analyse topologique.



**Figure IV.13 :** Interactions visuelles faibles de (a) C1, (b) C2, (c) C'1 et (d) C'2 obtenues par analyse IGM

#### IV.7 Etude du comportement de la vanilline dans la cavité de la cucurbit[7]uril(CB7) :

##### IV.7.1 Analyse des différents composants énergétiques :

Dans cette partie nous avons traité brièvement la complexation de la vanilline dans la CB7 pour comparer les différentes interactions stabilisantes avec celles établies entre la vanilline et la  $\beta$ -CD.

Le complexe d'inclusion vanilline@CB7(1:1) a été formé par l'inclusion directe de la vanilline dans la CB7, les deux molécules hôte, invitée ainsi que le complexe d'inclusion formé



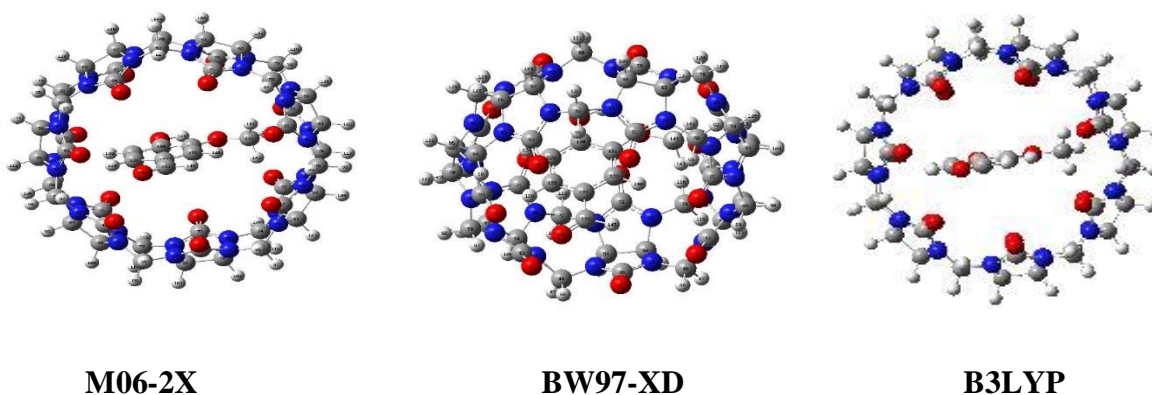
sont optimisées par les méthodes B3LYP/6-311G(d,p), M06-2X/6-311G(d,p) et WB97-XD / 6-311G(d,p). Les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau IV.8:**  $E_{\text{HOMO}}$ ,  $E_{\text{LUMO}}$ ,  $\Delta$  ( $E_{\text{HOMO}}$  et  $E_{\text{LUMO}}$ ) en eV, le potentiel électronique ( $\mu$ ), la dureté ( $\eta$ ) et l'indice d'électrophilicité global ( $\omega$ ) de complexe d'inclusion vanilline @CB7

Vanilline @CB7		$E_{\text{HOMO}}$	$E_{\text{LUMO}}$	$\Delta(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$	$\mu$	$\eta$	$\Omega$
dans le vide	B3LYP/6-311G(d,p)	-0.285	-4.483	4.198	-2.38	2.099	1.354
	WB97-XD/6-311G(d,p)	2.3603	-6.029	8.3893	-1.83	4.194	0.399
	M06-2X/6-311G(d,p)	1.4133	-5.493	6.9063	-2.03	3.453	0.597

Il est clairement observé que le complexe d'inclusion vanilline@CB7 formé est stable avec un ordre croissant selon l'écart énergétique  $\Delta(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$  B3LYP/6-311G(d,p) :  $\Delta(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$  B3LYP/6-311G(d,p) <  $\Delta(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$  WB97-XD/6-311G(d,p) <  $\Delta(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$  M06-2X/6-311G(d,p)

#### IV.7.2 structures du complexe vanilline @CB :



**Figure IV.14 :** Structures optimisées des complexes d'inclusion vanilline@CB7.

La structure optimisée du complexe d'inclusion vanilline@CB7 par les trois méthodes dans le vide a montré une pénétration complète de la molécule invitée vanilline dans la cavité du CB7.

Cet arrangement spécifique augmente la surface de contact entre les deux molécules avec établissement d'un grand nombre d'interactions.

#### IV.8 Etude des interactions intermoléculaires

##### IV.8.1 Analyse par les orbitales NBO

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

**Tableau IV.9** : Orbitale naturelle et énergies  $E^{(2)}$  B3LYP/6.311G (d,p) correspondantes dans le complexe d'inclusion vanilline@CB7.

Donneur	Accepteur	$E^{(2)}$ kcal/mol
$\sigma$ O 4 - C 49	$\sigma^*$ C 132 - H 140	0.06
$\sigma$ O 7 - C 55	$\sigma^*$ C 127 - C 128	0.08
$\sigma$ O 7 - C 55	$\sigma^*$ C 127 - C 138	1.65
$\sigma$ O 10 - C 75	$\sigma^*$ C 136 - H 142	0.08
$\sigma$ O 10 - C 75	$\sigma^*$ C 136 - H 143	0.05
$\sigma$ O 11 - C 77	$\sigma^*$ O 135 - C 136	0.12
$\sigma$ O 11 - C 77	$\sigma^*$ C 136 - H 141	1.25
$\sigma$ O 11 - C 77	$\sigma^*$ O 135 - C 136	0.09
$\sigma$ O 11 - C 77	$\sigma^*$ C 136 - H 141	12.56
$\sigma$ O 11 - C 77	$\sigma^*$ C 136 - H 142	0.08
$\sigma$ O 11 - C 77	$\sigma^*$ C 136 - H 143	0.60
$\sigma$ O 14 - C 83	$\sigma^*$ C 129 - H 139	2.85
$\sigma$ N 27 - C 55	$\sigma^*$ C 128 - H 138	0.30

$\sigma$ N 28 - C 55	$\sigma^*$ C 128 - H 138	0.27
$\sigma$ N 34 - C 75	$\sigma^*$ C 136 - H 143	0.06
$\sigma$ N 35 - C 76	$\sigma^*$ O 135 - C 136	0.09
$\sigma$ N 35 - C 76	$\sigma^*$ C 136 - H 141	0.14
$\sigma$ N 35 - C 77	$\sigma^*$ O 135 - C 136	0.79
$\sigma$ N 35 - C 77	$\sigma^*$ C 136 - H 141	1.30
$\sigma$ N 35 - C 77	$\sigma^*$ C 136 - H 143	0.10
$\sigma$ N 36 - C 64	$\sigma^*$ C 136 - H 141	0.06
$\sigma$ N 36 - C 77	$\sigma^*$ O 135 - C 136	0.09
$\sigma$ N 36 - C 77	$\sigma^*$ C 136 - H 141	0.89
$\sigma$ N 41 - C 83	$\sigma^*$ C 129 - H 139	0.45
$\sigma$ N 42 - C 83	$\sigma^*$ C 129 - H 139	0.43
$\sigma$ C 76 - H118	$\sigma^*$ C 136 - H 141	0.28
LP(1) O7	$\sigma^*$ C 133 - O134	0.09
LP(2) O7	$\sigma^*$ C 136 - H 141	0.09
LP(1) O10	$\sigma^*$ C 136 - H 141	0.07
LP(2) O10	$\sigma^*$ C 136 - H 141	0.24
LP(1) O11	$\sigma^*$ C 136 - H 141	4.63
LP(2) O11	$\sigma^*$ C 136 - H 141	5.78
LP(2) O11	$\sigma^*$ C 136 - H 142	0.06
LP(1) O14	$\sigma^*$ C 129 - H 139	0.06
LP(2) O14	$\sigma^*$ C 129 - H 139	0.05
$\sigma$ C 127 - C 128	$\sigma^*$ O 1 - C 43	0.08
$\sigma$ C 127 - C 128	$\sigma^*$ O 7 - C 55	0.19
$\sigma$ C 128 - H 138	$\sigma^*$ O 7 - C 55	1.70
$\sigma$ C 128 - H 138	$\sigma^*$ N 28 - C 55	0.12
$\sigma$ C 129 - C 130	$\sigma^*$ O 8 - C 71	0.07
$\sigma$ C 129 - C 130	$\sigma^*$ O 14 - C 83	0.16
$\sigma$ C 129 - C 130	$\sigma^*$ O 14 - C 83	2.97
$\sigma$ C 129 - C 130	$\sigma^*$ N 42 - C 83	0.17
$\sigma$ C 133 - O 134	$\sigma^*$ O 1 - C 43	0.13
$\sigma$ C 136 - H 141	$\sigma^*$ O 11 - C 77	1.05

$\sigma$ C 136 - H 141	$\sigma^*$ N 21 - C 63	0.06
$\sigma$ C 136 - H 141	$\sigma^*$ N 35 - C 63	0.42
$\sigma$ C 136 - H 141	$\sigma^*$ N 35 - C 76	0.14
$\sigma$ C 136 - H 141	$\sigma^*$ N 35 - C 77	0.97
$\sigma$ C 136 - H 141	$\sigma^*$ N 36 - C 77	0.67
$\sigma$ C 136 - H 141	$\sigma^*$ C 76 - H 117	0.16
$\sigma$ C 136 - H 142	$\sigma^*$ O 4 - C 49	0.06
$\sigma$ C 136 - H 142	$\sigma^*$ O 11 - C 77	0.16
$\sigma$ C 136 - H 142	$\sigma^*$ O 11 - C 77	4.46
$\sigma$ C 136 - H 142	$\sigma^*$ N 35 - C 77	0.15
$\sigma$ C 136 - H 142	$\sigma^*$ N 36 - C 77	0.30
$\sigma$ C 136 - H 143	$\sigma^*$ O 10 - C 75	0.10
$\sigma$ C 136 - H 143	$\sigma^*$ O 11 - C 77	0.07
$\sigma$ C 136 - H 143	$\sigma^*$ N 34 - C 75	0.07
$\sigma$ C 127 - C 128	$\sigma^*$ O 1 - C 43	0.06

Le tableau résume les interactions l'analyse NBO étudié dans le vide aux niveau théorique B3LYP/6.311G (d,p) .

Les interactions donneur-accepteur données dans le tableau IV.8 montrent trois types d'interactions orbitales :  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  N-C, LP  $\rightarrow \sigma^*$  C-H et LP  $\rightarrow \sigma^*$  O-H. Le grand nombre d'interactions  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  est associé à une faible énergie de stabilisation inférieure à 1kcal / mol pour les complexes d'inclusion C1.

L'interaction LP  $\rightarrow \sigma^*$  C-H a également abaissé les valeurs d'énergie de stabilisation. Alors que les interactions LP  $\rightarrow \sigma^*$  C-O sont plus faible avec des valeurs de  $E^{(2)}$ , elles sont de, 0.05 et 0.09 kcal / mol pour LP (1) O7  $\rightarrow \sigma^*$  C133 - O134 et LP (2) O14  $\rightarrow \sigma^*$  C129- H139 respectivement pour le complexe d'inclusion C1. Ainsi, nous pouvons conclure que la vanilline@ CB7 est stabilisée par les interactions H-bond et van der Waals.

#### IV.8.2 Analyse QTAIM

Le calcul AIM a été effectué sur la base des structures optimisées B3LYP/6-311G(d, p) dans le vide pour les modèles A.



Le tableau IV.10 récapitule les différents paramètres énergétiques calculés et les figures IV.13, présentent l'illustration topologique des modèles A dans le vide.

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

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

Selon cette classification toutes les valeurs de  $\nabla^2\rho(r)$  sont positives dans le vide et l'analyse des propriétés énergétiques du BCP montre que la densité d'énergie totale  $H(r)$  est négative. Du tableau on remarque une prédominance de l'énergie potentielle  $V(r)$  par rapport à l'énergie cinétique  $G(r)$  et caractérise donc ces liaisons Hydrogène de nature partiellement covalente.

