

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



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

THÈSE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTORAT EN SCIENCE

Filière : Chimie

Présentée par: HIMRI Safia

Intitulée

*Étude des complexes d'inclusion de 8-Anilidonaphtalène-1-sulfonate
avec la β -Cyclodextrine et la Cucurbit[7]uril
par les méthodes quantiques*

Soutenue le : 11/07/2019

Devant le Jury composé de :

Présidente: Mme. Fatiha MADI **Pr** Université 8 Mai 1945, Guelma

Directrice de thèse: Mme. Leila NOUAR **Pr** Université 8 Mai 1945, Guelma

Examineurs: Mr. Abdalhak GHEID **Pr** Université M^{ed} Cherif Messaadia, Souk Ahras
Mr. Tahar ABBAZ **MCA** Université M^{ed} Cherif Messaadia, Souk Ahras

2018/2019

Dédicace

A ma Mère, je la remercie avec affection pour ces sacrifices, son encouragement et pour le soutien moral qu'elle m'a toujours apporté ; sans elle je ne serai jamais arrivé jusque-là.

A la mémoire de mon frère, notre défunt Soufiene

A mes sœurs

A mon oncle et ma tante

A mes amis

Je dédie Ce Modeste Travail

Remerciements

*Au début, je remercie **Dieu**, le grand puissant, de m'avoir aidé à terminer ce travail.*

Ce travail de thèse a été effectué au sein du Laboratoire de chimie computationnelle et nanostructure université (LCCN) de 8 Mai 1945 Guelma.

*J'adresse, tout d'abord, mes plus vifs remerciements à M^{me} **L. NOUAR**, directrice de thèse et **professeur** à l'université de 8 Mai 1945 Guelma, pour avoir assuré la responsabilité scientifique de cette thèse. Je tiens à exprimer ma gratitude pour son aide chaleureuse et pour sa qualité humaine tout au long de ce travail.*

*Je présente mes sincères remerciements à madame M^{me} **F. MADI**, professeur à l'université de 8 Mai 1945 Guelma, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider ce jury.*

*Mes vifs remerciements vont également aux membres de jury: M^{er} **A. GHEID** Professeur à l'université Mohamed Cherif Messaâdia de Souk Ahras, et M^{er} **T. ABBAZ** maître de conférence **A** à l'université Mohamed Cherif Messaâdia de Souk Ahras, pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger ce travail de thèse.*

Cette thèse n'aurait pas été rendue possible sans le soutien moral

de ma mère et mes sœurs.

Merci à tous, sincèrement.

Résumé

Le présent travail s'articule autour de l'application des différentes méthodes de calcul de la modélisation moléculaire pour étudier les complexes d'inclusion hôte/invité formés par la molécule invitée 8-Anilino-naphtalène-1-sulfonate (**1,8-ANS**) et les deux molécules hôtes la β -cyclodextrine (**β -CD**) et la Cucurbit[7]urile (**CB[7]**); en utilisant les méthodes semi-empirique PM3 et la fonctionnelle de la densité DFT (Density Functional Theory) incorporant diverses fonctionnelles hybrides d'échange-corrélation: B3LYP, M06-2X et WB97X-D avec la base 6-31G(d) dans les phases gazeuse et aqueuse. Les résultats indiquent que le complexe d'inclusion de l'orientation 2 dans laquelle la molécule invitée est dirigée vers les hydroxyles primaires de la cavité hydrophobe de la β -cyclodextrine (β -CD) est le plus stable. En revanche pour la Cucurbit[7]urile (CB[7]), une exclusion de la molécule invitée est apparue puisqu'elle reste greffé à la périphérie du CB[7]. Les analyses NBO et QTAIM sont effectuées afin de comprendre les diverses interactions de second ordre entre l'orbitale occupée d'un sous-système avec l'orbitale vacante d'un autre sous-système. Enfin, les déplacements chimiques de résonance magnétique nucléaire du proton ^1H RMN des complexes a été étudié à l'aide de la méthode des orbitales atomiques invariants de jauge (GIAO) et est comparés aux valeurs expérimentales.

Mots clés: β -Cyclodextrine, Cucurbit[7]urile, 1,8-ANS, DFT, NBO, QTAIM.

Abstract

The present work is based on the application of different molecular modeling calculation methods to study the host/guest inclusion complexes formed by the guest molecule 8-Anilino-naphthalene-1-sulfonate (**1,8-ANS**) and the two host molecules β -cyclodextrin (**β -CD**) and Cucurbit[7]uril (**CB[7]**); using the semi-empirical PM3 and Density Functional Theory (DFT) methods incorporating various hybrid exchange-correlation functionals: B3LYP, M06-2X and WB97X-D with the basis set 6-31G(d) in the gas and aqueous phases. The results indicate that the inclusion complex of orientation 2 in which the guest molecule points toward the primary hydroxyls of the hydrophobic cavity of β -cyclodextrin (**β -CD**) is the most stable. On the other hand, for the Cucurbit[7]uril (**CB[7]**), an exclusion of the guest molecule appeared as since it remains grafted on the periphery of CB[7]. The NBO and QTAIM analyzes are performed to understand the various second order interactions between the occupied orbital of one subsystem and the vacant orbital of another subsystem. Finally, the proton nuclear magnetic resonance ^1H (NMR) chemical shifts of the complexes were studied using the Gauge-Including Atomic Orbital (GIAO) method and compared to the experimental values.

Key words: β -Cyclodextrin, Cucurbit[7]uril, 1,8-ANS, DFT, NBO, QTAIM.

ملخص

يعتمد العمل الحالي على تطبيق طرق حساب النمذجة الجزيئية المختلفة لدراسة مجمعات التضمين المضيف/الضيف التي شكلها جزيء الضيف 8-أنيلينونافثالين-1-كبريتات (1,8-ANS) و جزيئان مضيفان (β -CD) و (CB [7]) ؛ باستخدام الطرق شبه التجريبية PM3 و نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) التي تضم مختلف وظائف الارتباط التبادلي الهجين: B3LYP ، M06-2X و WB97X-D مع قاعدة 6-31G(d) في المراحل الغازية والمائية. تشير النتائج إلى أن مركب التضمين للاتجاه 2 الذي يتم فيه توجيه جزيء الضيف نحو الهيدروكسيلات الأولية لتجويف β -CD هو الأكثر ثباتاً. من ناحية أخرى ، بالنسبة لـ [7] CB ، حدث استبعاد جزيء الضيف لأنه ثبت على أطراف CB [7]. تم إجراء تحليلات NBO و QTAIM لفهم التفاعلات المختلفة من الدرجة الثانية بين المدار المشغول لنظام فرعي والمدار الشاغر لنظام فرعي آخر. أخيراً، تمت دراسة التحولات الكيميائية للرنين المغناطيسي النووي للبروتون (^1H RMN) للمجمعات باستخدام طريقة المدار الذري الثابت (GIAO) ومقارنتها بالقيم التجريبية.

الكلمات المفتاحية: بيتاسكلودكسترين، كيكيجيت [7] إيغيل، 8-أنيلينونافثالين-1-كبريتات (1,8-ANS)، نظرية الكثافة الوظيفية ، NBO ، QTAIM.

Liste des figures

| N° | Intitulé de la figure | Page |
|---------------------|--|------------|
| Chapitre I | | |
| I.1 | Intercalation du benzène dans le 1,4-cyclophane. | 05 |
| I.2 | Numérotation et conformation des unités D-glucopyranose en liaison α -(1-4). | 10 |
| I.3 | Structure des cyclodextrines (CDs) | 11 |
| I.4 | Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine. | 12 |
| I.5 | Différentes représentations de la structure CB[7]. | 16 |
| I.6 | Structure des cucurbituriles (de gauche à droite) (CB5), (CB6), (CB7), (CB8) et (CB10). | 17 |
| I.7 | Préparation générale du glycoluril. | 17 |
| I.8 | Procédé général de préparation du polymère de Behrend [61]. | 17 |
| I.9 | Synthèse d'homologues CB[n] par condensation de glycoluril (1) et du formaldéhyde dans des conditions acides. | 18 |
| I.10 | Dimensions des cucurbit[n]uriles. | 19 |
| I.11 | Représentation spatiale de la molécule 8-Anilino-naphtalène-1-sulfonate. | 21 |
| I.12 | Représentation de la formation d'un complexe d'inclusion CD/invitée (a) et CB/invitée. | 24 |
| I.13 | Représentation schématique des différents types des complexes d'inclusion de cyclodextrine | 25 |
| Chapitre II | | |
| II.1 | Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO | 50 |
| Chapitre III | | |
| III.1 | Structures géométriques de la β -CD (a), la (CB7) (c) et 1,8-ANS (b, d) optimisées par la méthode DFT | 67 |
| III.2 | Mode d'inclusion de 1,8-ANS dans les cavités de β -CD et CB[7] | 69 |
| III.3 | Profil des énergies d'interaction des complexes 1,8-ANS/ β -CD (a) et 1,8-ANS/CB[7] (b) à différentes positions Z (calculs PM3) | 71 |
| III.4 | Structures géométriques des complexes les plus stables obtenus à partir de B3LYP/6-31G(d) (a,b), M06-2X/6-31G(d) (a',b') et WB97X-D/6-31G(d) (a",b") calculées pour 1,8-ANS/ β -CD en phase aqueuse | 75 |
| III.4' | Structures géométriques des complexes les plus stables obtenus à partir de B3LYP/6-31G(d) (c,d), M06-2X/6-31G(d) (c',d') et WB97X-D/6-31G(d) (c",d") calculées pour 1,8-ANS/CB[7] en phase aqueuse | 76 |
| III.5 | Orbitales frontières HOMO et LUMO pour la forme libre de 1,8-ANS et la forme complexée dans la β -CD obtenue selon la méthode WB97X-D/6-31G(d) en phase aqueuse | 84 |
| III.5' | Orbitales frontières HOMO et LUMO pour la forme libre de 1,8-ANS et la forme complexée dans la CB[7] obtenue selon la méthode WB97X-D/6-31G(d) en phase aqueuse | 84 |
| III.6 | Spectre UV-Vis de 1,8-ANS dans les complexes d'inclusion 1,8-ANS/ β -CD calculé par la méthode TD-DFT à B3LYP/6-31G(d) (a, b) en phase aqueuse | 86 |
| III.6' | Spectre UV-Vis de 1,8-ANS dans les complexes d'inclusion 1,8-ANS/CB[7] calculé par la méthode TD-DFT à B3LYP/6-31G(d) (a', b') en phase aqueuse | 87 |
| III.7 | Structures géométriques des orientations du complexe 1,8-ANS/ β -CD dans l'eau optimisées par la méthode NBO , B3LYP/6-31G(d); (a, b), M062X/6-31G(d); (a', b') et WB97XD; (a", b"). Les lignes en pointillés représentent les liaisons hydrogènes intermoléculaires. | 94 |
| III.7' | Structures géométriques du complexe 1,8-ANS/CB[7] dans l'eau optimisées par la méthode NBO , B3LYP/6-31G(d); (c), M062X/6-31G(d); (c') et WB97XD; (c"). Les lignes en pointillés représentent les liaisons hydrogènes intermoléculaires. | 95 |
| III.8 | Graphes moléculaires QTAIM du complexe 1,8-ANS/ β -CD pour les deux orientations calculés par la méthode WB97X-D/6-31G(d). | 96 |
| III.8' | Graphes moléculaires QTAIM du complexe 1,8-ANS/CB[7] calculés par la méthode WB97X-D/6-31G(d). | 97 |
| III.9 | Déplacements chimiques expérimentaux [16] et théoriques calculés par l'approche GIAO , B3LYP/6-31G(d) des protons de 1,8-ANS avant et après complexation dans la cavité de la β -CD. | 99 |
| III.9' | Déplacements chimiques théoriques des protons de 1,8-ANS libre et ces complexes d'inclusion 1,8-ANS/CB[7] calculés par l'approche GIAO , B3LYP/6-31G(d). | 100 |