**Tableau IV.10 :** Paramètres topologiques calculés par QTAIM au niveau théorique B3LYP/6-311G (d, p)

Interaction	Distance (Å)	$\rho(r)$ [au]	$\nabla^2\rho(r)$ [au]	$G(r)$ [au]	$V(r)$ [au]	$H(r)$ [au]
O157H173...O70	1,95	0,0127	0,0506	0,0104	-0,0082	0,0022
O59H135...O157	1,87	0,0311	0,1067	0,0266	-0,0266	0,00002

---

---

## **Conclusion générale**

---

---

### Conclusion générale

Au cours de ce travail de thèse, nous avons envisagé une étude computationnelle du complexe d'inclusion vanilline / $\beta$ -CD et vanilline/CB7 dans le vide et l'eau. La stœchiométrie étudiée est de type 1:1.

L'optimisation des complexes est effectuée aux niveaux théoriques :B3LYP ; M06-2X et WB97-XD avec une base 6-311 G(d, p). Deux modèles ont été étudié ; le modèle A (0Å) et le modèle B (-6Å) distants du centre de la  $\beta$ -CD.

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

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

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

✓ L'étude menée par NBO a montré l'établissement de plusieurs interactions de type donneur-accepteur entre les orbitales occupées et les orbitales vacantes des deux partenaires.

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

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

## Conclusion générale

---

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

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

**Références bibliographiques**

- [1]. Lehn J. M., Sauvage J. P., Dietrich B.; J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 2916.
- [2]. Szejtli J., Chem. Rev. 1998, 98, 1743.
- [3]. Irie, T., Uekama, K., J. Pharm. Sci., 1997, 86, 147.
- [4]. Duchêne, D., Wouessidjewe, D., Poelman, M. C., Marcel Dekker, New York, 1991,275.
- [5]. Kois, D., Brinker, U. H., J. Am. Chem. Soc., 1998, 45, 4314.
- [6]. Liu L, Guo QX., J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem., 2002, 42, 1.
- [7]. Martre AM, Mousset G, Pouillen P., J. Electroanal. Chem. 1990, 281, 279.
- [8]. Kriz Z., Koca J., Imberty A., Charlot A., Auzely-Velty R., Org. Biomol. Chem.2003, 1, 2590.
- [09]. Rekharsky M .V., Schwartz F. P., Tewari Y. B., Goldberg R. N., Tanaka M., Yamashoji Y., J. Phys. Chem. 1994, 98, 8627.
- [10]. Estrada E., Lopez I. P., Torres-Labandeira J. J., J. Org. Chem. 2000, 65, 8510.
- [11]. Manivannan C., Vijay Solomon R., Venuvanalingam P., Renganathan R., Spectrochim. Acta. Mol. Biomol. Spectrosc., 2013, A103, 18.
- [12]. Chili S., Majoub M., Jouini M., Aeiyaach S., Maurel F., Chane-Ching K. I., J. Phys.Org. Chem.2007, 20, 30.
- [13]. Pérez-Cruz, F. Aguilera-Venegas, B., Michel Lapier, M. Spectrochim. Acta. PartA, Mol.Biomol. Spectrosc. 2013, 102, 226.
- [14]. Pinto, L.M.A., Fraceto, L.F., Santana, M.H.A., Pertinhez, T.A., Junior, S.O., DePaula, E . J. Pharm. Biomed. Anal. 2005, 39, 956.
- [15]. Gordon, M. S., Truhlar, D. G. Theor. Chim. Acta 1987, 71, 1.
- [16]. Kohn. W, Sham. L., Phys. Rev., 1965, 140, 1133.
- [17]. Bader R. F. W., Oxford University Press, Oxford, 1990.
- [18]. Foster J.P., Weinhold F., J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 7211.

- [19]. Patrick Etiévant dans *La chimie et l'alimentation*, EDP Sciences et L'Actualité Chimique-Livres (éditeurs), 2010, pp. 101 sqq
- [20]. Théodore N. Gobley, *Journal de pharmacie et de chimie : contenant les travaux de la Société de Pharmacie de Paris : une revue médicale*, vol. 34, Doin, 1858
- [21]. Douglass F, Patel S, Travis M, Emma E, Winkel, *Vanillin Synthesis from 4-Hydroxybenzaldehyde*, *J. Chem. Ed.*, 2007:84 (7): page 1158, DOI: 10.1021/ed084p1158
- [22]. Mammou Faiza, « SYNTHÈSE, ÉTUDES CINÉTIQUES ET ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ DE DÉRIVÉS DE L'EUGENOL. COMPOSITION DE L'HUILE ESSENTIELLE EXTRAITE DU CLOU DE GIROFLE » [archive], sur Dépôt institutionnel de l'Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen UABT, 1<sup>er</sup> juillet 2016 (consulté le 28 février 2021)
- [23]. Gary M. Lampman, Jennifer Andrews, Wayne Bratz et Otto Hanssen, « Preparation of vanillin from eugenol and sawdust », *Journal of Chemical Education*, vol. 54, n° 12, décembre 1977, p. 776 (ISSN 0021-9584 et 1938-1328, DOI 10.1021/ed054p776, lire en ligne [archive], consulté le 13 mai 2020)
- [24]. Fatma .K and Tamer. U, *Solid Inclusion Complexes of Vanillin with Cyclodextrins: Formation, Characterization and Their High Temperature Stability*, *J Agric Food Chem.* 2011 ,59,11772-8.  
doi: 10.1021/jf202915c
- [25]. Fatma .K and Tamer. U, *Encapsulation of vanillin/cyclodextrin inclusion complex in electrospun polyvinyl alcohol (PVA) nanoweb: Prolonged shelf-life and high temperature stability of vanillin*, *F.chem* 2012 ,133, 641-649
- [26]. Lehn, J.M. *Pure appl.chem.*, 1978.50.0871-892.
- [27] Szejtli J., *Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry.*, *Chem. Rev.*, 1998, 98, 1743-1753.
- [28]. Szejtli J., *Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes*, Akadémiai Kiadó, Budapest., 1982
- [29]. Saenger W., *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.*, 1980. 19.344.
- [30]. Saenger W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1980.19.344-362.

- [31]. Szejtli, J. "Past, present, and future of cyclodextrin research". *Pure Appl. Chem.* 76(10), 1825–1845, (2004).
- [32]. G. Crini, M. Morcellet, N. Morin, *L'actualité chimique* 247,18-25, (2001).
- [33]. Landy, D., Mallard, I., Ponchel, A., Monflier, E., Fourmentin, S.. Remediation technologies using cyclodextrins: an overview. *Environ. Chem. Lett.* 10(3), 225–237. (2012).
- [34]. Pose -Vilarnovo, B., Perdomo-Lopez, I., Echezarreta-Lopez, M., Schroth-Pardo, P., Estrada, E., Torres-Labandeira, *J. Pharm. Sci.*, 13, 325, (2001).
- [35]. Delphine Castagne, Thèse de doctorat : "Etude des interactions entre les cyclodextrines et les membranes liposomales ou biologiques", université de Liège, (2010).
- [36]. Landy, D., Mallard, I., Ponchel, A., Monflier, E., Fourmentin, S. "Remediation technologies using cyclodextrins: an overview". *Environ. Chem. Lett.* 10(3), 225–237. (2012).
- [37]. Romain Jacquet, thèse de doctorat, "Cyclodextrines hydrophiles : caractérisation et étude de leurs propriétés énantiométriques et complexantes. Utilisation de la chromatographie en phase liquide et de la spectrométrie de masse". Université d'Orléans, (2006).
- [38]. RAHIM Med., thèse de doctorat, " Etude par modélisation moléculaire du complexe d'inclusion de 3,3'-diaminodiphenylsulphone avec la  $\beta$ -cyclodextrine", Université de Guelma, (2014).
- [39]. Kfoury M. "Préparation, caractérisation physicochimique et évaluation des propriétés biologiques de complexes d'inclusion à base de cyclodextrines : applications à des principes actifs de type phénylpropanoïdes. Biotechnologies". Université du Littoral Côte d'Opale, université du Liban, (2015).
- [40]. R. Behrend, E. Meyer, F. Rusche, *Justus Liebigs. Ann. Chem.* **1905**, 339, 1.
- [41]. W. A. Freeman, W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7367-7370.
- [42]. J. Kim, I. S. Jung, S. Y. Kim, E. Lee, J. K. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 540-541.
- [43]. A. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch, B. J. Snushall, *Org. Chem.* **2001**, 66, 8094-8100.
- [44]. C. Marquez, H. Fang, W. M. Nau, *IEEE Trans. NanoBiosci.* **2004**, 3, 39-45.

- [45]. J. Rodney, A. P. Blanch, S. Lorenzo, R. L. Gareth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 275-277.
- [46]. S. Liu, P. Y. Zavalij, L. J. Isaacs, *Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16798-16799.
- [47]. N. J. Wheate, N. Patel, O. B. Sutcliffe, *Future Med. Chem.* **2010**, 2, 231-236.
- [48]. X. J. Cheng, L. L. Liang, K. Chen, N. N. Ji, X. Xiao, J. X. Zhang, Y. Q. Zhang, S. F. Xue, Q. J. Zhu, X. L. Ni, Z. Tao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7252.
- [49]. K. I. Assaf, W. M. Nau, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 394.
- [50]. C. Márquez, R. R. Hudgins, W. M. Nau, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5806-5816.
- [51]. J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H. J. Kim, K. Kim, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 621-630.
- [52]. J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4844-4870.
- [53]. M. A. Rankin, B. D. Wagner, *Supramol. Chem.* **2004**, 16, 513.
- [54]. K. I. Assaf, W. M. Nau, *Supramol. Chem.* **2014**, 26, 657.
- [55]. J. Mohanty, W. M. Nau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3750.
- [56]. C. Marquez, W. M. Nau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3155.
- [57]. A. I. Day, R. J. Blanch, A. P. Arnold, S. Lorenzo, G. R. Lewis, I. Dance, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 275.
- [58]. J. X. Liu, L. S. Long, R. B. Huang, L. S. Zheng, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 10168.
- [59]. L. Cao, M. ekutor, P. Y. Zavalij, K. MlinariMajerski, R. Glaser, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 988.
- [60]. F. Biedermann, V. D. Uzunova, O. A. Scherman, W. M. Nau, A. De Simone, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 15318.
- [61]. S. Mecozi, J. Rebek, *J. Chem. Eur.* **1998**, 4, 1016.
- [62]. Szejtli, *J. Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743.



- [63]. S. D. Choudhury, J. Mohanty, H. P. Upadhyaya, A. C. Bhasikuttan, H. Pal, *J. Phys. Chem. B.* **2009**, 113, 1891.
- [64] Atwood, J.L., Barbour, L.J., Raston, C.L., Sudria, I.B.N., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37, 981, (1998).
- [65] Szejtli, J. et al., "The  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex of menadione (vitamin K3), *Pharmazie*, 37(10), 725–728, (1982).
- [66] Mokhtari A. " Approche computationnelle sur l'étude du processus d'inclusion de Thymol avec la  $\beta$ -Cyclodextrine", Thèse de doctorat, Université de Guelma. (2018).
- [67] Attoui Y. H. thèse de doctorat, " Contribution de La Modélisation Moléculaire à l'étude des propriétés structurales et électroniques du complexe d'inclusion Benzocaine/ $\beta$ -Cyclodextrine par les méthodes quanto-chimiques", Université de Annaba, (2017).
- [68] Merabet N., "Etude des interactions hôte-invité", Thèse de doctorat, Université de Guelma, (2017).
- [69] Bouhadiba A., Nouar L., Haiahem S., Djilani I. Madi F., Khatmi D.E., *J Incl. Phenom Macrocycl Chem.* 77:455–462. ,DOI 10.1007/s10847-012-0266-x, (2013).
- [70] A. Antony Muthu Prabhu., Madi Fatiha, Nouar Leila et al., *J Solution Chem* 47:409–429, doi.org/10.1007/ s10953-018-0728-x, (2018).
- [71] Ribeiro, L., Carvalho, R.A., et al. "Multicomponent complex formation between vinpocetine, cyclodextrins, tartaric acid and water-soluble polymers monitored by NMR and solubility studies"., *Eur. J. Pharm. Sci.*, 24(1), 1–13. (2005).
- [72] Mostfaoui. Cours :Méthodes de la modélisation moléculaire.
- [73] Dewar, M. J., Zoebisch, S., Healy, E.G., Stewart, J. J. P., *J. Chem. Soc.*, 107, 3902, (1985).
- [74] Stewart, J. J. P., *J. Comput. Chem.*, 10, 209, (1989).
- [75] Stewart, J. J. P., *J. Mol. Model.* 13, 1173, (2007).
- [76] Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* B136, 864, (1964).
- [77] Kohn, W., Sham, L, *Phys. Rev. A*, 140, 1133, (1965).
- [78] Harris J. Jones R. O. *J. Phys. F. Met. Phys.* 4, 1170, (1974).
- [79] Becke, A.D. *Phys. Rev. A* 38, 3098, (1988).
- [80] Lee, C., Yang, W., Parr, R.G. *Phys. Rev. B*, B 37,785, (1988).
- [81] Stephens, P. J., Frank, J., Cary, F., Frisch, M. J., *J. Phys. Chem.*, 98, 11623, (1994).
- [82] Y. Tawada, T. Tsuneda, S. Yanagisawa, T. Yanai, and K. Hirao. *A Long-Range-Corrected Time-Dependent Density Functional Theory.* *Chem. Phys.* 120, 8425-8433, (2004).
- [83] R. G. Parr and W. Yang. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules* Oxford University Press, Oxford, (1989).
- [84] J. D. Chai and M. H. Gordon. *Systematic Optimization of Long-Range Corrected Hybrid Density Functionals.* *Chem. Phys.* 128, 084106, (2008).