Liste des tableaux

| N° | Intitulé du tableau | Page |
|---------------------|---|------------|
| Chapitre I | | |
| I.1 | Propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines. | 13 |
| I.2 | Dimensions des cucurbit[n]uriles. | 20 |
| I.3 | Propriétés physiques des CB[n] | 20 |
| Chapitre III | | |
| III.1 | Différentes énergies des complexes 1,8-ANS/ β -CD et 1,8-ANS/CB[7] en phase gazeuse et aqueuse calculées par la méthode DFT | 73 |
| III.2 | Paramètres géométriques (longueurs de liaisons, angles valentiels et angles dièdres) du 1,8-ANS avant et après inclusion dans la β -CD calculés avec B3LYP/6-31G(d)// M06-2X/6-31G(d)//WB97X-D/6-31G(d) méthode | 77 |
| III.2' | Paramètres géométriques (longueurs de liaisons, angles valentiels et angles dièdres) du 1,8-ANS avant et après inclusion dans la CB[7] calculés avec B3LYP/6-31G(d)// M06-2X/6-31G(d)//WB97X-D/6-31G(d) méthode | 78 |
| III.3 | Les paramètres choisis pour la β -CD libre et les formes complexées ont été calculés à l'aide des méthodes B3LYP/6-31G(d) // M06-2X/6-31G(d) // WB97X-D/6-31G(d) | 79 |
| III.3' | Les paramètres choisis pour la CB[7] libre et les formes complexées ont été calculés à l'aide des méthodes B3LYP/6-31G(d) // M06-2X/6-31G(d) // WB97X-D/6-31G(d) | 79 |
| III.4 | Paramètres thermodynamiques, HOMO, LUMO, Δ (HOMO-LUMO), potentiel chimique (μ), électronégativité (χ), dureté (η) et électrophilicité (ω) du 1,8-ANS, β -CD et des complexes d'inclusion dans les phases gazeuse et aqueuse calculées par la méthode WB97X-D/6-31G(d) | 81 |
| III.4' | Paramètres thermodynamiques, HOMO, LUMO, Δ (HOMO-LUMO), potentiel chimique (μ), électronégativité (χ), dureté (η) et électrophilicité (ω) du 1,8-ANS, CB[7] et des complexes d'inclusion dans les phases gazeuse et aqueuse calculées par la méthode WB97X-D/6-31G(d) | 81 |
| III.5 | les transitions électroniques du complexe 1,8-ANS/ β -CD calculé par la méthode TD-DFT à B3LYP/6-31G(d) (a, b) en phase aqueuse dans l'orientation 1 et 2 respectivement | 85 |
| III.5' | les transitions électroniques du complexe 1,8-ANS/CB[7] calculé par la méthode TD-DFT à B3LYP/6-31G(d) (a', b') en phase aqueuse dans l'orientation 1 et 2 respectivement | 86 |
| III.6 | Variation des charges atomiques de Mulliken de 1,8-ANS avant et après inclusion dans la β -CD calculée par B3LYP/6-31G(d)// M06-2X/6-31G(d)// WB97X-D/6-31G(d) en phases gazeuse et aqueuse. | 89 |
| III.6' | Variation des charges atomiques de Mulliken de 1,8-ANS avant et après inclusion dans la CB[7] calculée par B3LYP/6-31G(d)// M06-2X/6-31G(d)// WB97X-D/6-31G(d) en phases gazeuse et aqueuse | 90 |
| III.7 | Energie de stabilisation $E^{(2)}$ (kcal / mol) des principales interactions donneur / accepteur calculées par l'approche NBO ; B3LYP/6-31G(d)// M06-2X/6-31G(d)// WB97X-D/6-31G(d) pour les deux orientations dans la β -CD | 93 |
| III.7' | Energie de stabilisation $E^{(2)}$ (kcal / mol) des principales interactions donneur / accepteur calculées par l'approche NBO ; B3LYP/6-31G(d)// M06-2X/6-31G(d)// WB97X-D/6-31G(d) pour les deux orientations dans la CB[7] | 95 |
| III.8 | Paramètres topologiques du complexe 1,8-ANS/ β -CD calculés par la théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM), WB97X-D/6-31G(d). | 96 |
| III.8' | Paramètres topologiques du complexe 1,8-ANS/CB[7] calculés par la théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM), WB97X-D/6-31G(d) | 97 |
| III.9 | Déplacements chimiques expérimentaux [16] et théoriques calculés par l'approche GIAO , B3LYP/6-31G(d) en (ppm) des protons de 1,8-ANS avant et après complexation dans la cavité de la β -CD | 99 |
| III.9' | Déplacements chimiques théoriques en (ppm) des protons de 1,8-ANS avant et après complexation dans la cavité de la CB[7], calculés par l'approche GIAO , B3LYP/6-31G(d) | 100 |

Liste des abréviations

- 1.8-ANS:** 8-Anilino-naphtalène-1-sulfonate
- α -CD :** Alpha-Cyclodextrine
- β -CD:** Beta-Cyclodextrine
- γ -CD:** Gamma- Cyclodextrine
- AM1:** Austin Model 1
- AE:** Affinité Electronique
- BO:** Born-Oppenheimer
- B3LYP:** Becke - 3 paramètres - Lee, Yang, Parr
- BP86:** Becke, Perdew 1986
- B88 :**Becke 1988
- CD:** Cyclodextrine
- CNDO:** Complete Neglect of Differential Overlap
- CPCM:** Cosmo- Polarizable Continuum Model
- DFT:** Density functional Theory (Théorie de la Fonctionnelle de la densité)
- GGA:** Generalized Gradient Approximation
- GIAO:** Gauge-Including Atomic Orbital
- GTO:** Gaussian Type Orbital
- HF:** Hartree Fock
- HOMO:** Highest Occupied Molecular Orbital
- LYP:** Lee, Yang et Parr
- LUMO:** Lowest Unoccupied Molecular Orbital
- INDO:** Intermediate Neglect of Differential Overlap
- LCAO:** Linear Combination of Atomic Orbital
- LDA:** Local Density Approximation
- M05-2X, M06-2X:** Minnesota Family of the hybrid functionals of Truhlar and Zhao
- MM:** Molecular Mechanics
- NBO:** Natural bond orbital
- NDDO:** Neglect of Diatomic Differential Overlap
- NDO:** Neglect of Differential Overlap
- MNDO:** Modified Neglect of Diatomic Overlap

PCM: Polarizable Continuum Model
P86: Perdew 1986
PM3: Parameterized Model number 3
PM6: Parameterized Model number 6
PI: Potentiel d'Ionisation
QM: Quantum Mechanics
RMN: Nuclear Magnetic Resonance
SCRF: Self-Consistent Reaction Field
SEM: Scanning Electron Microscopy
STO: Slater Type Orbital
SCF: Self Consistent Field
VWN : Vosko, Wilk et Nusair
VdW: Van der Waals
ZDO: Zero Differential Overlap
ZPE: Zero Point Energy

Préambule

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

Réf: Himri Safia, Lafifi Ismahan, Guendouzi Abdelkrim, Cheriet Mouna, Nouar Leila, Madi Fatiha: **Density Functional Theories study of the interactions between host β -Cyclodextrin and guest 8-Anilino-naphthalene-1-sulfonate: Molecular Structure, HOMO, LUMO, NBO, QTAIM and NMR analysis.** J Mol Liq, 2019, V(280): 218-229. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.01.019>

SOMMAIRE

| | |
|-------------------------------|------|
| <i>Résumé</i> | I |
| <i>Liste des figures</i> | IV |
| <i>Liste des tableaux</i> | V |
| <i>Liste des abréviations</i> | VI |
| <i>Préambule</i> | VIII |
| | |
| <i>Introduction générale</i> | 01 |

Partie 1 : Etat de l'art

CHAPITRE I: INTRODUCTION

| | |
|---|----|
| Reconnaissance moléculaire | 05 |
| I.1 La chimie supramoléculaire | 05 |
| I.1.1 Interactions Non-covalentes..... | 06 |
| I.1.1.1 Interactions électrostatiques..... | 06 |
| I.1.1.1.1 Les interactions ioniques..... | 06 |
| I.1.1.1.2 Interactions de Van der Waals..... | 06 |
| I.1.1.1.3 Les interactions cation/système π | 07 |
| I.1.1.1.4 Les interactions système π /système π | 07 |
| I.1.1.2 Liaison hydrogène..... | 08 |
| I.1.1.3 Interactions Hydrophobe..... | 08 |
| I.1.2 Chimie hôte-invité..... | 09 |
| I.2 Les Cyclodextrines | 10 |
| I.2.1 Structure. | 10 |
| I.2.2 Propriétés des Cyclodextrines..... | 12 |
| I.2.2.1 Solubilité..... | 12 |
| I.2.2.2 Toxicité..... | 14 |
| I.2.3 Domaines d'application des cyclodextrines..... | 15 |
| I.3 Les Cucurbituriles | 16 |
| I.3.1 Structure..... | 16 |
| I.3.2 Synthèse | 17 |
| I.3.3. Propriétés générales des cucurbituriles..... | 19 |
| I.3.3.1 Taille des cucurbituriles..... | 19 |
| I.3.3.2 Propriétés physico-chimiques..... | 20 |
| I.3.4 Applications des cucurbituriles..... | 20 |
| I.4 La molécule invitée 8-Anilidonaphthalene-1-sulfonate (1.8-ANS) | 21 |

| | |
|---|----|
| I.5 Les Complexes d'inclusion | 23 |
| I.5.1 Introduction..... | 23 |
| I.5.2 Phénomène d'inclusion..... | 23 |
| I.5.3 Structure et stœchiométrie du complexe d'inclusion..... | 24 |
| I.5.4 Conséquences de la complexation | 25 |
| Références bibliographiques | 27 |

CHAPITRE II: LES METHODES QUANTIQUES

| | |
|--|----|
| II.1 Introduction | 33 |
| II.2 Méthodes de mécanique quantiques | 34 |
| II.2.1 Généralités | 34 |
| II.2.1.1 Equation de Schrödinger | 34 |
| II.2.1.2 L'approximation de Born-Oppenheimer | 36 |
| II.2.1.3 L'approximation spin-orbitale..... | 37 |
| II.3 Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) | 38 |
| II.3.1 Premier théorèmes de Hohenberg et Kohn..... | 38 |
| II.3.2 Deuxième théorèmes de Kohn-Sham | 39 |
| II.3.3 Equation de Kohn-Sham et leur résolution..... | 40 |
| II.4 Approximations utilisées en DFT | 41 |
| II.4.1 Fonctionnelles d'échange-correlation..... | 41 |
| II.4.1.1 Approximation de la densité locale (LDA) | 41 |
| II.4.1.2 Introduction du terme de spin..... | 42 |
| II.4.1.3 Introduction d'un gradient à l'approximation locale | 42 |
| II.4.1.4 Fonctionnelle méta-GGA | 45 |
| II.4.1.5 Fonctionnelle hybrides | 46 |
| II.4.2 Bases d'orbitales atomiques..... | 48 |
| II.5 Méthodes semi-empiriques | 49 |
| II.6 Descripteurs globaux de réactivité dérivant de la DFT | 50 |
| II.6.1 Orbitales frontières HOMO-LUMO | 50 |
| II.6.2 Les descripteurs globaux (χ , μ , η , ω)..... | 51 |
| II.6.3 La méthode d'orbitale naturelle de liaison (NBO) | 52 |
| II.6.4 Analyse de populations de Mulliken..... | 53 |
| II.7 Théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT) | 55 |
| II.8 Orbitales atomiques invariantes de Jauge (GIAO) | 57 |
| II.9 Les méthodes de solvatation | 57 |

| | |
|---|----|
| II.9.1 La méthode du « continuum salvation »..... | 57 |
| II.9.1.1 L'approche SCRf (Self-Consistent Reaction Field) | 59 |
| II.9.1.2 La méthode PCM (Polarizable Continuum Model)..... | 60 |
| II.9.1.3 La méthode COSMO-PCM (CPCM)..... | 60 |
| Références bibliographiques | 62 |

Partie 2 : Etude Computationnelle

CHAPITRE III : CALCULS, RESULTATS ET DISCUSSIONS

| | |
|--|-----|
| III.1 Introduction | 66 |
| III.2 Méthodologie d'inclusion | 67 |
| III.3 Résultats et discussions | 70 |
| III.3.1 Energies..... | 70 |
| III.3.2 Paramètres géométriques..... | 77 |
| III.3.3 Propriétés thermodynamiques..... | 80 |
| III.3.4 Analyse des orbitales moléculaires frontières (FMO)... | 82 |
| III.3.5 Propriétés électroniques | 85 |
| III.3.6 Les charges atomiques de Mulliken..... | 88 |
| III.3.7 Orbitale naturelle de liaison NBO..... | 91 |
| III.3.8 Analyse QTAIM..... | 96 |
| III.3.9 Analyse RMN ¹ H | 98 |
| Références bibliographiques | 102 |
| Conclusion générale | 106 |

ANNEXE

| | |
|-------------------------------------|-----|
| Liste des publications | 107 |
|-------------------------------------|-----|

Introduction générale

La chimie supramoléculaire est la science qui étudie les interactions intermoléculaires non covalentes entre deux ou plusieurs molécules dans le but de créer une association ou une structure organisée [1].

Une définition bien adaptée à cette discipline a ainsi été donnée par Jean-Marie Lehn : la chimie supramoléculaire est alors définie comme « la chimie des assemblages de molécules et des liaisons intermoléculaires » ou « la chimie au-delà de la molécule individuelle ». Une grande partie des interactions gouvernant cette chimie peut être regroupées en deux grandes familles : les interactions de types hôte-invité et les interactions récepteur-substrat [1].

La cohésion de tels assemblages supramoléculaires, constitués de différentes entités (molécules, ions, substrats biologiques), est assurée par des liaisons non covalentes (liaisons hydrogène, forces de Van der Waals...) [1-4]. Les processus d'interaction et de reconnaissance moléculaire sont alors gouvernés par des forces dites faibles.

Depuis lors, la chimie supramoléculaire n'a cessé de se développer et de nombreux assemblages et/ou complexes ont été synthétisés. Les perspectives ouvertes par la chimie supramoléculaire sont immenses, aussi bien dans le domaine biomimétique qu'à l'interface avec la physique et la science des matériaux [1].

Communément l'hôte est une molécule de grande taille (enzymes, composés cycliques, ...) capable de stabiliser un invité (du simple cation monoatomique jusqu'à la protéine ou la chaîne d'un polymère).

Les assemblages supramoléculaires ainsi formés ont été judicieusement décrits par Donald Cram [5] comme « des complexes composés d'au minimum deux molécules ou ions s'arrangeant mutuellement dans une unique structure stabilisée par des forces intermoléculaires ».

Même si on note un développement spectaculaire dans les dernières décennies de cette chimie hôte-invité, les différentes idées conduisant à cette approche remontent à plus d'un siècle et sont basées sur trois concepts historiques.

- *Le premier est directement lié à la généralisation de la théorie de la chimie de coordination proposée par Alfred Werner en 1893 : les ions métalliques coordonnent de manière sélective des ligands à l'intérieur d'une sphère. Ainsi la sélectivité d'une liaison entre deux entités ne peut être obtenue que si ces deux entités sont soumises à une attraction où possède une affinité mutuelle.*
- *L'émergence du concept **clé-serrure**, développé par Emil Fisher en 1894 ^[6], pose les bases de la reconnaissance moléculaire : l'invité ne peut se lier à l'hôte que si leurs formes et leurs tailles respectives sont complémentaires.*
- *L'axiome posé par Paul Ehrlich en 1906 : aucune réaction ou interaction ne peut se produire entre deux molécules si elles ne sont pas liées entre elles de quelconque manière.*

Ces concepts pionniers furent, bien évidemment, affûtés au cours du siècle passé mais restent néanmoins la base sur laquelle repose la chimie supramoléculaire d'aujourd'hui. Néanmoins le concept clé-serrure a énormément évolué lors du développement de ce domaine avec l'introduction des notions de chélation, de solvatation et la perte de sens de la notion de forme d'une molécule lors de l'avènement de la chimie quantique.

En revanche, dans la chimie expérimentale beaucoup de phénomènes dans la complexation reste ambiguë et pour combler cette lacune, la chimie théorique permet de fournir des informations qui ne sont pas disponibles par l'expérience, donc elle joue le rôle complémentaire à celui de la chimie expérimentale.

Le but de cette thèse est d'étudier les complexes d'inclusion formés de 8-Anilino-naphtalène-1-sulfonate (1,8-ANS) avec les deux molécules cages la β -Cyclodextrine et la Cucurbit[7]uril dans les phases gazeuse et aqueuse. Cette étude est basée sur des méthodes de la chimie théorique à l'aide des logiciels afin de déterminer les géométries les plus stables, les structures électroniques, les interactions et les changements énergétiques accompagnant la complexation.

Cette thèse est structurée comme suit :

- *La première partie*, correspond à **l'état de l'art** qui est constituée de deux chapitres :

***Le premier chapitre** décrit les principes fondamentaux de la reconnaissance moléculaire, les interactions gouvernant la formation des complexes d'inclusion, Les molécules hôtes la β -cyclodextrine (β -CD), la Cucurbit[7]urile (CB7) et l'invité 1-Anilino-naphtalène-8-sulfonate (1,8-ANS).

***Le deuxième chapitre** est consacré à la description des méthodes quantiques et les approximations utilisées dans les calculs effectués dans notre travail pour déterminer les différentes propriétés des complexes d'inclusion.

- *La deuxième partie*, concerne les résultats et discussions.

***Dans le troisième chapitre**, nous présentons en détails la méthodologie suivie pour les différents calculs ainsi que les résultats et leurs discussions.

Enfin nous clôturons notre thèse par une **conclusion générale** et un **Annexe**.

Références bibliographiques

- [1] J.W. Steed, J.L. Atwood, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England, 2000.
- [2] J.M. Lehn, *Angew Chem Int, Ed Engl*, 1988, 27: 89-112.
- [3] J.M. Lehn, Weinheim VCH, New York, 1995.
- [4] H.J. Schneider, A. Yatsimirsky, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England, 2000.
- [5] D.J. Cram, *Angew. Chem. Int Ed Engl*, 1986, 25: 1039-1057.
- [6] E. Fisher, *Ber. Chem*, 1894, 27: 2985-2993.

Reconnaissance moléculaire

I.1 La chimie supramoléculaire

La chimie supramoléculaire [1] est une discipline qui repose sur les interactions intermoléculaires non covalentes, entre deux entités.

Les bases des concepts de cette chimie remontent à 1893 lorsque *Alfred Werner* proposa l'idée selon laquelle la sélectivité d'une liaison entre deux entités est possible uniquement lorsque celles-ci présentent une affinité mutuelle [2]. Ainsi, il généralisa le concept de la chimie de coordination sélective des métaux à des ligands à l'intérieur d'une sphère.

Un an plus tard, en 1894, émergea le concept de « *clef-serrure* » proposé par *Emil Fisher* [3]. Dans ce concept, l'invité s'associe à l'hôte lorsque leur forme et leur taille sont complémentaires.

Enfin, en 1906, *Paul Ehrlich* postula qu'une réaction ou qu'une interaction entre deux molécules peut avoir lieu que si elles sont liées entre elles [4]. Ces concepts furent par la suite affinés en particulier par l'introduction de nouvelles notions comme la coordination, la solvataion et la physique quantique. Il faut attendre 1955 pour que *Stetter et Roos* décrivent pour la première fois un complexe d'inclusion stable entre le 1,4-cyclophane et le benzène (**Figure I.1**) [5, 6].



Figure I.1: Intercalation du benzène dans le 1,4-cyclophane [5, 6].

L'année 1987 constitue une date phare de cette discipline, puisque trois pionniers de ce domaine, *C. J. Pedersen*, *J. M. Lehn* et *D. J. Cram* obtiennent le prix Nobel pour leurs contributions à la rationalisation des concepts de la chimie supramoléculaire à travers leurs travaux sur les éthers couronnes [7], les cryptates [8,9] et les sphérants [10]. Depuis, cette discipline n'a cessé de se développer jusqu'aux frontières de la biologie et de la physique.

I.1.1 Interactions Non-covalentes

Les liaisons faibles ou non covalentes constituent la « *boîte à outils* » de la chimie supramoléculaire [1]. Elles sont le plus souvent basées sur des interactions de nature électrostatique. On peut citer à ce titre les interactions ioniques, les interactions π - π (entre systèmes aromatiques), les interactions de Van der Waals (entre un dipôle permanent et un dipôle induit), les liaisons hydrogène et les interactions hydrophobes.

I.1.1.1 Interactions électrostatiques

I.1.1.1.1 Les interactions ioniques

Les interactions ioniques jouent un rôle primordial aussi bien dans les systèmes supramoléculaires synthétiques que dans de nombreux processus biologiques [1, 8, 9]. Les interactions entre molécules portant ces charges électriques sont régies par la loi de Coulomb. Elles se présentent sous des formes variables (paire d'ions, dipôle/dipôle, ion/dipôle, dipôle/quadripôle, ...).

I.1.1.1.2 Interactions de Van der Waals

Les interactions entre molécules neutres se forment à partir d'interactions électrostatiques entre dipôles permanents, instantanés ou induits. Ces forces sont responsables d'interactions multiples entre atomes voisins non liés et sont appelées communément force de Van der Waals. On englobe sous le nom de liaison de Van der Waals trois types d'interactions: les effets de Keesom, d'induction de Debye et de dispersion de London [11].

- **Effet de Keesom** (interactions dipôle/dipôle)

Lorsque, dans une molécule neutre, les barycentres des charges positives et des charges négatives ne coïncident pas, on dit que la molécule est polaire et qu'elle possède un moment de dipôle électrique dirigé de la charge négative vers la charge positive. Deux molécules polaires de moments dipolaires non nuls peuvent trouver des positions favorables pour maximiser l'attraction entre elles.

- **Effet d'induction de Debye** (interactions dipôle/dipôle induit)

Une molécule polaire de moment permanent induit une déformation du nuage électronique des molécules apolaires voisines sous l'effet de son champ électrique E . Cette déformation du nuage électronique est caractérisée par la polarisabilité de la molécule qui augmente avec le nombre d'électrons de la molécule. Cette molécule apolaire acquiert ainsi un moment dipolaire induit. Ce dipôle induit interagit avec le dipôle permanent de la première molécule et les deux molécules s'attirent.

- **Effet de dispersion de London** (interactions dipôle induit/dipôle induit)

Dans le cas des molécules apolaires, le mouvement des électrons de la molécule peut créer un moment de dipôle instantané qui peut polariser les molécules adjacentes et produire un moment de dipôle induit. Ces deux dipôles instantanés varient très rapidement au cours du temps et peuvent interagir ensemble. Les forces de London sont très faibles, cependant le grand nombre de contacts inter-atomiques dans les systèmes supramoléculaires fait que les forces de London jouent un rôle important dans la détermination de leurs conformations.

Les interactions de Van der Waals sont faibles (de l'ordre de quelques kJ/mol) mais peuvent stabiliser significativement les structures des complexes supramoléculaires.

I.1.1.1.3 Les interactions cation/système π

Les interactions cation/système π sont principalement de nature électrostatique et se produisent couramment entre un cation et le système π d'une structure aromatique [1-4]. Néanmoins des études plus récentes ont montré que d'autres types d'interactions (dipôle induit, dispersion, transfert de charge) ont également leur rôle dans la mise en place de telles structures mais leur contrepartie énergétique reste négligeable dans la plupart des cas [12].

I.1.1.1.4 Les interactions système π /système π

Les interactions entre systèmes π sont courantes dans les systèmes aromatiques et se produisent souvent entre un cycle aromatique pauvre en électrons et un cycle plus riche. Ce type d'interaction est de nature électrostatique et se présente généralement selon deux

types de configuration, « face-to-face » et « edge-to-face ». Les interactions « face-to-face » sont ainsi responsables de l'arrangement en structure cristalline d'une large variété de cycles aromatiques dont l'exemple le plus courant est l'arrangement des molécules de benzène. Les interactions « edge-to-face » ont quant à elle une énergie plus faible et sont le résultat d'interactions entre un atome d'hydrogène chargé positivement et le système π chargé négativement de systèmes aromatiques.