- [85] A. D. Becke. *Perspective: Fifty years of Density-Functional Theory in Chemical Physics*. Chem. Phys. **140** (18), 18A301-18 (2014).
- [86] Zhao, Y., Truhlar, D.G. *Chem. Acc.*, 120, 215, (2008).
- [87] Hohenstein, E. G.; Chill, S. T.; Sherrill, C. D., *J. Chem. Theory Comput.* 4, 1996, (2008).
- [88] Zhao, Y., Truhlar, D. G., *J. Chem. Theory Comput.* 3, 289, (2006).
- [89] Slater, J. C. *Phys. Rev.* 36, 57, (1930).
- [90] Boys, S. F., *Proc. Roy. Soc. A*200, 542, (1950).
- [91] Hehre, W.J., Robert, F., Stewart, R. F., Pople, J.A., *J. Chem. Phys.* 51, 2657, (1969).
- [92] Collins, J. B., Schleyer, Binkley, J. S., *J. Chem. Phys.*, 64, 5142, (1976).
- [93] Gordon, M. S., Binkley, J. S., Pople, J.A., Pietro, W. J., Hehre, W.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 2797, (1982).
- [94] Fukui, K., *J. Chem. Phys.*, 20 722, (1952).
- [95] K. Fukui, *Theory of Orientation and Stereoselection*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, (1975).
- [96] R. P. Iczkowski and J. L. Margrave, *J. Amer. Chem. Soc.* 83,3547, (1961).
- [97] R. G. Parr, W. Wang, "density theory of atoms and molecules", Oxford University Press : Oxford, (1989).
- [98] Parr, R. G., Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 7512, (1983).
- [99] Parr R.G., Szentpa'ly, L.; Lui, S. J. *Am. Chem. Soc.* 199,121, (1922).
- [100] M. Novak, Thèse de Doctorat, 'Computational modeling of supramolecular interactions in Biological and material chemistry', masaryk university, (2018).
- [101] Bader, R. W. F. *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*; Clarendon: Oxford, U.K., 1–438, (1990).
- [102] Merad Boudia Ismet. 'Analyse topologique de la densité électronique pour le calcul des propriétés locales : une étude ab- initio'.
- [103] Rozas, I., Alkorta, I., Elguero, J., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 11154, (2000).
- [104] Bader R. F.W., *Acc. Chem. Res.*, 18, 9, (1985).
- [105] Erin R. Johnson et al, *Revealing Non covalent Interactions*, *J. Am. Chem. Soc.* 132, 6498–6506, (2010).
- [106] Belarouci S, Thèse de doctorat, 'Etude des propriétés locales des semi-conducteurs soumis à des forces externes', Université Abou Baker Belkaid, Tlemcen, (2019).
- [107] Vanessa Riffet, Thèse de doctorat, 'Interactions non-covalentes et propriétés physico-chimiques de petits systèmes biologiques': approches théoriques. Ecole polytechnique France, (2014).
- [108] Martin Novák, Thèse de doctorat, 'Computational Modeling of Supramolecular Interactions in Biological and Material Chemistry', Faculty of Science, Masaryk University, (2018).
- [109] Rozas, I., Alkorta, I., Elguero, J., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 11154, (2000).

- [110] Morokuma, K. *J. Chem. Phys.* 55, 1236-1244, (1971).
- [111] Chacko, K.K., Saenger, W., *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 1708, (1981).
- [112] Tomasi, J, Persico, M : Molecular interactions in solution: An overview of methods Based on continuous distributions of the solvent, *chem. Rev.* 94, 2027, (1994).
- [113] P. Geerlings, F. De Proft, and W. Langenaeker : Conceptual Density Functional Theory. *Chem. Rev.* 103, 1793–1874, (2003).
- [114] Robert S. Mulliken : A New Electroaffinity Scale; Together with Data on Valence States and on Valence Ionization Potentials and Electron Affinities. *J. Chem. Phys.* 2, 782-793, (1934).
- [115] C. Adamo and V. Barone : Exchange functionals with improved long-range behavior and adiabatic connection methods without adjustable parameters: The MPW1PW models. *J. Chem. Phys.* 108, 664-675, (1998).
- [116] Cossi, M : Energies, Structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model, *J. Comp. Chem.* 19, 833, (1998).
- [117] Basdevant, N., Thèse de doctorat. 'Un modèle de solvation semi-implicite pour la simulation des macromolécules biologiques'. Université d'Evry-Val d'Essonne, France, (2003).
- [118] dspace.univ-lemcn.dz-chapitre 3-Mostfaoui-Larbi.
- [119] M.A. Marques, E. Gross, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, 55, 427-455, (2004).
- [120] E. Runge, E.K. Gross, *Physical Review Letters*, 52, 997, (1984).
- [121] R. van Leeuwen, *Physical Review Letters*, 82, 3863, (1999).
- [122] Sail K, Thèse de doctorat, université Djilali Lyabes, université Sidi bel Abbes, (2016).

**Perspective**

Comme perspective à ce travail, nous envisageons de compléter ce travail en utilisant :

1. L'inclusion de la vanilline dans l' $\alpha$  et  $\gamma$  CD en présence et en absence du solvant.
2. Application des nouvelles techniques d'analyses computationnelle.



## Review

# Computational investigation of vanillin@β-cyclodextrin inclusion complex: Electronic and intermolecular analysis

Gheribi Meryem <sup>a</sup>, Ksouri Rabah <sup>b</sup>, Madi Fatiha <sup>a,\*</sup>, Nouar Leila <sup>a</sup>, Bouhadiba Abdel Aziz <sup>c</sup>, Djellala Imane <sup>a</sup>, Merdes Rachid <sup>d</sup>

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

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

<sup>c</sup> Laboratoire de chimie computationnelle et nanostructures, Faculté de technologie, Département de pétrochimie et génie des procédés, Université 20 août 1955 skikda, Algeria

<sup>d</sup> laboratoire de chimie appliquée, Département des sciences de la matière, faculté des mathématiques de l'informatique et des sciences de la matière, université du 08 Mai 1945, Guelma, Algeria

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 19 July 2020

Received in revised form 29 October 2020

Accepted 19 November 2020

Available online 23 November 2020

## Keywords:

GIAO

EDA

NBO

QTAIM

NCI

IGM

Vanillin and β-CD

## ABSTRACT

In the present work, a detailed computational study of vanillin@β-CD 1:1 inclusion complex was investigated. Firstly, the favor geometry of vanillin@β-CD inclusion complex was located by PM6-DH+ semi empirical calculation for A and B models. Then, the reactivity parameters calculated by B3LYP/6-311G(d, p), ωB97xD/6-311G(d, p) and M06-2x/6-311G(d, p) in both vacuum and water showed clearly that B model is more active than A one. For the two models, vanillin guest is totally embedded into β-CD cavity.

Vertical electronic transitions obtained from UV-visible calculation show the presence of intra and intermolecular transitions between vanillin and β-CD. In addition, the investigation of intermolecular interactions established between vanillin and β-CD by: EDA, NBO, AIM, NCI and IGM suggest that H-bond and van Der waals interactions are the major contributions stabilizing the studied inclusion complex. Finally, a good agreement between experimental and calculated GIAO/<sup>1</sup>HNMR shifts was observed.

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

## Contents

1. Introduction . . . . .	2
2. Materials and methods . . . . .	2
3. Results and discussion . . . . .	2
3.1. PM6-DH+ inclusion process . . . . .	2
3.2. Chemical reactivity . . . . .	2
3.3. Structures . . . . .	3
3.4. GIAO/ <sup>1</sup> HNMR calculation. . . . .	6
3.5. UV-visible absorption . . . . .	6
3.6. Energy decomposition analysis . . . . .	6
3.7. NBO analysis . . . . .	8
3.8. QTAIM analysis . . . . .	8
3.9. NCI analysis. . . . .	9
3.10. IGM analysis. . . . .	10
4. Conclusions . . . . .	10
Declaration of competing interest. . . . .	11
Acknowledgments . . . . .	11

\* Corresponding author.

E-mail address: [madi.fatiha@univ.guelma.dz](mailto:madi.fatiha@univ.guelma.dz) (M. Fatiha).

Appendix A. Supplementary data . . . . .	11
References . . . . .	11

## 1. Introduction

Cyclodextrins (CDs) are cyclic oligosaccharides composed of  $\alpha$ -D-glucopyranose units. The most common naturally occurring CDs are composed of 6, 7 and 8  $\alpha$ -1,4-linked D-glucopyranose and are usually referred to as  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -CD, respectively. They have the property of forming inclusion complexes with various guest molecules with suitable polarity and dimension because of their special molecular structure of the hydrophobic internal cavity and the hydrophilic external surface [1–3]. The aptitude of  $\beta$ -CD to form inclusion complexes with different products is well known. In particular,  $\beta$ -CD has an internal cavity, shaped like a truncated cone of about 8 Å deep and 6.0–6.4 Å in diameter. This cavity possesses a relatively low polarity that can accommodate guest organic molecules inside. The formation of inclusion complexes of organic molecules with cyclodextrins is important for their pharmaceutical and technological applications [4–12].

Vanillin (4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde) which is the major component of natural vanilla is widely used as a flavoring additive in food industry [13–15]. Vanillin can also be used as a food preservative due to its antioxidant and antimicrobial properties. Moreover, vanillin is used as a fragrance constituent in cosmetics and textile industry [16]. However, short shelf-life is a significant problem for vanillin due to its thermal instability and volatile nature. The inclusion of vanillin into  $\beta$ -CD enhance its protection towards oxidation and it was studied experimentally; confirming the 1:1 stoichiometry of the inclusion complex [17,18]. Enhancement of thermal stability and modification of vanillin properties is due essentially to its interactions within of  $\beta$ -CD during inclusion complex formation.

The main objectives of this study are to suggest the structure of the studied inclusion complex and quantify the nature of non-covalent inter molecular interactions especially H-bond interaction between vanillin and  $\beta$ -CD during inclusion complex formation by using density functional theory (DFT). For these reason EDA (energy decomposition analysis), NBO (natural bond orbitals), QTAIM (quantum theory of atoms in molecules), NCI-RDG (non-covalent interactions-reduced density gradient) and IGM (Independent gradient model) analyses were applied to understand the nature of non-covalent inter molecular interactions between vanillin and  $\beta$ -CD. In addition, the effect of solvent on the strength of bonding interaction is also studied.

## 2. Materials and methods

The initial structure of vanillin was constructed by using Hyperchem program [19]. The first geometry of  $\beta$ -CD was taken from Chem-Office 3D ultra (version 10, Cambridge software). After that the two structures vanillin and  $\beta$ -CD were optimized by PM6-DH+ semi empirical

calculation, these later yield interaction energies that in many cases rival in accuracy those computed with Density Functional Theory (DFT) [20]. Inclusion process of vanillin into  $\beta$ -CD was also controlled by PM6-DH+ calculation according to A and B models (Fig. 1) and following the methodology described in [21].