I.1.1.2 Liaison hydrogène

L'origine de la liaison hydrogène est essentiellement électrostatique et de type dipôle permanent/dipôle induit [13]. L'énergie totale d'une liaison hydrogène est en fait décomposée en plusieurs contributions de nature différente: électrostatique, polarisation, transfert de charge, dispersion,...[14] mais est dominée par sa contribution électrostatique à longue distance.

Ainsi, un atome d'hydrogène porté par un atome fortement électronégatif va porter une fraction de charge positive qui polarisera fortement une autre molécule possédant un doublet non liant. L'interaction forte entre le dipôle permanent et le dipôle induit entraînera leur alignement et une grande proximité des atomes considérés par rapport aux interactions typiques de Van der Waals. La liaison hydrogène est donc fortement dirigée et d'énergie supérieure aux liaisons de Van der Waals.

I.1.1.3 Interactions Hydrophobe

Les effets hydrophobes sont également à prendre en considération [15]. Souvent considérés comme une force, les effets hydrophobes sont en fait la manifestation de l'exclusion des grosses molécules ou particules des solvants polaires (souvent l'eau). Ces effets ont un rôle très important dans la complexation de molécules organiques par des hôtes macrocycliques dans l'eau.

I.1.2 Chimie hôte-invité

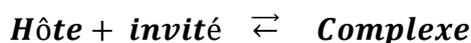
Un domaine de la chimie supramoléculaire qui a connu un développement des plus spectaculaires concerne la reconnaissance d'un invité par un hôte.

De manière générale, l'hôte est une macromolécule (enzyme) ou un composé macrocyclique apte à stabiliser un invité de petite taille (typiquement un cation monoatomique), une molécule ou encore une macromolécule. Les assemblages supramoléculaires sont ainsi « des complexes composés d'au minimum deux molécules ou ions s'arrangeant mutuellement dans une unique structure stabilisée par des forces intermoléculaires » d'après *Daniel Cram* [16].

La capacité de ces « cages » à encapsuler d'autres molécules trouve des applications dans de nombreux domaines, comme par exemple en pharmacologie (vectorisation de médicaments), en agriculture/agroalimentaire (encapsulation de pesticides, conservateurs) ou encore dans les nanotechnologies.

L'association entre des molécules hôtes et invitées repose donc sur des liaisons de faible énergie, et résulte généralement de la combinaison des interactions non covalentes multiples et simultanées entre plusieurs sites de ces molécules.

Sur le plan thermodynamique, la cinétique de cette association est définie par une constante d'équilibre (K_{eq}) caractérisant l'équilibre de complexation entre les différentes espèces (le complexe formé et les molécules libres) dans le système. Elle est déterminée à partir des constantes de formation (K_f) et de dissociation (K_d) du complexe :



$$K_{eq} = \frac{K_f}{K_d} \quad (I.1)$$

Le rôle du solvant est crucial dans le processus de complexation, puisqu'il peut limiter ou favoriser la stabilité du système. Ainsi, un récepteur présentant une bonne affinité pour un substrat dans un solvant donné, peut ne pas complexer ce même invité dans un autre solvant. Aussi, une bonne compréhension de ces systèmes hôte-invité nécessite de considérer à la fois les composantes enthalpiques et entropiques des interactions entre les deux entités mais aussi les contributions du solvant.

Parmi les matrices hôtes naturelles et synthétiques existantes à l'instar des calixarènes et des fullerènes, les cyclodextrines et les cucurbituriles qui possèdent l'aptitude à encapsuler à l'intérieur de leurs cavités de nombreuses molécules invitées [17].

I.2 Les Cyclodextrines

Bien qu'il existe une variété importante de molécules présentant les propriétés « pièges moléculaires » telles que les molécules minérales (zéolithes, kaolinites, ...) et organiques (éthers-couronnes, cyclophanes, ...), les cyclodextrines et les cucurbituriles ont connu ces dernières années des applications importantes dans différents domaines.

Les propriétés d'auto-association des cyclodextrines et des cucurbituriles ont été mises à profit pour solubiliser, stabiliser et augmenter la biodisponibilité de plusieurs molécules à visée thérapeutiques [18].

I.2.1 Structure

Les cyclodextrines sont des malto-oligosaccharides cycliques [19], ces molécules 'hôtes' naturelles, sont obtenues à partir de l'action enzymatique de la cyclodextrine glucosyl transférase (CGTase) sur l'amidon [20]. Les trois cyclodextrines les plus courantes se composent de 6, 7 et 8 unités α -D-glucopyranose (**Figure I.2**) en conformation chaise, reliées entre elles par des liaisons α -(1-4). Elles sont dénommées respectivement α -, β - et γ -cyclodextrines [21].

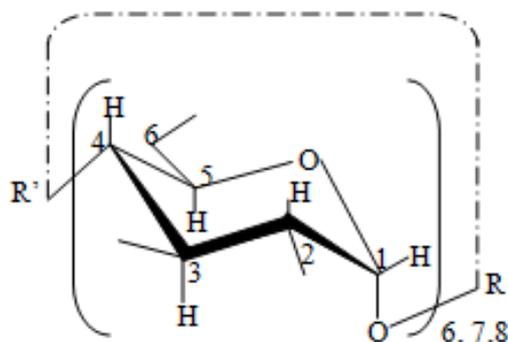


Figure I.2: Numération et conformation des unités D-glucopyranose en liaison α -(1-4).

Les cyclodextrines ont une structure en tronc de cône, délimitant une cavité en leur centre, présente un environnement carboné apolaire (hydrophobe) avec un squelette carboné et oxygène en liaison éther, tandis que l'extérieur est polaire (hydrophile) présente de nombreux groupements hydroxyles, conduisant à une bonne solubilité en milieu aqueux (**Figure I.3**) [22].

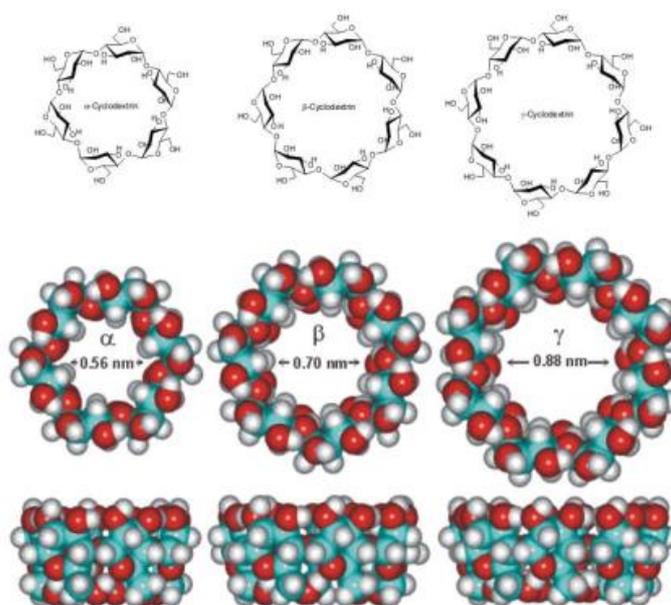


Figure I.3: Structure des cyclodextrines (CDs).

Cette structure cyclique se présente donc avec une cavité hydrophobe, où tous les groupements hydroxyles (OH) sont localisés à l'extérieur : des groupements (OH) dit primaires et des groupements (OH) dit secondaires [23]. Ces groupements secondaires sont situés autour de l'entrée la plus large de la cavité et on parle souvent de « face secondaire ». Les groupements hydroxyles primaires, qui sont quand a eux localisés autour de l'autre ouverture « face primaire », est rendue plus étroite par leur libre rotation. Ces nombreux groupements hydroxyle procurent à l'extérieure des CDs un caractère hydrophile (**Figure I.4**) [24].

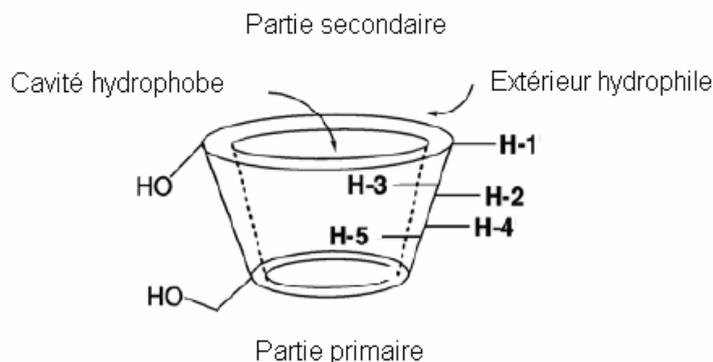


Figure I.4: Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine.

Le positionnement de ses groupements hydroxyles qui rend les cavités des cyclodextrines : l'une hydrophobe (face secondaire) et l'autre hydrophile (face primaire) [25], sont de deux types : des hydrogènes du type (H-3) et (H-5) à l'intérieur [26, 27], et des hydrogènes du type (H-2) et (H-4) à l'extérieur [28]. L'identification de ces hydrogènes revêt une importance capitale, du fait qu'ils peuvent par leurs études, expliquer de nombreux phénomènes qui régissent certains mécanismes d'inclusion [29]. La figure suivante montre la numérotation communément employées dans la chimie des cyclodextrines [23-28].

I.2.2 Propriétés des cyclodextrines

I.2.2.1 Solubilité

La position des groupements hydroxyles ainsi que la forme en cône rendent les cyclodextrines amphiphile avec deux zones de polarité distinctes. L'extérieure de la CD favorise ainsi la solubilisation dans les solvants très polaires. En revanche, l'intérieur de la cavité où se trouvent uniquement les oxygènes intérglucosidiques, est moins polaire et plus hydrophobe. La formation de complexe suppose donc une bonne adéquation entre la taille de la molécule hôte et celle de la cyclodextrine. L'intérieur de la cavité apporte un micro-environnement lipophile dans lequel peuvent se placer des molécules non polaires. Ces molécules hôtes sont en équilibre dynamique entre leur état libre et complexé. La résultante de cette complexation est la solubilisation de molécules hydrophobes très insolubles dans la phase aqueuse. Ainsi les cyclodextrines sont capables de complexer en milieu aqueux et solubiliser les composés hydrophobes [30].

Dans le **Tableau I.1** qui suit, nous donnons les principales propriétés physico-chimiques des cyclodextrines trouvées dans la littérature.

Tableau I.1: Propriétés physico-chimiques des principales cyclodextrines.

| Propriétés | α -CD | β -CD | γ -CD | Références |
|--|---|---|---|------------|
| Nombre de D- glucoses | 6 | 7 | 8 | - |
| Formule brute (anhydre) | C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀ | C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅ | C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀ | - |
| Masse atomique (anhydre) | 972.85 | 1134.99 | 1297.14 | - |
| Longueur de la cavité A ⁰ | 7.9 ±0.1 | 7.9 ±0.1 | 7.9 ±0.1 | [31] |
| Diamètre de la cavité A ⁰ | 4.7-5.3 | 6.0-6.6 | 7.5-8.4 | [31] |
| Diamètre extérieur A ⁰ | 14.6±0.4 | 15.4±0.4 | 17.5±0.4 | [31] |
| Volume de la cavité (A ⁰) ³ | 174 | 262 | 427 | [31] |
| pKa, 25 ⁰ C | 12.33 | 12.20 | 12.08 | [31] |
| ΔH^0 (ionisation) Kcal.mol ⁻¹ | 8.36 | 9.98 | 11.22 | [32,33] |
| ΔS^0 (ionisation) cal.mol ⁻¹ .k ⁻¹ | -28.3 | -22.4 | -17.6 | [32,33] |
| ΔH^0 (solution) Kcal.mol ⁻¹ | 7.67 | 8.31 | 7.73 | [34] |
| ΔS^0 (solution) cal.mol ⁻¹ .k ⁻¹ | 13.8 | 11.7 | 14.7 | [34] |
| Solubilité (eau, 25 ⁰ C) mol.l ⁻¹ | 0.1211 | 0.0163 | 0.168 | [35] |
| Solubilité (eau, 25 ⁰ C)g/l | 145 | 18.5 | 232 | [35] |

Le caractère amphiphile des cyclodextrines leur confèrent la possibilité de former des complexes supramoléculaires en solution aqueuse avec une molécule invitée. Il existe dans la littérature de nombreux exemples de complexes d'inclusion avec divers arrangements structuraux tels que des stœchiométries host-guest **1:1** [36,37], **2:1** [38-40], **1:2** [41] et **2:2** [42].