After that, the PM6-DH+ the lowest energy structures were re optimized successively by means B3LYP/6-311G(d, p),  $\omega$ B97-xD/6-311G(d, p) and M06-2x/6-311G(d, p) methods. Vibration frequencies were calculated to confirm that the obtained structures are global minimums.

The solvent effect, was considered in water ( $\epsilon = 78.5$ ) with conductor polarizable continuum model (CPCM). All optimization geometries were done by Gaussian 09 package [22] for DFT calculation, PM6-DH+ and EDA analysis were obtained from ADF package [23]. QTAIM, NCI-RDG and IGM analysis were done by MWF [24] with VMD visualization program [25].

We adapt the following nomenclature to simplify the discussion of the results: C1: A model in vacuum, C2: B model in vacuum, C'1: A model in water and C'2 is the B model in water.

## 3. Results and discussion

### 3.1. PM6-DH+ inclusion process

The PM6-DH+ calculation was reserved in this study to localize global minimums through z axis for A and B models by controlling complexation energy during inclusion process of vanillin into  $\beta$ -CD cavity from  $-8\text{Å}$  to  $+8\text{Å}$ .

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

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

It is observed from Fig. 2 that complexation energy is ranged from  $-41$  and  $-45$  to  $-25$  and  $-19$  kcal/mol for A and B models respectively, where the lowest  $\Delta E$  are observed at 0 and  $-6\text{Å}$  for A and B models. For A model the vanillin is totally embedded in  $\beta$ -CD cavity, while in B one guest molecule is partially included (Fig. 3).

### 3.2. Chemical reactivity

The highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) are very important parameters for quantum chemistry. From  $E_{\text{HOMO}}$  and  $E_{\text{LUMO}}$ , some important parameters of chemical reactivity can be calculated like: frontier orbital gap  $\Delta(E_{\text{HOMO}}$  and  $E_{\text{LUMO}}$ ), electronic potential ( $\mu$ ), hardness ( $\eta$ ) and global electrophilicity index ( $\omega$ ), they are calculated using the following equations:

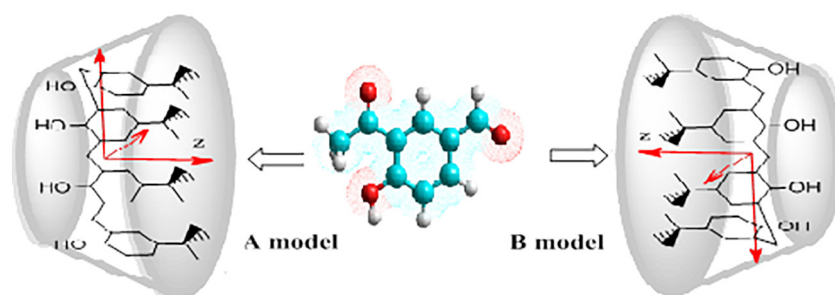


Fig. 1. The proposed structures of vanillin@ $\beta$ -CD complex for A and B models.

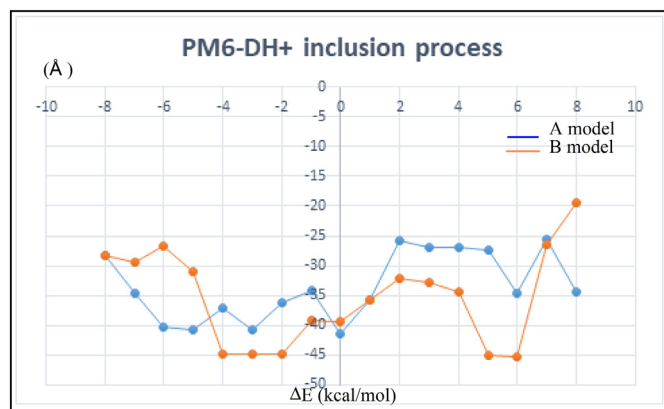


Fig. 2. PM6-DH+ inclusion process of vanillin into  $\beta$ -CD cavity for A and B models.

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

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

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (4)$$

Generally, molecules with a large energy gap are associated with less chemical reactivity and high kinetic stability, and vice versa for molecules with a small energy gap.

From Table 1, we have noticed that, (i)  $\Delta(E_{HOMO}-E_{LUMO})$  is greater for A model than B one which means that A model is more stable for all methods in vacuum and in water (ii) All values of chemical potential ( $\mu$ ) of vanillin@ $\beta$ -CD inclusion complex are negative for both models A and B in vacuum and in water indicating that, the inclusion process of vanillin into  $\beta$ -CD cavity is spontaneous. However, the stability of a molecule is related to its chemical hardness( $\eta$ ), in our system it is around 2, 3 and 4 eV for B3LYP/6-311G(d,p),  $\omega$ B97xD/6-311G(d,p) and M06-2 $\times$ /6-311G(d,p) calculations respectively, which means that B model is less stable (therefore more active) than A model because it opposes less charge transfer and changes in its electron density.

Global electrophilicity index ( $\omega$ ) is an important index of electrophilicity and large values are characteristics of most electrophilic systems; thus model A is more electrophilic than B one for all calculation methods in both vacuum and water.

Table 1

$E_{HOMO}$ ,  $E_{LUMO}$ ,  $\Delta(E_{HOMO}-E_{LUMO})$ , electronic potential ( $\mu$ ), hardness ( $\eta$ ) and global electrophilicity index ( $\omega$ ) for vanillin@ $\beta$ -CD inclusion complexes.

eV	In vacuum		In water	
	C1	C2	C'1	C'2
B3LYP/6-311G(d,p)				
$E_{HOMO}$	-6.593	-6.408	-6.367	-6.289
$E_{LUMO}$	-2.021	-1.929	-1.916	-1.897
$\Delta(E_{HOMO}-E_{LUMO})$	-4.571	-4.479	-4.451	-4.392
$\mu$	-4.307	-4.168	-4.141	-4.093
$\eta$	2.285	2.239	2.225	2.196
$\omega$	4.059	3.879	3.853	3.814
wB97x-D/6-311G(d,p)				
$E_{HOMO}$	-8.518	-8.312	-8.415	-8.240
$E_{LUMO}$	-0.229	-0.098	-0.186	-0.081
$\Delta(E_{HOMO}-E_{LUMO})$	-8.289	-8.213	-8.229	-8.159
$\mu$	-4.373	-4.205	-4.300	-4.160
$\eta$	4.144	4.106	4.114	4.079
$\omega$	2.307	2.153	2.247	2.121
M06-2 $\times$ /6-311G(d,p)				
$E_{HOMO}$	-7.947	-7.736	-7.862	-7.695
$E_{LUMO}$	-1.141	-0.985	-1.145	-0.987
$\Delta(E_{HOMO}-E_{LUMO})$	-6.806	-6.751	-6.717	-6.705
$\mu$	-4.544	-4.360	-4.503	-4.341
$\eta$	3.403	3.375	3.358	3.352
$\omega$	3.033	2.816	3.019	2.810

### 3.3. Structures

All optimized vanillin@ $\beta$ -CD inclusion complexes for A and B models in vacuum and in water showed total penetration of vanillin guest into  $\beta$ -CD cavity.

It can be observed from the favorable structures proposed with M06-2 $\times$ /6-311G(d,p) calculation for all studied inclusion complexes in the Fig. 4, that, vanillin is totally embedded into the  $\beta$ -CD cavity with establishment of hydrogen bonds between guest and the hydroxyl groups of  $\beta$ -CD.

From optimized structures of vanillin@ $\beta$ -CD inclusion complex in vacuum for C1, there are six intermolecular Hbonds with O...H distances ranged between 2.091 and 2.820 Å. For C2 inclusion complex, three intermolecular Hbonds were formed between vanillin and  $\beta$ -CD.

It is important to note that the departure structure of vanillin@ $\beta$ -CD inclusion complex in water is the obtained one from vacuum calculation. Comparing the optimized structures of vanillin@ $\beta$ -CD in water and in vacuum, we found a great similarity between them. As shown

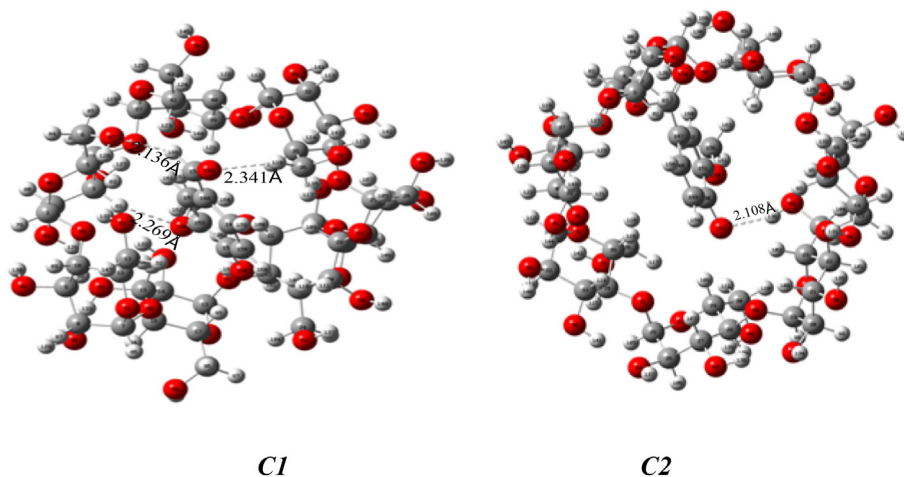


Fig. 3. lowest optimized structures obtained from PM6-DH+ calculation.



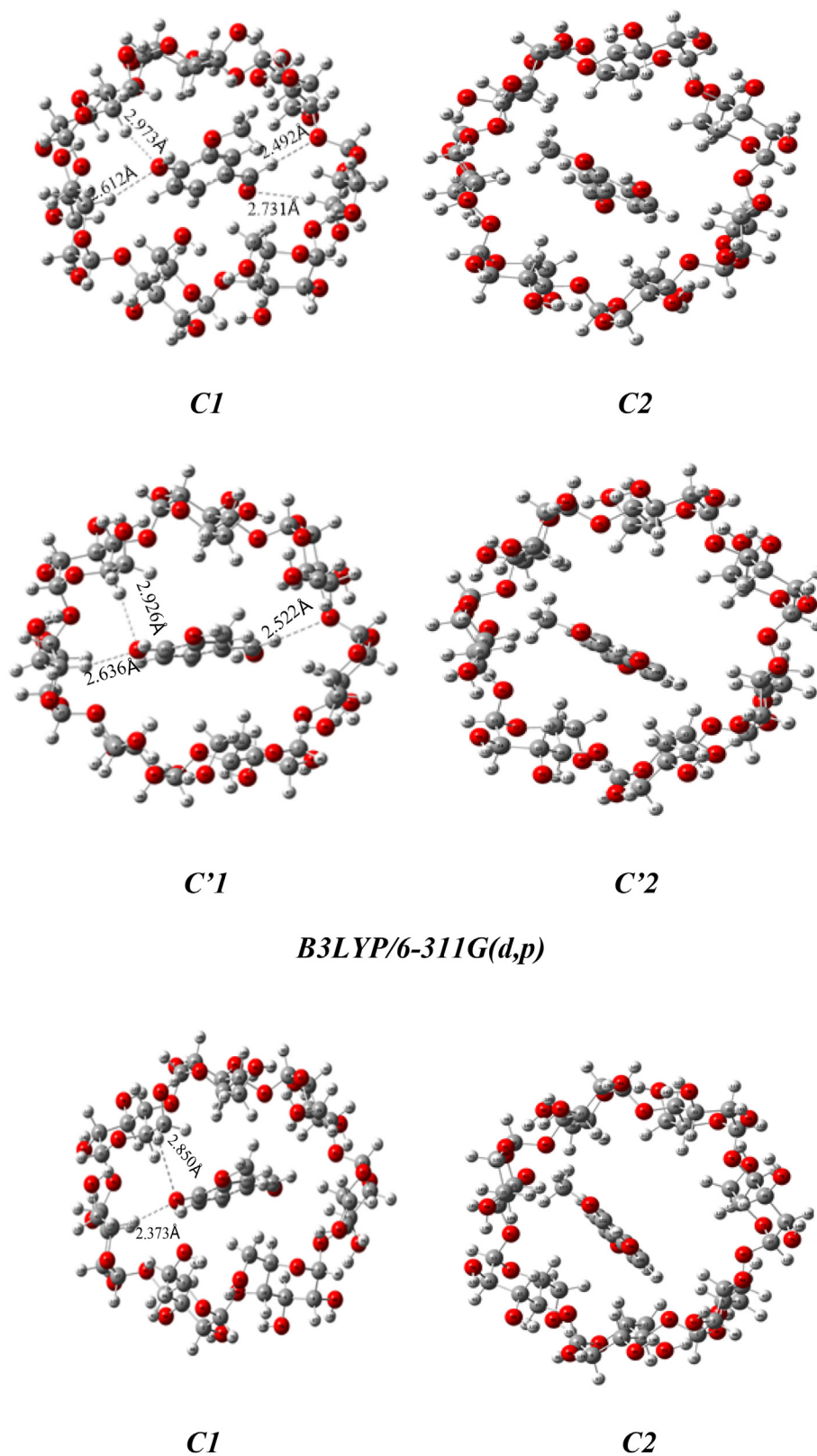
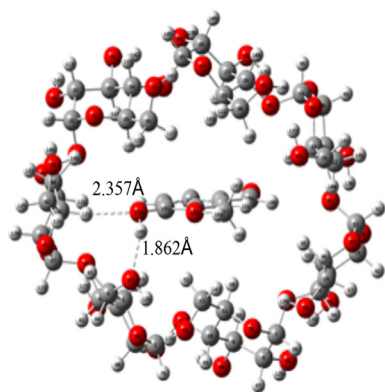
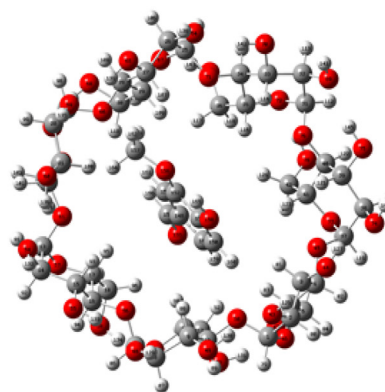