Toutes les valeurs du **Tableau I.1** montrent une évolution régulière pour les séries α -CD, β -CD et γ -CD. Le pKa, les enthalpies et les entropies d'ionisation et les valeurs structurales concordent dans cette progression. Néanmoins, le comportement de la solubilité est très différent. Les CD s'avèrent être moins solubles que sous forme d'oligosaccharides acycliques et la β -CD est une anomalie parmi les trois CD. Les termes thermodynamiques en solution montrent que la solubilité relativement faible de la β -CD est associée à un ΔH^0 et un ΔS^0 moins favorable.

Colman et al [43] attribuent la faible solubilité de la β -CD ayant une symétrie d'axe 7, à l'agrégation de β -CD entre elles due aux interactions défavorables de liaisons hydrogènes avec l'eau. Ceci ne peut pas expliquer la haute solubilité de la γ -CD contenant 9 unités de

glucose [44]. Szejtli [45] propose que les liaisons hydrogènes intramoléculaires des hydroxyles de la β -CD (plus rigide) soient responsables de sa faible solubilité. L' α -CD et la γ -CD plus flexibles et ayant une, deux ou trois unités de glucose inclinées [46], ne contiennent pas cette ceinture continue de liaisons hydrogènes des hydroxyles secondaires (O₂ et O₃). Elles favorisent donc les liaisons hydrogènes avec le solvant, augmentant ainsi leur solubilité aqueuse. Pour la β -CD, l'alkylation des hydroxyles augmente considérablement la solubilité, et ce phénomène, à priori étonnant, fait l'objet d'une recherche fondamentale importante depuis plus d'une décennie [47]. En effet, on substitua les hydrogènes des groupements hydroxyles de la β -CD par des groupements hydrophobes méthoxy ainsi que des groupements éthoxy, on remarqua que la solubilité de la β -cyclodextrine augmente de façon vertigineuse [48].

En outre, les complexes d'inclusion de la β -CD avec des molécules invitées, présentent la particularité d'avoir eux aussi une très faible solubilité en milieux aqueux [49], ce qui est un avantage. Ajoutez à cela, que les cyclodextrines qui sont chimiquement stables en milieu aqueux, peuvent être dégradées par la présence d'acide fort dans le milieu [50].

Cependant, elles présentent une plus grande résistance comparée à celle des dextrines linaires. On remarque aussi, que cette dégradation diminue avec la décroissance de la taille des cavités de ces dextrines [51]. A cet effet, la β -CD est la plus utilisée dans les mécanismes d'inclusion. Son habilité à former des complexes, a été largement prouvée, et cela par de nombreuses études effectuées [52-54].

Notons enfin que les CDs sont biodégradables, ce qui, ajouté au fait qu'elles sont produites à partir d'une ressources renouvelables, constitue une autre caractéristique encourageant leurs utilisation.

I.2.2.3 Toxicité

Les cyclodextrines ont longtemps été accusées de provoquer des irritations lors de leur application cutanée [55], ceci étant lié directement à leur capacité à inclure les différents constituants des membranes biologiques. Ceci a été vite écarté car toutes les études de toxicité qui on suivit, ont démontré que l'administration orale de cyclodextrines est non- toxique, ceci étant dû à la très faible absorption gastro-intestinale (0,1 à 3%). Le caractère hémolytique des

cyclodextrines est très bien connu mais n'apparaît en fait qu'à de forte concentration: en effet à faible concentration (5 m mol pour l' α -CD et 10 m mol pour la β -CD) les cyclodextrines protègent les globules rouges contre l'hémolyse osmotique, qui est induite par la chaleur, alors qu'à forte concentration elles provoquent l'hémolyse en complexant et relarguant le cholestérol des membranes cellulaires [56-58]. Cette action hémolytique est faible avec la γ -CD mais plus forte avec la α -CD et la β -CD. Cette propriété conditionne les effets des CD par voie intraveineuse ou intramusculaire.

I.2.3 Domaines d'Application des Cyclodextrines

Grâce à leur très faible toxicité [47], le champ d'utilisation des cyclodextrines comme molécules hôtes (ou molécules cages) est très large. De nombreuses applications, qui utilisent en général la capacité complexante des CD avec un grand nombre de molécules invitées, se sont développées. Ceci est dû à leurs différentes propriétés, et plus particulièrement celles caractérisant les β -Cyclodextrines, qui les rendent très largement employées dans différents domaines tels que :

- Agro-alimentaire et Alimentaire
- Pharmacologie
- Environnementale
- Cosmétologie
- Analyse Chimique
- Polymérisation
- Catalyse

I.3 Les cucurbituriles

I.3.1 Structure

Les cucurbituriles sont des oligomères synthétiques constitués de n ($n = 5-8, 10, 14$) unités glycoluril ($= C_4H_2N_2O_4 =$) reliés entre eux par des ponts méthylène ($-CH_2-$), elles ont été baptisés ainsi par analogie de forme avec la citrouille, fruit de la famille des cucurbitacées (**Figure I.5**). Deux abréviations couramment utilisées sont $CB[n]$, ou (CBn) .

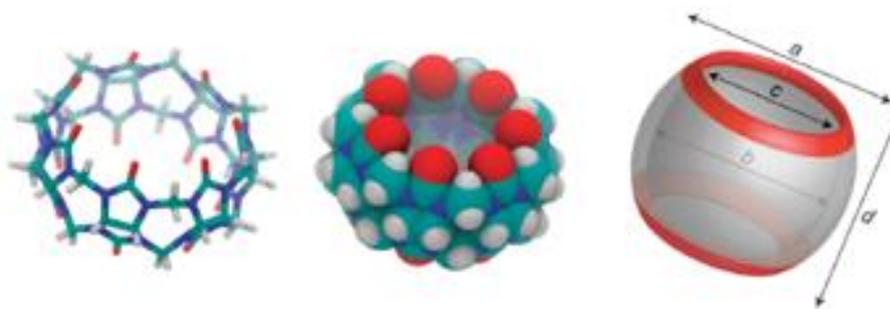


Figure I.5: Différentes représentations de la structure $CB[7]$.

Les cucurbituriles possèdent une cavité hydrophobe et deux portails identiques constitués par des groupements carbonyle qui leur confèrent des propriétés intéressantes : la cavité hydrophobe peut en effet être un site d'inclusion pour des composés apolaires, alors que les groupements carbonyle polaires des fonctions urée peuvent être engagés dans des liaisons de Van der Waals et des liaisons hydrogène [59].

La structure unique et les propriétés de reconnaissance font les cucurbituriles des candidats de choix pour le développement de récepteurs et la construction d'édifices moléculaires et d'architectures supramoléculaires.

Contrairement aux cyclodextrines qui ont été largement explorées au siècle dernier, l'utilisation des cucurbiturils en chimie supramoléculaire n'a débuté que dans les années 1990, grâce aux travaux pionniers des équipes de *Mock*, *Buschmann* et *Kim*. L'intérêt pour ces composés s'est accru dans les années 2000 avec la préparation de nouveaux analogues de taille différente tels que les $CB[5]$, $CB[6]$, $CB[7]$, $CB[8]$ et $CB[10]$ (**Figure I.6**). La synthèse d'analogues de cucurbiturils différemment substitués a également été développée.

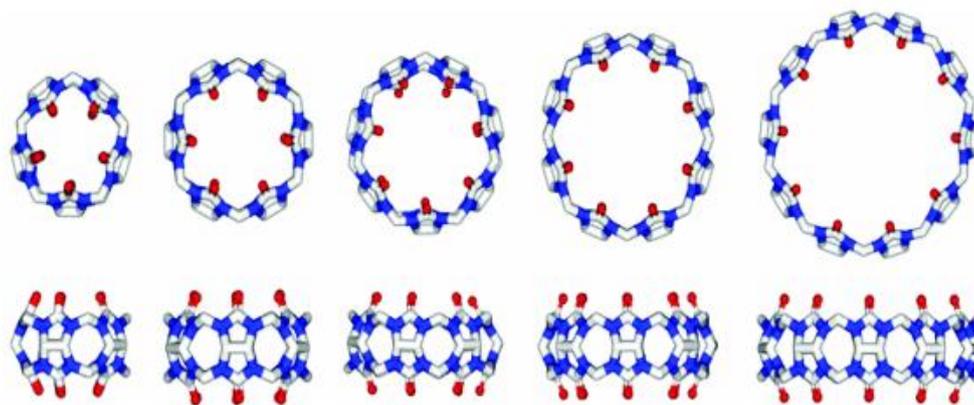


Figure I.6: Structure des cucurbituriles (de gauche à droite) CB[5], CB[6], CB[7], CB[8] et CB[10]

I.3.2. Synthèse

Les cucurbituriles sont des oligomères cycliques constitués d'unités glycoluril. Le glycoluril (1) est un bicyclic préparé avec un rendement de 80 %, en une étape par une réaction de condensation d'1 équivalent de glyoxal (3) et de 2 équivalents d'urée (4) en milieu acide à 85°C (**Figure. I.7**) [60].

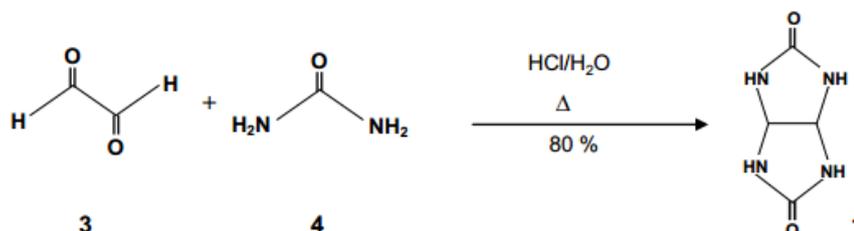


Figure I.7: Préparation générale du glycoluril (1).

En 1905, Behrend [61] décrit que la condensation du glycoluril (1) en présence d'un excès de formaldéhyde en milieu acide génère un polymère après une série de précipitations (**Figure I.8**).

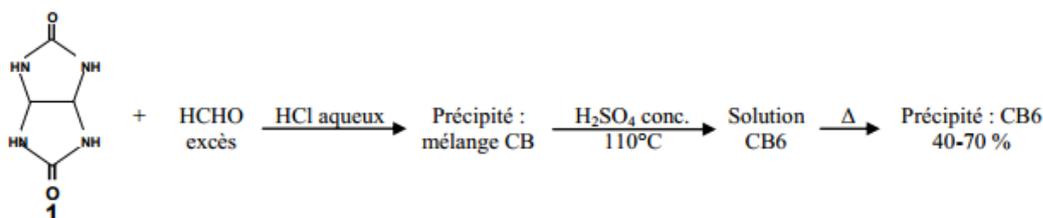


Figure I.8: Procédé général de préparation du polymère de Behrend [61].

La structure de ce précipité cristallin appelé polymère de "Behrend" n'a pas été déterminée à l'époque. Les auteurs ont montré que ce produit de formule brute $C_{10}H_{11}N_7O_4 \cdot 2H_2O$, et très probablement de nature polymérique, est à la fois très stable et capable de former des complexes avec des composés tels que le permanganate de potassium ($KMnO_4$), le nitrate d'argent ($AgNO_3$), l'hydrate acide d'hexachloroplatine (H_2PtCl_6), le tetrachloroaurate de sodium ($NaAuCl_4$) et des colorants tels que le rouge de congo et le bleu de méthylène.

Il a fallu attendre plus de 75 ans pour que l'équipe de Mock rapporte en 1981 la caractérisation complète de ce polymère [61]. Un complexe de cette molécule a pu être cristallisé en présence de $CaSO_4$ dans une solution d'acide sulfurique, et il a été analysé par diffraction des rayons X. Cette technique a permis d'identifier sa structure comme étant un hexamère cyclique de diméthanoglycoluril, dont la cavité interne et les portails ont des tailles respectives de 5,5 Å et 4 Å.