Fig. 4. Optimized structures of vanillin@ $\beta$ -CD inclusion complexes.



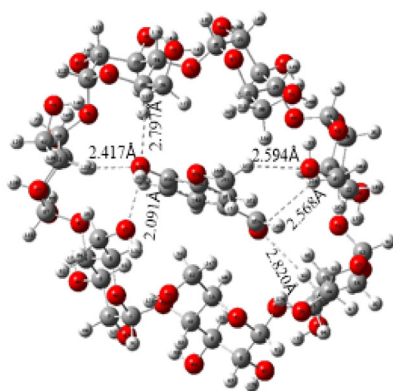


*C'1*

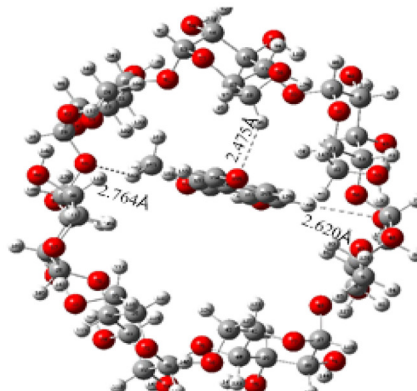


*C'2*

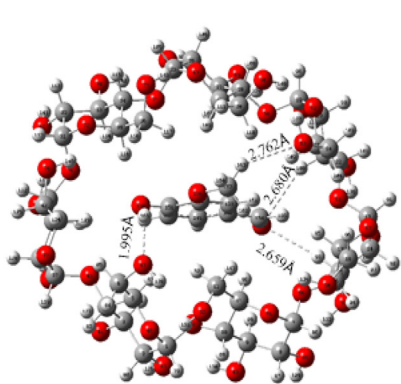
*ωB97xD/6-311G(d,p)*



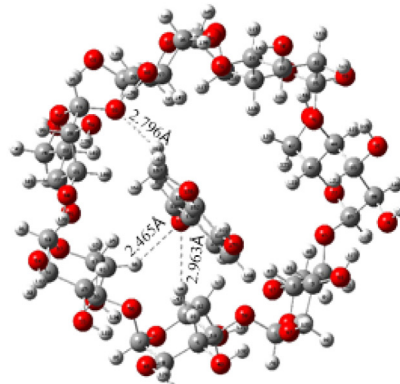
*C1*



*C2*



*C'1*



*C'2*

*M06-2X/6-311G(d,p)*

Fig. 4 (continued).

**Table 2**

<sup>1</sup>H NMR chemical shifts ( $\delta$ , ppm) in D<sub>2</sub>O calculated by the GIAO approach for vanillin before and after complexation into  $\beta$ -CD cavity.

Proton	$\delta_{\text{free}}^{\text{vanillin}}$ experimental	$\delta_{\text{free}}^{\text{vanillin}}$ calculated	$\delta_{\text{complexed}}^{\text{vanillin}}$ experimental	$\delta_{\text{complexed}}^{\text{vanillin}}$ calculated (A model)	$\delta_{\text{complexed}}^{\text{vanillin}}$ calculated (B model)
H-1	9.640	9.8455		9.8797	9.8375
H-2	7.464	7.1203		7.2242	7.3423
H-3	7.474	7.7605	7.4522	7.7470	7.7636
H-4	6.989	7.034	6.9767	7.2611	7.0927
H-5	3.864	3.7091	3.8459	3.7617	4.0906

in Fig. 4, intermolecular Hbonds was found during vanillin@ $\beta$ -CD inclusion complex formation. When comparing PM6-DH+ optimized structures with those obtained by M06-2 $\times$ ,  $\omega$ B97xD and B3LYP we find that  $\beta$ -CD in PM6-DH+ optimized structures is more deformed to stabilize the formed inclusion complex.

### 3.4. GIAO/<sup>1</sup>H NMR calculation

In the next following sections, all calculations were done at M06-2 $\times$ /6-311G(d, p) optimized structures.

Based on M06-2 $\times$ /6-311G(d,p) optimized structures, the Gauge-Including Atomic Orbital (GIAO) was employed for <sup>1</sup>H NMR calculations and by employing the density-functional theory B3LYP at 6-311G(d, p) basis set with using corresponding TMS shielding calculated at the same theoretical level as the reference. The solvent effects have been investigated using the CPCM method for water as a solvent ( $\epsilon = 78.39$ ). <sup>1</sup>H NMR calculations of isolated vanillin, A and B models for vanillin@ $\beta$ -CD inclusion complexes were presented in Table 2. As can be seen from <sup>1</sup>H NMR calculations, the protons signals of vanillin have the largest chemical shifts changes. The comparison of the computed shielding obtained for the optimized structures with the experimental chemical shifts [26] are illustrated in Fig. 5. A linear correlation between theoretical and experimental proton chemical shifts is clearly visible.

### 3.5. UV-visible absorption

Absorption spectrum and electronic transitions during vanillin@ $\beta$ -CD inclusion complex formation were calculated in water by TD-DFT/B3LYP/6-311G(d, p) calculation with the conductor Polarizable Continuum Model (CPCM) for two models A and B.

**Table 3**

Energetic contribution from EDA analysis (kcal/mol).

M06-2 $\times$ /6-311G(d,p)	C1	C2	C'1	C'2
Electrostatic Energy	-20,231.86	-20,205.37	-20,187.54	-20,162.60
Kinetic Energy	34,610.64	34,683.15	34,495.36	34,558.53
Coulomb (Steric + Orbital) Energy	-11,402.35	-11,498.72	-11,364.48	-11,450.42
XC Energy	-34,372.75	-34,357.98	-34,340.87	-34,325.90
Total Bonding Energy	-31,396.32	-31,378.92	-31,397.53	-31,380.38

**Table 4**

Natural orbital and the corresponding E<sup>(2)</sup> energies in vanillin@ $\beta$ -CD inclusion complex.

	E <sup>(2)</sup> (kcal/mol) M06-2 $\times$ /6-311G(d,p)	
	C 1	C 2
$\sum \sigma \rightarrow \sigma^*$	9.77	4.58
$\sum LP \rightarrow \sigma^* (C-H)$	4.72	3.88
$\sum LP \rightarrow \sigma^* (O-H)$	11.52	0.00
$\sum LP \rightarrow \sigma^* (C-C)$	0.14	0.21
$\sum LP \rightarrow \sigma^* (C-O)$	0.54	0.46

The UV-Vis spectrum of vanillin@ $\beta$ -CD inclusion complex for A and B models illustrated in (Fig. 1S) show three absorption bands of  $\lambda$  equal to 322, 309 and 271 nm for C'1 and 320, 309 and 270 nm for C'2 respectively.

The orbital contribution of electronic transitions illustrated in Fig. 2S clearly showed the intra and intermolecular electronic passage between vanillin and  $\beta$ -CD.

From Fig. 2S, intramolecular electronic transitions were observed for C'1 between H-1 and L and between H and L with energies and oscillator strengths of 4.58 eV, 0.1141 and 4 eV, 0.1392 respectively. For C'2, the intramolecular electronic transitions were observed into vanillin molecule between H-1  $\rightarrow$  L and H  $\rightarrow$  L.

Intermolecular transitions between vanillin and  $\beta$ -CD were obtained from H-3 and H-4 orbitals located into  $\beta$ -CD to L and L + 1 of vanillin. In conclusion, charge transfer is occurred during vanillin@ $\beta$ -CD inclusion complex formation.

### 3.6. Energy decomposition analysis

The energy decomposition analysis (EDA) is largely used to divide the interactions that form a chemical bond between fragments in a molecule or separate ones [27]. Electrostatic energy ( $\Delta E_{\text{electrostatic}}$ ),