Quelques années plus tard, des analogues structuraux de taille différente du CB[6], appelés CB[5], CB[7], CB[8] et CB[10] ont pu être identifiés lors de la réaction de formation du CB[6] [62]. Ils présentent 5, 7, 8 et 10 motifs glycolurils, et sont obtenus respectivement avec un rendement de 10 %, 20 %, 10 % et 2 %.

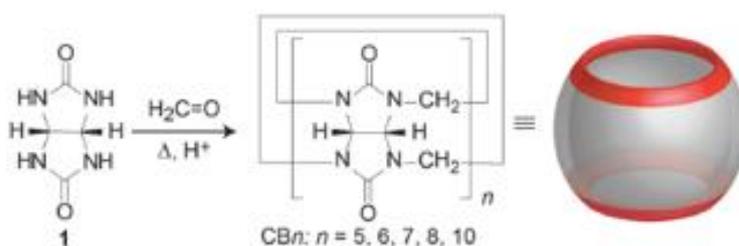


Figure I.9 : Synthèse d'homologues CB[n] par condensation de glycolurile (1)

et du formaldéhyde dans des conditions acides.

L'équipe de Day a également rapporté en 2001 la synthèse sélective du CB[6] et de ses différents analogues en fonction du solvant utilisé, de la quantité d'acide et de la température [62].

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 [63].

En 2013, la structure du plus grand CB[n] la CB[14] a été rapportée avec 14 unités de glycolurile normales reliées par 28 ponts méthylène [63].

I.3.3. Propriétés générales des cucurbituriles

I.3.3.1. Taille des cucurbituriles

Les différents cucurbituriles CB[5] à CB[10] présentent une hauteur commune de 9,1 Å, mais leur largeur équatoriale (diamètre de la cavité interne) varie de façon évidente avec la taille de la couronne. Les diamètres internes et ceux des portails augmentent d'environ 1,5 Å en passant à l'homologue supérieur. Les portails d'accès à la cavité hydrophobe sont plus étroits de 2 Å par rapport à la cavité elle-même, ce qui confère un caractère constrictif à la couronne et qui produit une réelle barrière stérique pour l'association et la dissociation d'éléments dans la couronne [64]. A titre de comparaison, la taille de la cavité des CB[6], CB[7] et CB[8] est semblable à celle des α -, β - et γ -cyclodextrines [65]. La **Figure I.10** et le **Tableau I.2** résument les dimensions des cucurbituriles.

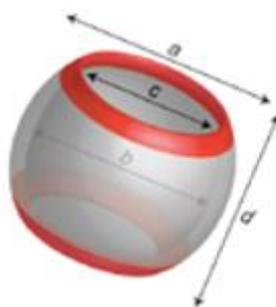


Figure I.10 : Dimensions des cucurbituriles.

Tableau I .2 : Dimensions des cucurbit[n]uriles.

| | a (Å) | b (Å) | c (Å) | d (Å) |
|--------|---------|-----------|-------|-------|
| (CB5) | 13,1 | 4.4 | 2.4 | 9.1 |
| (CB6) | 14,4 | 5.8 | 3.9 | 9.1 |
| (CB7) | 16 | 7.3 | 5.4 | 9.1 |
| (CB8) | 17,5 | 8.8 | 6.9 | 9.1 |
| (CB10) | 18,7-21 | 10.7-12.6 | 9-11 | 9.1 |

I.3.3.2. Propriétés physico-chimiques

La faible solubilité des cucurbituriles limite leur utilisation. En effet, le CB[6] et le CB[8] sont pratiquement insolubles dans l'eau ($< 10^{-5}$ M) alors que le CB[5] et le CB[7] sont ($2,3 \cdot 10^{-2}$ M), ce qui est comparable à la solubilité des α -cyclodextrines qui est de $1,6 \cdot 10^{-2}$ M). Tous les cucurbituriles sont solubles dans des solutions aqueuses qui contiennent des ions métalliques alcalins. En effet, les ions Na^+ par exemple, en se liant au niveau des portails constitués par les groupements carbonyles des fonctions urée, permettent de solubiliser ces composés dans des solutions alcalines.

Par ailleurs, les CB[5] à CB[7] ont une stabilité thermique très élevée : le chauffage jusqu'à 370°C n'a montré aucune dégradation [65]. À l'inverse, les CB[8] et CB[10] se dégradent, à haute température, en analogues plus petits CB[5] à CB[7].

Tableau I .3: Propriétés physiques des CB[n]

| | M (g.mol ⁻¹) | Volume de la cavité (Å ³) | Solubilité dans l'eau (mM) |
|--------|--------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| (CB5) | 830 | 82 | 20-30 |
| (CB6) | 996 | 164 | 0.018 |
| (CB7) | 1163 | 279 | 20-30 |
| (CB8) | 1329 | 479 | <0,01 |
| (CB10) | 1661 | 870 | - |

I .3.4 Applications des cucurbituriles

Les propriétés de reconnaissance et de complexation des cucurbituriles les ont amenés à être utilisés dans un certain nombre d'applications chimiques et biologiques. Quelques exemples sont rapportés à titre non exhaustif.

- Pharmacologie
- catalyse

I.4 La molécule invitée 8-Anilidonaphtalène-1-sulfonate (1.8-ANS)

Les anilidonaphtalènes sulfonates (ANS) sont des sondes fluorescentes très utiles à cause de l'extrême sensibilité de leurs propriétés d'émission en fonction de la polarité de leur environnement locale [66–73]. Ainsi, ils sont très fluorescents dans un environnement apolaire, mais faiblement fluorescents dans un environnement polaire. Pour cette raison, les ANS ont trouvés une application répandue comme sondes de polarité dans divers systèmes hétérogènes, y compris protéines [74-76], micelles [77-79], microsphères polystyrènes [80] et complexes d'inclusion hôte-invité de cyclodextrine et cucurbiturile [81–99].

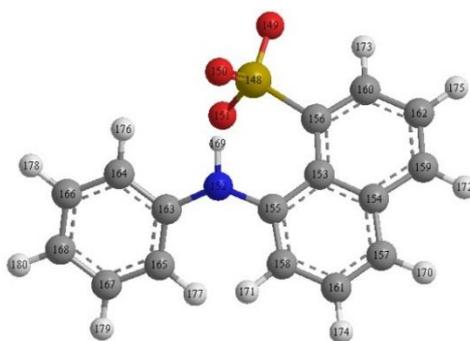


Figure I.11: Représentation spatiale de la molécule 8-Anilidonaphtalène-1-sulfonate.

Le 1.8-ANS (**Figure I.11**) est le membre principal de cette classe, il a été utilisé pendant de nombreuses années en biochimie pour localiser et suivre des protéines. C'est l'un des indicateurs fluorescents le plus utilisé pour déterminer l'hydrophobicité des zones de fixation des protéines et pour détecter les modifications conformationnelles des protéines lors de leur fixation [100]. Il a aussi été utilisé pour étudier les membranes biologiques [101], les structures des protéines [102] et leurs sites d'attaches [103].

Ainsi, la fluorescence d'hydrophobe ANS a été identifiée et caractérisée [104]. Il est anionique et non fluorescent dans l'eau. Il montre une relation inverse entre sa réaction de fluorescence et la présence de charge dans le solvant. En effet, un accroissement de son rendement quantique de fluorescence est le résultat du changement de polarité à proximité de

la molécule d'ANS. Une forte fluorescence a été mise en relation avec l'attache de l'indicateur à un site hydrophobe, non polaire [105].

Il a été utilisé pour doser les surfactants [106, 107]. Il se présente sous forme d'une poudre jaune. L'émission d'onde "**d'excitation**" sur la molécule lui permet, dans certaines conditions, de passer par plusieurs états excités menant à l'émission de longueur d'ondes "**d'émission**" détectables [108]. L'ANS a la particularité d'être détectable très facilement par spectroscopie de fluorescence, mais uniquement lorsqu'il est en milieu hydrophobe [109]. Il est donc détectable lorsqu'il est inclus dans une cavité ou bien greffé à sa périphérie. Les longueurs d'ondes d'excitation et d'émission ont été étudiées et sont maintenant bien connues 370 et 490 nm.

Dans les études biochimiques, l'ANS est un indicateur fluorescent qui interagit avec les groupes cationiques des protéines et forme un microenvironnement hydrophobe permettant aux cycles aromatiques de réagir en spectroscopie de fluorescence [110]. L'ANS est amphipatique, et la partie non polaire de la molécule s'adsorbe de préférence dans la région non polaire des macromolécules. La partie de l'ANS lié à l'eau ne participe pas à la réaction de fluorescence, le signal observé provient donc directement de la zone d'intérêt hydrophobe [109]. En chimie, cette zone est le site d'attache de l'indicateur avec la macromolécule, dans notre étude cette zone est l'intérieur des cavités de la β -Cyclodextrine et la Cucurbit[7]urile.

Peu de renseignements ont pu être trouvés dans la littérature concernant le mécanisme exact modifiant le rendement de fluorescence selon les conditions de milieu (polaires, ou non polaires).

Cependant, comme d'autres traceurs fluorescents (par exemple la fluorescéine), il semblerait que la polarité du milieu induise des changements dans les orbitales atomiques de certains atomes de la molécule, modifiant ainsi la manière dont la molécule libère l'énergie absorbée lors de l'excitation. Le rendement de fluorescence de la molécule est alors diminué [111] et la longueur d'ondes d'émission change.

Lorsque l'ANS est dans un milieu polaire, les photons émis sont alors moins énergétiques et ne correspondent plus avec la longueur d'onde d'émission en milieu non

polaire [112]. En effet, le rendement quantique de fluorescence de l'ANS est bien plus bas dans un milieu polaire que dans un milieu non polaire. En pratique, cela signifie que l'ANS dissipera son énergie emmagasiné de manière différente, s'il est en milieu hydrophile. Cela se traduit par l'émission de longueur d'ondes moins énergétiques, allant plus vers le rouge. À la longueur d'onde d'émission recherchée (370 nm), on ne percevra donc quasi-aucune fluorescence, si l'ANS se situe en milieu polaire.

I.5 Les complexes d'inclusion

I.5.1 Introduction

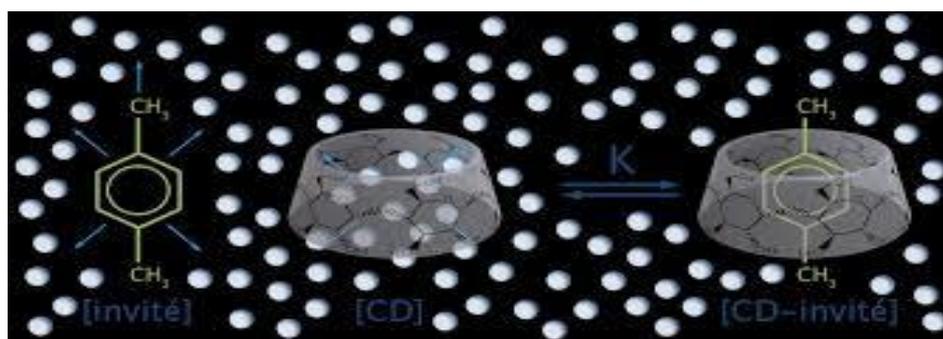
Un complexe d'inclusion est une association moléculaire entre une ou plusieurs molécules dont l'une est l'hôte (le récepteur) et l'autre l'invitée (le substrat).

La molécule « invitée » est alors encapsulée de façon totale ou partielle, le récepteur jouant le rôle de molécule « hôte ». Les liens entre la molécule hôte et la molécule invitée sont des interactions faibles, ce qui permet une dissociation aisée et douce. La β -CD et la CB[7] font l'objet de cette thèse, sont des molécules dites « cages » car elles comportent au sein de leur structure, une cavité hydrophobe (**Figure I.12**) qui leur permet d'emprisonner ou d'encapsuler d'autres molécules [113].