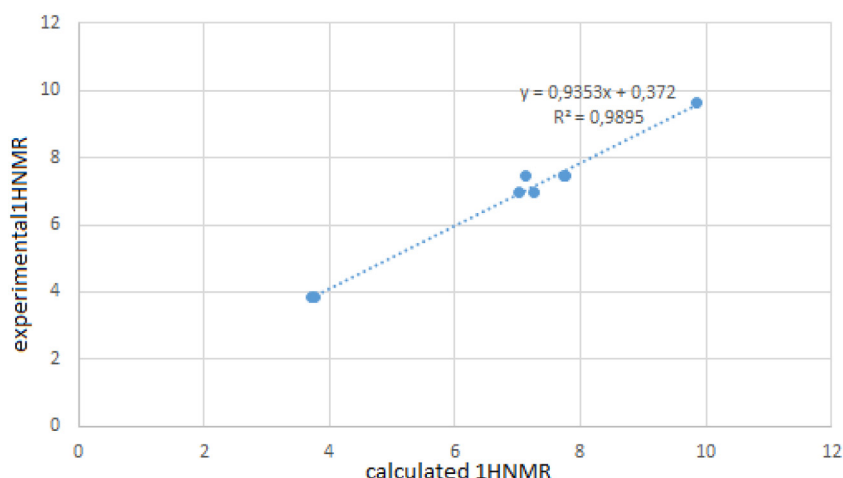


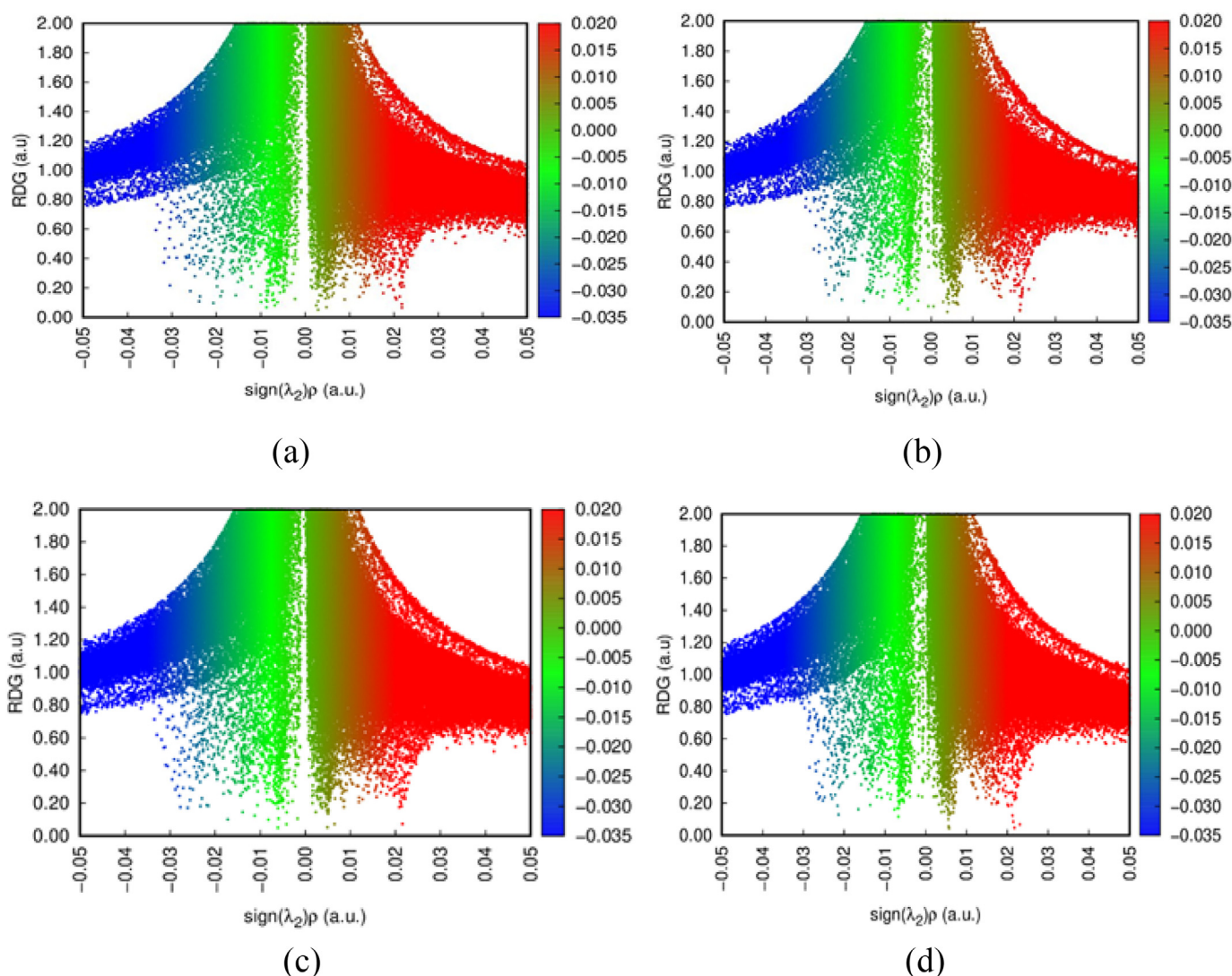
Fig. 5. Comparison of experimental and theoretical <sup>1</sup>H chemical shifts of free and complexed form of vanillin calculated at the B3LYP/6-311G(d,p) level of the theory.

**Table 5**

Topological parameters calculated by quantum theory of atoms in molecules (QTAIM).

	D(Å)	P(r)	$\nabla^2(\rho)$	G(r)	K(r)	V(r)	H(r)	E(HB)	ELF	LOL
<b>C1</b>										
C157-H163...O63	2.594	0.0059	0.0346	3.9560	-1.4697	-2.4863	1.4697	-1.2431	0.0077	0.0813
O158-H165...O47	2.091	0.0192	0.1095	15.7817	-1.3916	-14.3901	1.3916	-7.1950	0.0242	0.1361
C41-H123...O158	2.417	0.0099	0.0527	9.2460	-1.6971	-4.8750	1.6971	-2.4375	0.016	0.1119
C36-H118...O158	2.797	0.0059	0.0322	3.9909	-1.0473	-2.9517	1.0473	-1.4758	0.0073	0.0791
C21-H100...O155	2.820	0.0042	0.0202	2.2367	-0.9381	-1.2986	0.9381	-0.6493	0.0073	0.0795
C15-H93...O155	2.568	0.0025	0.0164	1.8588	-0.7227	-1.1361	0.7227	-0.5680	0.0021	0.0443
<b>C2</b>										
C157-H163...O66	2.764	0.0041	0.0253	2.7473	-1.2203	-1.5270	1.2203	-0.7635	0.0047	0.0647
C150-H160...O43	2.620	0.0056	0.0328	3.6275	-1.5193	-2.1082	1.5193	-1.0541	0.0076	0.0806
C18-H96...O155	2.475	0.0082	0.0449	5.4490	-1.5898	-3.8591	1.5898	-1.92955	0.0120	0.0994
<b>C'1</b>										
C15-H93...O155	2.659	0.0057	0.0306	3.5357	-1.2656	-2.2700	1.2656	-1.1350	0.0087	0.0859
C21-H100...O155	2.680	0.0056	0.0285	3.2493	-1.2218	-2.0275	1.2218	-1.0137	0.0099	0.0913
C157-H163...O63	2.762	0.0038	0.0232	2.5116	-1.1328	-1.3788	1.1328	-0.6894	0.0045	0.0635
C158-H165...O47	1.995	0.0241	0.1159	18.3524	0.1620	-18.5145	-0.1620	-9.2572	0.0373	0.1646
<b>C'2</b>										
C18-H96...O155	2.465	0.0085	0.0458	5.5942	-1.5891	-4.0052	1.5891	-2.0026	0.0130	0.1030
C12-H90...O155	2.963	0.0071	0.0405	4.7885	-1.5697	-3.2188	1.5697	-1.6094	0.0097	0.0900
C157-H163...O66	2.796	0.0038	0.0235	2.5346	-1.1487	-1.3858	1.1487	-0.6929	0.0043	0.0616

Hydrogen bond distance, topological parameters in (a.u.): electron density  $\rho(r)$  Laplacian of electron density  $\nabla^2\rho(r)$ , ELF and LOL Energetic topological parameters: electron kinetic energy density  $G(r)$  in (kcal/mol), electron potential energy density  $V(r)$  in (kcal/mol), total electron energy density  $H(r)$  in (kcal/mol).



**Fig 6.** Plots of the reduced density gradient(s) versus the electron density multiplied by the sign of the second Hessian eigenvalue ( $\text{sign}\lambda_2\rho$ ) of (a) C1, (b)C2, (c) C'1 and (d) C'2 inclusion complexes.

Kinetic energy ( $\Delta E_{\text{kinetic}}$ ), Coulomb energy ( $\Delta E_{\text{Coulomb}}$ ) and dispersion energy ( $\Delta E_{\text{dispersion}}$ ) are the energetic contributions composing the total bonding energy ( $\Delta E_{\text{bonding}}$ ). In our study, the vanillin molecule is considered as one fragment and the  $\beta$ -CD as the other fragment. It is observed from EDA analyses given in Table 3. That total bonding energy is negative for all studied inclusion complexes giving that vanillin@ $\beta$ -CD inclusion complex is stable with favor of C1 and C'1 complexes. The major contributions to this total bonding energy are dispersion and electrostatic energies.

### 3.7. NBO analysis

Charge transfer and conjugative interaction in molecular systems are widely studied by NBO analysis [28–35]. Where, electron donor orbital, acceptor orbital and their interacting stabilization energies resulting from the second-order micro disturbance theory:

$$E^{(2)} = q_i F(i, j) / (\epsilon_i - \epsilon_j)$$

where  $q_i$  is the orbital occupancy,  $\epsilon_i, \epsilon_j$  are diagonal elements and  $F_{ij}$  is the off-diagonal NBO Fock matrix element.

Donor-acceptor interactions given in Table 4 shows three types of orbital's interactions:  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ , LP  $\rightarrow \sigma^*C-H$  and LP  $\rightarrow \sigma^*O-H$ . The great number of  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  interactions is associated with weak stabilization energy less than 1 kcal/mol for C1 and C2 inclusion complexes (see supplementary Tables 1S and 2S). LP  $\rightarrow \sigma^*C-H$  interaction have also

lowered values of stabilization energy. While LP  $\rightarrow \sigma^*O-H$  interactions are stronger with high values of  $E^{(2)}$ , it is of, 3.96 and 7.56 kcal/mol for LP(1)O47  $\rightarrow \sigma^*O158 - H165$  and LP(2)O47  $\rightarrow \sigma^*O158 - H165$  respectively for C1 inclusion complex. Thus, we can conclude that vanillin@ $\beta$ -CD is stabilized by H-bond and van der Waals interactions.

### 3.8. QTAIM analysis

QTAIM analysis is largely used for studying weak interactions, particularly H-bond interaction. Total electronic density  $\rho(r)$  and its Laplacian  $\nabla^2\rho(r)$  are essential topological parameters defining properties of bond critical points BCPs [36–51]. At H-bond critical points (3, -1), total electronic density  $\rho(r)$  and its Laplacian  $\nabla^2\rho(r)$  must be positive and ranged between 0.002 and 0.04 and from 0.024 to 0.139 for  $\rho(r)$  and  $\nabla^2\rho(r)$  respectively as given by Bader theory. The starting geometries of QTAIM calculation were those obtained from M06-2x/6-311G(d,p) geometry optimization of C1, C2, C'1 and C'2 inclusions complexes (Fig. 3S). It is clearly shown from topological parameters resumed in Table 5 that electron density values  $\rho$  are comprised between 0.0025 and 0.0241 a.u. respecting the rang of classification 0.002–0.04 recommended by Koch and Popelier. We also note that C158-H165...O47 exhibit the strongest interactions in C'1 inclusion complex. On the other hand, the sign of Laplacian of electron density  $\nabla^2\rho(r)$  is indicative of reduction or increasing of electronic charge along the bond path. It varied from 0.0164 to 0.1159, the largest value was observed for C158-H165...O47 H-bond in C'1 while the lowest one is observed for C15-H93...O155 interaction in C1 inclusion complex signifying

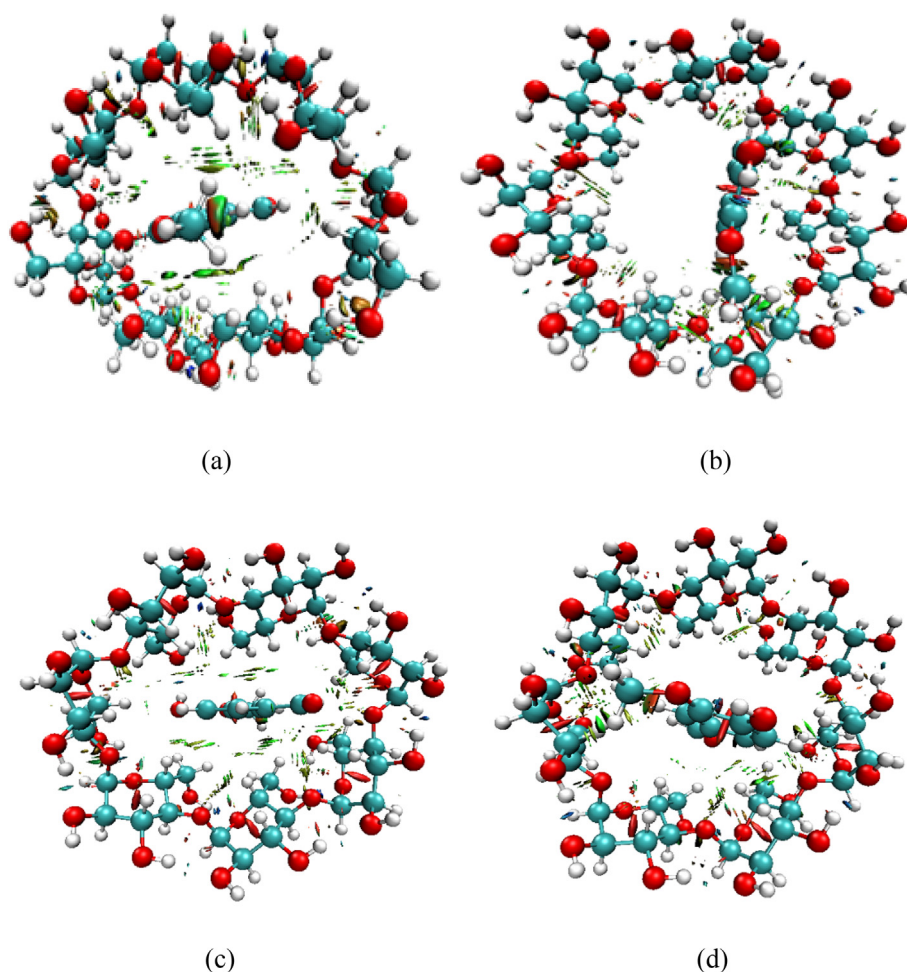


Fig. 7. Visual weak interactions of (a) C1, (b) C2, (c) C'1 and (d) C'2 inclusion complexes obtained with NCI analysis.



diminution of electronic charge along the bond path, which is a distinguishing closed shell interactions such as hydrogen bonds.