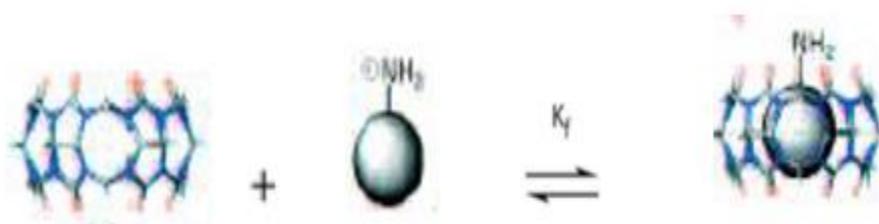
I.5.2 Phénomène d'inclusion

Le principe d'inclusion d'un invité dans les cavités de la β -CD et/ou de la CB[7] est basé sur le gain énergétique réalisé par le système hôte-invité lors du processus. En effet, en solution aqueuse, la cavité légèrement apolaire de la cyclodextrine est occupée par des molécules d'eau qui engendrent des interactions énergétiques défavorables de type polaire/apolaire [114].

Du point de vue thermodynamique, ces molécules d'eau pourront donc être facilement substituées par une « molécule invitée » appropriée, moins polaire que l'eau [115], donc leurs exclusions de la cavité hydrophobe s'accompagne d'une diminution de l'enthalpie ($\Delta H < 0$) [116], qui est énergétiquement favorable d'une part et augmentation de l'entropie ($\Delta S > 0$) d'autre part.



(a)



(b)

Figure I.12: Représentation de la formation d'un complexe d'inclusion CD/invitée (a) et CB/invitée.

I.5.3 Structure et stœchiométrie du complexe d'inclusion

Les CDs et/ou CBn peuvent ainsi inclure partiellement ou en totalité un composé invité, ce qui donne alors lieu à la formation de complexes comportant éventuellement plusieurs molécules de CDs et/ou CBn ou de molécules invitées [117]. Pour chaque molécule invitée, la stœchiométrie, la stabilité, et la structure du complexe peuvent dépendre du type de la molécule hôte. De plus, un facteur important qui régularise la complémentarité est la taille de sa cavité.

La **Figure I.13** résume nombreux exemples de complexes CD/invité, avec divers arrangements structuraux [118].

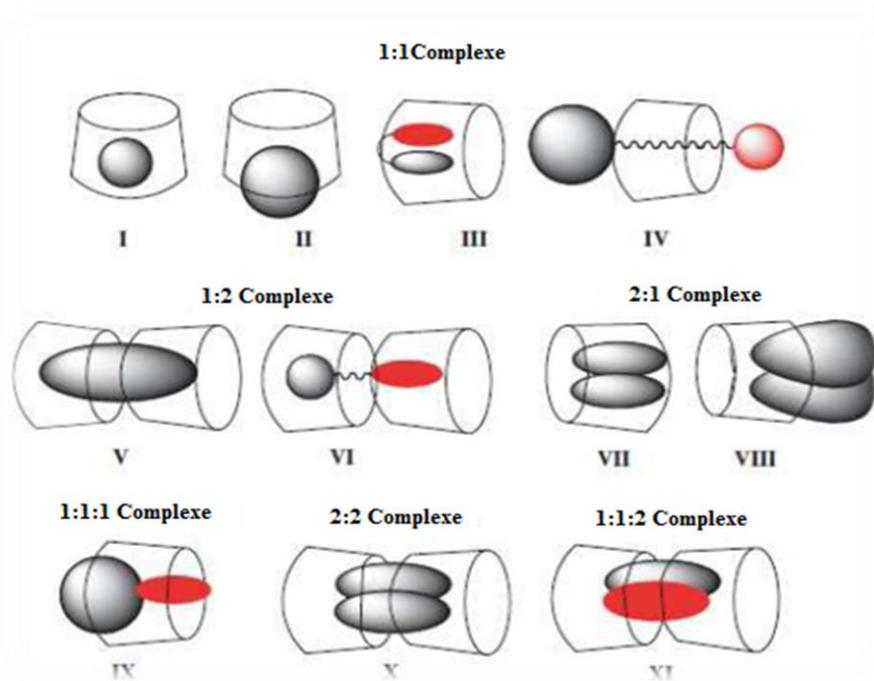


Figure I.13: Représentation schématique des différents types du complexe d'inclusion de cyclodextrine.

Les complexes d'inclusion les plus fréquents sont de type 1:1. C'est-à-dire qu'à une molécule de cyclodextrine correspond une molécule invitée incluse entièrement ou partiellement [119]. Si une molécule est trop volumineuse pour s'infiltrer entièrement au sein de la cavité, son autre extrémité, laissée libre, peut à son tour être encapsulée par une autre molécule de cyclodextrine. Dans ce cas, on aboutit à la formation d'un complexe de type 2:1 [120]. Il existe aussi des complexes de type 1:1:1, 1:1:2, 2:2, 3:1, et 3:2.

Il est également possible que ce soit une même molécule de cyclodextrine qui interagisse avec plusieurs molécules pour former des complexes 1:2 ou 1:3.

I.5.4 Conséquences de la complexation

La formation d'un complexe d'inclusion entre une molécule hôte et une molécule invitée confère à ce complexe des propriétés physico-chimiques et biologiques différentes de celles de la molécule hôte et de la molécule incluse prises séparément [121]:

1. Modification de la solubilité dans l'eau ;
2. Modification de la fluorescence
3. Modification des propriétés spectrales ;

4. Modification de la réactivité chimique due à la molécule;
5. Diminution de la diffusion et de la volatilité (dans le cas de substances volatiles) ;
6. Modification des propriétés chirales ;
7. Modification des propriétés biologiques (par exemple, le caractère hémolytique)

L'exploitation des capacités d'inclusion et la biocompatibilité des molécules hôtes ont entraîné un accroissement du nombre et de la diversité des applications scientifiques et industrielles.

Références bibliographiques

- [1] J. W. Steed and J. L. Atwood, Wiley VCH Weinheim, 2009.
- [2] A. Werner, Zeitschrift Fur Anorganische Und Allgemeine Chemie, 1893, 3: 267-330.
- [3] E. Fischer, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, 1894, 27: 2985-2993.
- [4] P. Ehrlich, Wiley New York, 1906.
- [5] C. J. Brown and A. C. Farthing, Nature, 1949, 164: 915-916.
- [6] H. Stetter and E. E. Roos, Chem Berich, 1955, 88: 1390-1395.
- [7] C. J. Pedersen, J Am Chem Soc, 1967, 89: 7017-7036.
- [8] B. Dietrich, J. M. Lehn and J. P. Sauvage, Tetrahed Lett, 1969, 34: 2885-2888.
- [9] B. Dietrich, J. M. Lehn and J. P. Sauvage, Tetrahed Lett, 1969, 34: 2889-2892.
- [10] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson and G. M. Lein, J Am Chem Soc, 1979, 101: 6752-6754.
- [11] A. Bondi, J Phys Chem, 1964, 68: 441-451.
- [12] J.C. Ma, D.A. Dougherty, Chem Rev, 1997, 97: 1303-1324.
- [13] T. Steiner, Angew. Chem, 2002, 114: 50-80.
- [14] B.T. Holland, L. Abrams, A. Stein, J Am Chem Soc, 1999, 121: 4308-4309
- [15] D. B. Smithrud, E. M. Sanford, I. Chao, S. B. Ferguson, D. R. Carcanague, J. D. Evanseck, K. N. Houk, F. Diederich, Pure & Appl Chem, 1990, 62: 2227-2236.
- [16] D. J. Cram, Angew Chem Inter Ed in Engl, 1986, 25: 1039-1057.
- [17] S. Bivaud, Thèse de Doctorat, universite d'Angers, 2012.
- [18] O. Bekers, E.V. Ujtendaal, J.H. Beijnen, A. Bult, W. J. Underberg, , Drug Dev. Ind. Pharm, 1991, 14, 1503.
- [19] L. Stominska, A. Szostek, A. Grzeskowiak, Carbohydrate Polymers, 2002, 50: 423- 428.
- [20] S. Makedonopoulou, I.M. Mavridis. Carbohydr Res, 2001, 335: 213-220.
- [21] A. Harada, Cyclodextrin-based molecular machines, Acc Chem.Res, 2001, 34: 456.

- [22] J. Szejtli, 1986, 38, 388.
- [23] J. Szejtli, Chem. Rev, 1998, 98: 1743-1753.
- [24] T. Loftsson, M. Masson, Int J Pharma, 2001, 225: 15 -30.
- [25] K. A. Connors, Chem. Rev, 1997, 97: 1325.
- [26] A. C. S. Lino, Y. Takahata, C. Jaime, J of Mol Struct (Theochem), 2002, 594: 207- 213.
- [27] K. Matsuoka, H.Takahashi, Y. Saito, D. Terunuma, H. Kuzuhara, Carbohyd Polym, 2002, 47: 373 – 376.
- [28] H. Dodziuk, J Mol Struct, 2002, 641: 33 – 45.
- [29] A. Abdel –Shafi, Spectrochim Acta, 2001, A57: 1819-1828.
- [30] V.B. Luzhkov, C. A. Venanzi, J Phys Chem, 1995, 99 : 2312.
- [31] V.B. Luzhkov, C. A. Venanzi, J Phys Chem, 1995, 99 : 2312.
- [32] R.Gelb, L.schwartz, J.Bradshaw, D.Laufer, Bioorg Chem, 1980, 9: 299.
- [33] R.Gelb, L.schwartz, J.Bradshaw, D.Laufer, Bioorg Chem, 1982, 11: 274.
- [34] M.Jozwiakowski, A. Connors, Carbohydr Res, 1985, 143: 51.
- [35] F. Giordano, C. Novak, J. R. Moyano, Thermochem Acta, 2001, 380: 123 – 151.
- [36] R.Van Etten, J. Sebastian, G. Glowes, M. Bender, J Am Chem Soc, 1967, 89: 3242
- [37] I. Tabushi, K. Yamamura, K. Fujita, H. Kawakubo, J Am Chem Soc, 1979, 101: 1019.
- [38] F. Cramer, W. Saenger, H. Spatz, J Am Chem Soc, 1967, 89: 14.
- [39] H. Kondo, H. Nakatani, K. Hiromi, J Biochem, 1976, 79: 393.
- [40] A. Ueno, H. Yoshimura, R. Saka, J Am Chem Soc, 1979, 101: 2779.
- [41] J. Atwood, L. Barbour, C. Raston, Angew chem Int, Ed, 1998, 37: 981.
- [42] S.Hamai. Recent Res. Devel, Photochem Photobiol, 199, 3: 1.
- [43] A.Coleman, I. Nicoliss, N. Dalbiez, J Incl Phenom Mol Chem, 1992, 13: 139.
- [44] J. Thoma, L. Stewart, New York Academie, 1965, 1: 209.
- [45] J. Szejtli, Kluwer Dordrecht, 1988.
- [46] K. Lipkowitz, J Org Chem, 1991, 56: 6357.