The energy of H-bonds can be calculated using the relationship deduced by Espinosa et al. [52]:

$$EHb = V(r)/2 \quad (5)$$

According to calculated EHb, the strongest interaction is observed for O158-H165...O47 H-bond with  $EHb = -7.1950$  kcal/mol.

As specified by Rosa et al.[53], the potency of interactions can be distinguished by the combination between Laplacian of electron density  $\nabla^2\rho(r)$  with the total electron energy density  $H(r)$  as following:

- Strong H-bonds are characterized by  $\nabla^2\rho(r) < 0$  and  $H(r) < 0$ .
- Medium strength H-bonds are characterized by  $\nabla^2\rho(r) > 0$  and  $H(r) < 0$ .
- Weak strength H-bonds are defined by  $\nabla^2\rho(r) > 0$  and  $H(r) > 0$ .

According to Rosa et al. classification, all  $\nabla^2\rho(r)$  and  $H(r)$  values are positive indicating the weakness of host-guest interactions; H-bonds

interactions established in vanillin@ $\beta$ -CD inclusion complexes are of the type of C—H...O one and only one H-bonds of the type O—H...O observed between O47 and H165.

Additionally, to topological parameters, a small values of ELF and LOL confirms the electrostatic nature of the vanillin@ $\beta$ -CD interactions, which shows that electrons are not greatly localized at the BCPs.

### 3.9. NCI analysis

The method of non-covalent interaction analysis provides the graphical visualization of the regions where non-covalent interactions occur in real-space, and was demonstrated to be capable of distinguishing hydrogen bonds, van der Waals interactions and repulsive steric interactions [54,55]. Recently, it was shown that NCI-RDG analysis was able to recognize weak interactions better than the AIM analysis [56,57]. To probe the existence of weak interactions, NCI plots are generated with the plots of the RDG 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 ( $\lambda_2$ ). The value of  $(\text{sign}\lambda_2)\rho$  is useful to predict the nature of interaction:

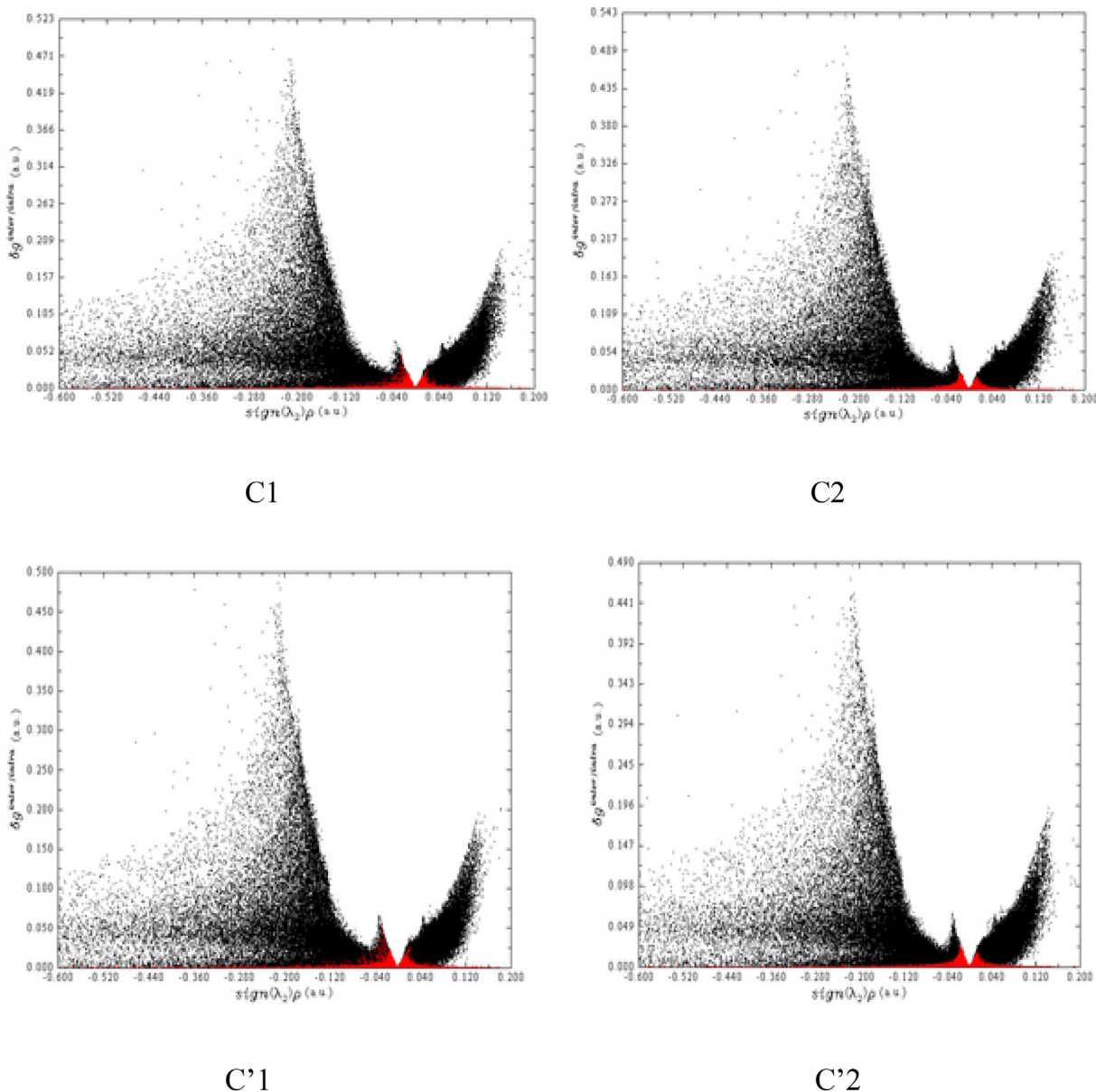


Fig. 8. Visual scatter maps between  $\delta g_{\text{inter}}$  and  $\delta g_{\text{intra}}$  vs.  $(\text{sign}\lambda_2)\rho$  of (a) C1, (b) C2, (c) C'1 and (d) C'2.

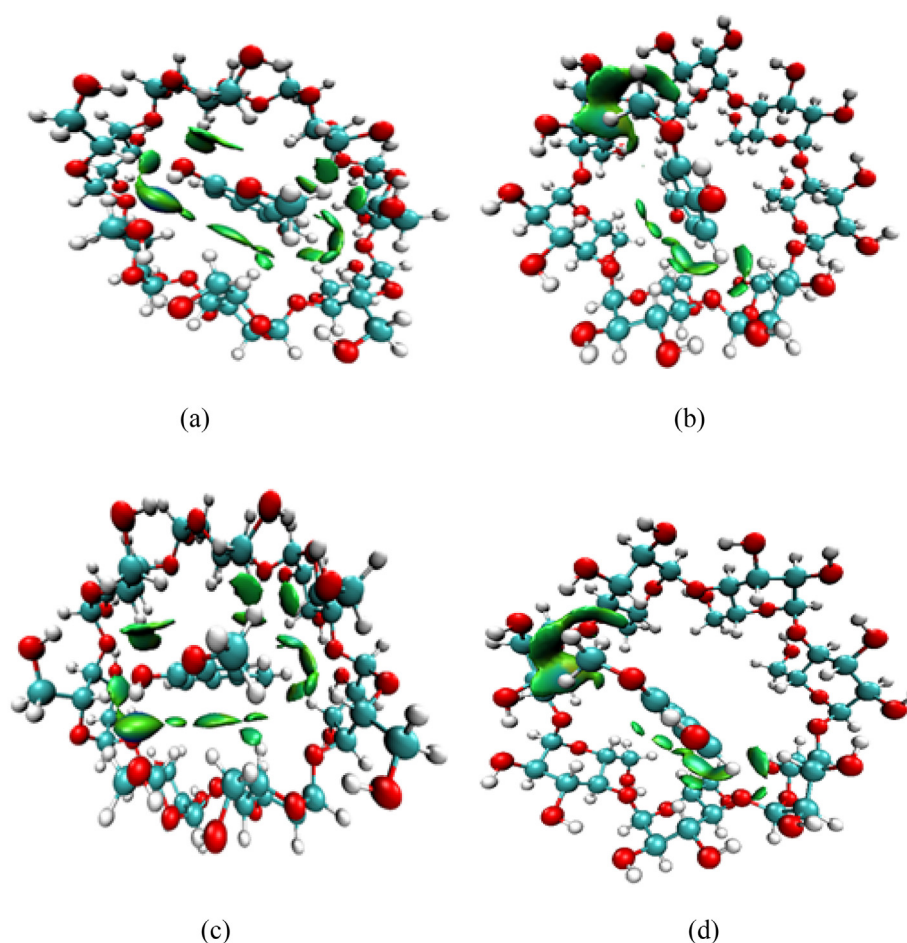


Fig. 9. Visual weak interactions of (a) C1, (b) C2, (c) C'1 and (d) C'2 obtained with IGM analysis.

for a repulsive interaction  $(\text{sign}(\lambda^2)\rho > 0)$  and for attractive interaction  $(\text{sign}(\lambda^2)\rho < 0)$ .

The NCI surfaces (Fig. 6) exhibit a predominantly attractive region between vanillin and  $\beta$ -CD. The RDG versus signal  $(\lambda^2)\rho$  plots show that the region of hydrogen bond interaction is comprised between  $-0.05$  and  $-0.02$  a.u., van der Waals interaction is located between  $-0.015$  and  $0.050$  a.u. and repulsive interactions are observed for signal  $(\lambda^2)\rho$  higher to  $0.01$  a.u.

It is clear from Fig. 7 that in complexes C1 and C'1 that vanillin interacts strongly with the interior of the cavity. Whereas in complexes C2 and C'2 vanillin is attracted to only one side of the cavity by establishing van der Waals interactions. In addition, the conical form of cyclodextrin is preserved by the establishment of hydrogen bonds between secondary hydroxyls and by hydrogen bonds and van der Waals interactions between  $\text{CH}_2$  of primary hydroxyls.

### 3.10. IGM analysis

Diferently from NCI analysis, IGM one can quantify inter and intramolecular interactions separately [58]. The  $\delta g$  is a key function in the IGM analysis framework; it is designed to reveal interactive regions between two (or even more) fragments.

Fig. 8 shows the scatter graphs of  $\delta g$  inter and  $\delta g$  intra vs.  $\text{sign}(\lambda^2)\rho$  for all vanillin@ $\beta$ -CD studied complexes, in which the red and black points correspond to  $\delta g$  inter and  $\delta g$  intra, respectively. It is remarkable that scatter graphs of C1, C2, C'1 and C'2 inclusion complexes are similar. In Fig. 8, there is a very prominent black peak of  $\delta g$  intra around  $\text{sign}(\lambda^2)\rho = -0.160$  with height of  $0.300$ , representing the strong

intrafragment covalent-bonding interactions. In the region where  $\text{sign}(\lambda^2)\rho$  is about  $-0.020$ ,  $\delta g$  inter has a remarkable red peak with a height of approximately  $0.030$ , which implies the existence of hydrogen bonding. In the region where  $\text{sign}(\lambda^2)\rho$  is approximately  $+0.02$ , there is also a small red peak of  $\delta g$  inter. Since a positive  $\text{sign}(\lambda^2)\rho$  implies a repulsive interaction, the peak could reflect weak steric regions between vanillin and  $\beta$ -CD.

Fig. 9 Show the  $\delta g$  inter isosurfaces at the isovalues of  $0.01$  of the studied inclusion complexes. In the isosurface map (Fig. 9), the blue color regions indicate stronger electrostatic attraction, and the green color regions represent weak van der Waals interactions. It can be seen from the isosurface map that there are intermolecular hydrogen bonds, this is consistent with the topological analysis findings.

## 4. Conclusions

The computational study of vanillin@ $\beta$ -CD inclusion complex pointers to the following conclusions:

- Structures of optimized vanillin@ $\beta$ -CD inclusion complex in vacuum and in water confirms the total inclusion of vanillin into  $\beta$ -CD cavity for PM6-DH+, B3LYP/6-311G(d, p), Wb97Xd/6-311G(d, p) and M06-2 $\times$ /6-311G(d, p) methods.
- Reactivity parameters:  $\Delta(E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}})$ ,  $\mu$ ,  $\eta$  and  $\omega$  gives that model A is more stable than B one therefore B model is more active in both vacuum and water.
- GIAO/ $^1\text{H}$ NMR calculation gives that, the protons signals of vanillin have the largest largest chemical shifts changes after vanillin@ $\beta$ -CD inclusion complex formation.

- The energy decomposition analysis shows that the total bonding energy was negative, giving a high stability of the vanillin@ $\beta$ -CD inclusion complex with a major contribution of electrostatic and van der Waals interactions;
- NBO analysis gives that vanillin@ $\beta$ -CD inclusion complex is stabilized by three types of interactions:  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ , LP  $\rightarrow \sigma^*C-H$  and LP  $\rightarrow \sigma^*O-H$ .
- QTAIM analysis shows that the electron density  $\rho(r)$  and the Laplacian of electron density  $\nabla^2\rho(r)$  were positive, the H-bonds interactions established in vanillin@ $\beta$ -CD inclusion complexes are essentially of the type of C—H $\cdots$ O.
- NCI and IGM analysis with predominance of green color confirm the establishment of H-bond and van der Waals interactions between vanillin and  $\beta$ -CD.

### Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

### Acknowledgments

This study 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.2020.114839>.

### References

- [1] K.A. Connors, *Chem. Rev.* 97 (1997) <https://doi.org/10.1021/cr960371r> 1325.
- [2] J. Szejtli, *Chem. Rev.* 98 (1998) <https://doi.org/10.1021/cr970022c> 1743.
- [3] J. Szejtli, *Pure Appl. Chem.* 76 (2004) 1825, <https://doi.org/10.1351/pac20.04761.01825>.
- [4] M.V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* 98 (1998) (1875) <https://doi.org/10.1021/cr970015o>.
- [5] K.B. Lipkowitz, *Chem. Rev.* 98 (1998) <https://doi.org/10.1021/cr9700179> 1829.
- [6] M. Bogdan, C.G. Floare, L. Buimaga-larinca, C. Morari, A. Pirnau, J. Incl. Phenom. Macrocy. Chem. 85 (2016) 111, <https://doi.org/10.1007/s10847-016-0610-7>.
- [7] Y. Ikeda, S. Motoune, A. Marumoto, Y. Sonoda, F. Hirayama, H. Arima, K. Uekama, J. Incl. Phenom. Macrocy. Chem. 44 (2002) <https://doi.org/10.1023/a:10230.82226.992> 141.
- [8] H. Safia, L. Ismahan, G. Abdelkrim, C. Mouna, N. Leila, M. Fatiha, J. Mol. Liq. 280 (2019) 218, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.01.019>.
- [9] M. Nora, L. Ismahan, G. Abdelkrim, C. Mouna, N. Leila, M. Fatiha, B. Nada, H. Ibrahim, J. Incl. Phenom. Macrocy. Chem. 96 (2020) 43, <https://doi.org/10.1007/s10847-019-00948-0>.
- [10] A.A.M. Prabhu, M. Fatiha, B. Sivaraman, M.J. Yáñez-Gascón, H. Pérez-Sánchez, J. Mol. Liq. 268 (2018) 911, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.07.040>.
- [11] A.A.M. Prabhu, M. Fatiha, N. Leila, T.A. Raj, I. Navarro-González, M.J. Periago, M.J. Yáñez-Gascón, H. Pérez-Sánchez, J. Solut. Chem. 47 (2018) 409, <https://doi.org/10.1007/s10953-018-0728-x>.
- [12] F. Mzyène, S. Moulay, K. Bal, F. Madi, J. Incl. Phenom. Macrocy. Chem. 92 (2018) 381, <https://doi.org/10.1007/s10847-019-00940-8>.
- [13] E. Anklam, S. Gaglione, A. Müller, *Food Chem.* 60 (1997) 43, [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(96\)00299-3](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(96)00299-3).
- [14] V.T. Karathanos, I. Mourtzinos, K. Yannakopoulou, N.K. Andrikopoulos, *Food Chem.* 101 (2007) 652, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.01.053>.
- [15] A. Tai, T. Sawano, F. Yazama, H. Ito, *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-General Subj.* 1810 (2011) <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.11.004> 170.
- [16] P.L. Nostro, L. Fratoni, P. Baglioni, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocy. Chemistry*, 44 (2002) <https://doi.org/10.1023/A:1023071920033> 423.
- [17] F. Kayaci, T. Uyar, J. Agric. Food Chem. 59 (2011) 11772, <https://doi.org/10.1021/jf202915c>.
- [18] F. Kayaci, T. Uyar, *Food Chem.* 133 (2012) 641, <https://doi.org/10.1021/jf202915c>.
- [19] Hyperchem, Hypercube, Inc., USA, Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002, Hypercube, Inc, 2002.
- [20] J.C. Kromann, A.S. Christensen, C. Steinmann, M. Korth, J.H. Jensen, *PeerJ* 2 (2014), e449, <https://doi.org/10.7717/peerj.449>.
- [21] M. Fatiha, D.E. Khatmi, L. Largetat, J. Mol. Liq. 154 (2010) 1, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2010.03.004>.
- [22] 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, Jr J.A. Montgomery, J.E. Peralta, F. Ogliaro, M.J. Bearpark, J. Heyd, E.N. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A.P. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, Tomasi Title Suppressed Due to Excessive Length 15 J, M. Cossi, N. Rega, N.J. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, d. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, *Gaussian 09*, revision A.01, 2013.
- [23] ADF, 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. Wiesenecker, S.K. Wolff, T.K. Woo, A.L. Yakovlev, SCM, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands, 2017 <http://www.scm.com>.
- [24] T. Lu, F. Chen, *J. Comput. Chem.* 33 (2012) 580.
- [25] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, *J. Mol. Graph.* 14 (1996) 33.
- [26] A. Pirnau, M. Bogdan, C.G. Floare, *J. Phys. Conf. Ser.* 182 (2009), 012013, <https://doi.org/10.1088/1742-6596/182/1/012013>.
- [27] S. Chaudhuri, S. Chakraborty, P.K. Sengupta, *J. Mol. Struct.* 975 (2010) <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2010.04.014> 160.
- [28] A. Suvitha, N.S. Venkataramanan, *J. Incl. Phenom. Macrocy. Chem.* 87 (2017) <https://doi.org/10.1007/s10847-017-0691-y> 207.
- [29] A.E. Reed, L.A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* 88 (1988) 899, <https://doi.org/10.1021/cr00088a005>.
- [30] F. Weinhold, C.R. Landis, *Chem. Educ. Res. Pract.* 2 (2001) , 91 <https://doi.org/10.1039/B1RP90011K>.
- [31] M.D. Prabhu, J.T. Yenagi, V. Kamat, J. Tonannavar, *J. Mol. Struct.* (2020) <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128495> 128495.
- [32] D.K. Madhu, J. Madhavan, *J. Mol. Liquids* 249 (2018) <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.11.080> 637.
- [33] E. Zarie-Moghaddam, M. Zahedi-Tabrizi, *Monatsh. Chem.* 150 (2019) 1267, <https://doi.org/10.1007/s00706-019-02413-7>.
- [34] A. Gholipour, *Struct. Chem.* 29 (2018) 1255, <https://doi.org/10.1007/s11224-018-1106-4>.
- [35] A. Suvitha, N.S. Venkataramanan, R. Sahara, Y. Kawazoe, *J. Mol. Model.* 25 (2019) 56, <https://doi.org/10.1007/s00894-019-3941-7>.
- [36] F. Weinhold, R.Landis Clark, Wiley, Chichester (2012).
- [37] R.F.W. Bader, Oxford University Press, Oxford (1990).
- [38] C.F.Matta, R.J. Boyd, Wiley, Weinheim (2007).
- [39] P.S.V. Kumar, V. Raghavendra, V. Subramanian, *J. Chem. Sci.* 128 (2016) 1527, <https://doi.org/10.1007/s12039-016-1172-3>.
- [40] G. Houcine, I. Noureddine, B. Fehmi, A. Ahmet, *Comput. Mater. Sci.* 149 (2018) <https://doi.org/10.1016/j.commatsci.2018.03.042> 291.
- [41] S. Nata, A.S. Enkataramanan, *J. Mol. Graph. Model.* 81 (2018) <https://doi.org/10.1016/j.jmglm.2018.02.010> 50.
- [42] Z. Guanglong, X. Shuwei, Y. Liangmin, *J. Mol. Struct.* 1198 (2019) <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.07.109> 126862.
- [43] B. Takoua, S. Fayçal, G. Houcine, B. Latifa, *J. Mol. Struct.* 1178 (2019) <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.10.033> 436.
- [44] H. Ghiassi, H. Raissi, M. Marvi, *J. Clust. Sci.* 29 (2018) 101, <https://doi.org/10.1007/s10876-017-1310-1>.
- [45] Z. Ia, H. Pang, H. Li, et al., *Theor. Chem. Accounts* 138 (2019) <https://doi.org/10.1007/s00214-019-2502-6> 113.
- [46] H. Ang, H. Zhong, L. Zhang, et al., *J. Mol. Model.* 24 (2018) <https://doi.org/10.1007/s00894-018-3672-1> 139.
- [47] G. Chopra, N. Chopra, D. Kaur, *Struct. Chem.* 30 (2019) <https://doi.org/10.1007/s11224-018-1235-9> 755.
- [48] A. Sagaama, O. Noureddine, S.A. Brandán, A.J.-J. Henryk, T. Flakus, H. Ghalla, N. Issaoui, *J. Comp. Biol. Chem.* 87 (2020) <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2020.107311> 107311.
- [49] T.B. Issa, A. Sagaama, N. Issaoui, *J. Comp. Biol. Chem.* 86 (2020) <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2020.107268> 107268.
- [50] A. Sagaama, N. Issaoui, *J. Comp. Biol. Chem.* 88 (2020) <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2020.107348> 107348.
- [51] F. Akman, N. Issaoui, A.S. Kazachenko, *J. Mol. Model.* 161 (2020) <https://doi.org/10.1007/s00894-020-04423-3>.
- [52] E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte, *Chem. Phys. Lett.* 285 (1998) 170.
- [53] I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero, *J. Am. Chem.Soc.* 122 (2000) 11154, <https://doi.org/10.1021/ja0017864>.

- [54] U. Koch, P.L.A. Popelier, *J. Phys. Chem.* 99 (24) (1995) 9747, <https://doi.org/10.1021/j100024a016>.
- [55] E. Zahedi, S. Shaabani, A. Shiroudi, *J. Phys. Chem. A* 121 (2017) 8504, <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.7b08503>.
- [56] N.S. Venkataramanan, A. Suvitha, Y. Kawazoe, *J. Mol. Liq.* 49 (2018) 454, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.11.062>.
- [57] N.S. Venkataramanan, A. Suvitha, Y. Kawazoe, *J. Mol. Graph. Model* 78 (2017) 48, <https://doi.org/10.1016/j.jmglm.2017.09.022>.
- [58] L. Corentin, R. Gaëtan, K. Hassan, B. Jean-Charles, G.G. Julia, E. Hénon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 19 (2017) <https://doi.org/10.1039/C7CP02110K> 17928.