- [47] K. Uekama, *Pharm Int*, 1995, 6: 61.
- [48] T. Loftsson, M. Masson, *Int J Pharma*, 2001, 225: 15-30.
- [49] K. Matsuoka and Al, *Carbohydrate Polymers*, 2002, 47: 373 – 376.
- [50] F. Hirayama, M. Yamamoto, K. Uekama, *J Pharm Sci*, 1992, 81, 913-916.
- [51] T. Irie, K. Uekama, *J Pharm Sci*, 1997, 80: 424 –427.
- [52] R. Kobetic and Al, *Tetrahedron Letter*, 2001, 42: 6077 – 6082.
- [53] X.P. Wang, C. De Jing-Hao, L. De Wen-Hua, Y. Zhang, *Talanta*, 2001, 54: 805 –810.
- [54] S. Beltran, JP. Bakai, HH. Hooper, HW. Blanch, Prausnitz, *Macromolecules*, 1991, 24: 549.
- [55] T. Loftsson, S. Byskov Vogensen, M. E. Brewster, F. Konráðsdóttir, *J Pharm Sci*, 2007, 96: 2532-2546.
- [56] T. Loftsson, *Pharm Technol, Europe*, 1999, 11 (10): 20-32.
- [57] T. Loftsson, *Pharm Technol, Europe*, 1999, 23 (12): 40-50.
- [58] T. Loftsson, *Cyclodextrin News*, 2001, 15: 23-24.
- [59] W.A. Freeman, W. L. Mock, N.Y. Shih, *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 7367-7368
- [60] F.B. Slezak, H. Bluestone, T.A. Magee, J. H. Wotiz, *J Org Chem*, 1962, 27: 2181-2183
- [61] R. Behrend, E. Meyer, F. Rusche, *Justus Liebigs Ann, Chem*, 1905, 339: 1-37
- [62] A.I. Day, A. P. Arnold, R.J. Blanch, B. Snushall, *J Org Chem*, 2001, 66: 8094-8100
- [63] X.J. Cheng, L.L. Liang, K. Chen, N. N. Ji, X. Xiao, J.X. Zhang, Y.Q. Zhang, S.-
- [64] C. Marquez, R. Hudgins, R. Nau, *Chem*, 2004, 126: 5806-5816
- [65] J. Szejtli, *Pure Appl Chem*, 2004, 76: 1825-1845
- [66] S. K. Chakrabarti and W. R. Ware, *J Chem Phys*, 1971, 55: 5494.
- [67] E. M. Kosower, H. Dodiuk, K. Tanizawa, M. Ottolenghi and N. Orback, *J Am Chem Soc*, 1975, 97: 2167.
- [68] R.P. De Toma, J. H. Easter and L. Brand, *J Am Chem Soc*, 1976, 98: 5001.
- [69] E. M. Kosower, H. Dodiuk and H. Kanety, *J Am Chem Soc*, 1978, 100: 4179.
- [70] G. W. Robinson, R. J. Robbins, G. R. Fleming, J. M. Morris, A. E. W. Knight, and R. J.

- S. Morrison, *J Am Chem Soc*, 1978, 100: 7145.
- [71] T.W. Ebbesen and C. A. Ghiron, *J Phys Chem*, 1989, 93: 7139.
- [72] A. Upadhyay, A.T. Bhatt and D.D. Pant, *J Photo chem Photo boil A, Chem*, 1995, 89: 201.
- [73] G.L. Mendz, R.J. Vandenberg and S.B. Easterbrook-Smith: *Mag, Res Chem*, 1990, 28: 104.
- [74] L. Stryer, *J Mo Biol*, 1965, 13: 482.
- [75] V.N. Uversky, S.S. Winter and G. Löber, *Biophys Chem*, 1996, 60:79.
- [76] N. Poklar, J. Lah, M. Salobir, P. Maček and G. Vesnaver, *Biochemistry*, 1997, 36: 14345.
- [77] M. Wong, J.K. Thomas and M. Grätzel, *J Am Chem Soc*, 1976, 98: 2391.
- [78] K. Tamura and N. Nii, *J Phys Chem*, 1989, 93: 4825.
- [79] E. Bismuto, I. Sirangelo and G. Irace, *Biophys Chem*, 1992, 44: 83.
- [80] U. Pfeifer-Fukumura, H. Misawa, H. Fukumura and H. Masuhara, *Chem Lett*, 1994: 1589.
- [81] F. Cramer, W. Saenger and H.Ch. Spatz, *J Am Chem Soc*, 1967, 89: 14.
- [82] I. Tabushi, K. Shimokawa, N. Shimizu, H. Shirakata and K. Fujita, *J Am Chem Soc*, 1976, 98: 7855.
- [83] J. Franke, T. Merz, H. W. Losensky, W. M. Müller, U. Werner and F. Vögtle, *J Incl Phen Mol Rec Chem*, 1985, 3: 471.
- [84] G.C. Catena and F.V. Bright, *Anal Chem*, 1989, 61: 905.
- [85] J.W. Park and H.J. Song, *J Phys Chem*, 1989, 93:6454.
- [86] F.V. Bright, G.C. Catena and J. Huang, *J Am Chem Soc*, 1990, 112: 1343.
- [87] H. J. Schneider, T. Blatter and A. Simova, *J Am Chem Soc*, 1991, 113: 1996.
- [88] J. Nishijo and N. Mayumi, *J Pharm Sci*, 1991, 80: 58.
- [89] J. Nishijo, M. Yasuda and M. Nagai, *Chem Pharm Bull*, 1991, 39: 5.
- [90] H.J.E. M. Reeuwijk, H. Irth, U.R. Tjaden, F.W.H. M. Merkus and J. van der Greef, *J Chromatogr*, 1993, 614: 95.
- [91] J. Nishijo, M. Yasuda, M. Nagai and M. Sugiura, *Bull Chem Soc Jpn*, 1992, 65: 2869.
- [92] N. Ito, N. Yoshida and K. Ichikawa, *J Chem Soc Perkin Trans*, 1996, 2: 965.

- [93] B.D. Wagner and P.J. Mac Donald, *J Photochem Photobiol, Chem*, 1998, A 114: 151.
- [94] H.J. Buschmann and T.J. Wolff, *J Photochem Photobiol, Chem*, 1999, A 121: 99.
- [95] J. Huang and F.V. Bright, *J Phys Chem*, 1990, 94: 8457.
- [96] A. Nakamura, K. Saitoh and F. Toda, *Chem Phys Lett*, 1991, 187: 110.
- [97] J. Huang, G.C. Catena and F.V. Bright, *Appl Spectrosc*, 1992, 46: 606.
- [98] S.G. Penn, R.W. Chiu and C.A. Monnig, *J Chromato*, 1994, A 680: 233.
- [99] I.K. Chun and M.H. Lee, *J Korlan PharmSci*, 1989, 19: 71.
- [100] K. Shinoda, B. Tamamushi, T. Nakagawa, & T. Isemura, Academic Press, New York, NY 1963.
- [101] L.S. Bakas & E.A. Disalvo, 1991, 1065 (2): 114-120.
- [102] D.L. Gibbons & P.M. Horowitz, *J Biological Chem*, 1995, 270 (13): 7335-7340
- [103] O.K. Gasymov, A.R. Abduragimov & B.J. Glasgow, *Photochem Photobiology*, 2007, 83 (6): 1405-1414.
- [104] K.S. Birdi, H.N. Singh & S.U. Dalsager, *J Phys Chem*, 1979, 83 (21): 2733-2737.
- [105] J. Vaillier & D. Vaillier, *Clinic Exper Immuno*, 1977, 30: 283-288.
- [106] C.A. Lucy & J.S.W. Tsang, *Talanta*, 2000, 50: 1283-1289.
- [107] S.A. Moore & R.M. Palepu, *Molecul Phys*, 2006, 104 (20 -21): 3155-3159.
- [108] J. Wong & C.A. Angell, *Glas struct spectro*, Marcel Dekker, New York, NY, 1976.
- [109] J.R. Lackowicz, Plenum Press, New York, NY, 1983.
- [110] D. Schonbrunn, S. Eschenburg, K. Luger, W. Kabsch & N. Amrhein, *Proceedings National Acad Scien*, 2000, 97: 6345-6349.
- [111] K. Tanaka, T. Miura, N. Umezawa, Y. Urano, K. Kikuchi, T. Higuchi, T. Nagano, *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 2530-2536.
- [112] L. Stryer, *Science*, 1968, 162 (3853): 526-533.
- [113] I. Tabushi, K. Yamamura, K. Fujita, H. Kawakubo, *J Am Chem Soc*, 1979, 101: 1019-1026.
- [114] S. Muñoz-Botella, B. del Castillo, M.A. Martyn, *Ars Pharm*, 1995, 36: 187.

- [115] R. Yang, J-B. Chen, X-Y. Dai, R. Huang, C-F. Xiao, Z-Y. Gao, B. Yang, L-J. Yang, S-J. Yan, H-B. Zhang, C. Qing, *J Lin Carb Polymers*, 2012, 89: 89.
- [116] J. Szejtli, *Chem Rev*, 1998, 98:1743-1753.
- [117] W. An, H. Zhang, L. Sun, A. Hao, J. Hao, F. Xin, *Carbohydrate Research*, 2010, 345: 914.
- [118] A. Douhal, *Photochem Photophys photobio*, Elsevier, 2006: 5.
- [119] M. Kodaka, *J Phys Chem*, 1998, A 102: 8101.
- [120] M. Kikuchi, Y. Uemura, F. Hirayama, M. Otagiri, K. Uekama, *J Incl Phenom*, 1984, 2: 623.
- [121] D. Kois, U.H. Brinker, *J Am Chem Soc*, 1998, 45: 4314-4319.

II.1 Introduction

La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. De ce fait, elle implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique *ab-initio* ou semi-empirique,...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. Aussi en association à une représentation infographique des stéréochimies permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées [1].

Le comportement des molécules peut être simulé de façon statique ou dynamique. Cette simulation inclut notamment le comportement et la flexibilité des molécules en solution, les mécanismes réactionnels et interactions mises en jeu dans la catalyse enzymatique, la reconnaissance ou la complexation, la prédiction de propriétés et de fonctionnalités à partir d'analogies de structure [1].

Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories [1]:

- Les méthodes quantiques.
- La mécanique moléculaire.
- La dynamique moléculaire.

La stabilité de la structure tridimensionnelle d'une molécule est déterminée par les interactions intramoléculaires et les interactions avec le milieu extérieur. La recherche des conformations stables d'une molécule consiste à déterminer les minima de l'énergie globale d'interaction. Cette énergie peut être calculée par des **méthodes quantiques** généralement longues et onéreuses.

II.2 Méthodes de mécanique quantiques

II.2.1 Généralités

II.2.1.1 Equation de Schrödinger

La mécanique quantique est le prolongement de la théorie des quanta, issue des travaux de *Planck*, de leur interprétation par *Einstein* et de leur application à la théorie atomique par *Bohr* et *Sommerfeld*. Elle explique la quantification de certaines grandeurs (énergie, moment cinétique) et fait émerger le principe d'exclusion de *Pauli*. La nouvelle conception des particules qui découle de la dualité onde-corpuscule, explicitée dans les travaux de *De Broglie* (1923) conduit à la mécanique ondulatoire.

Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique [2].

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrits par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [3]. Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de *Schrödinger* qui s'écrit pour les états stationnaires [4].

$$\mathcal{H}\psi = E \psi \quad (II.1)$$

Où:

ψ : Fonction d'onde du système.

\mathcal{H} : Opérateur Hamiltonien

E : Énergie totale du système. L'Hamiltonien \mathcal{H} associé à un système à plusieurs particules en interaction (N noyaux et n électrons) est défini par la somme de cinq termes d'énergie cinétique et potentielle (électrostatique).

Soit :

$$\mathcal{H} = T_e + T_N + V_{eN} + V_{ee} + V_{NN} \quad (II.2)$$

Où

$$T_e = - \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 \quad \text{Energie cinétique des } n \text{ électrons}$$

$$T_N = - \sum_{A=1}^N \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 \quad \text{Energie cinétique des } N \text{ noyaux}$$

$$V_{eN} = - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{iA}} \quad \text{Energie d'attraction noyaux- électrons}$$

$$V_{ee} = + \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad \text{Energie de répulsion électrons-électrons}$$

$$V_{NN} = + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad \text{Energie de répulsion noyaux- noyaux}$$

M_A est la masse du noyau, r_{iA} est la distance entre l'électron i et le noyau A , R_{AB} est la distance entre les noyaux de l'atome A et de l'atome B dont les charges nucléaires sont respectivement Z_A et Z_B , ∇_i^2 est le Laplacien du $i^{\text{ème}}$ électron défini de la manière suivante :

$$\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial X^2} + \frac{\partial^2}{\partial Y^2} + \frac{\partial^2}{\partial Z^2} \quad (II.3)$$

Ainsi l'énergie du système peut être déterminée par intégration de l'équation de Schrödinger :

$$E = \frac{\int \psi^* \mathcal{H} \psi}{\int \psi^* \psi} \quad (II.4)$$

La résolution **exacte** de cette équation n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes mono-électroniques. Pour les systèmes polyélectroniques, on fait appel aux méthodes d'approximation, pour la résolution approchée de l'équation de Schrödinger.

II.2.1.2 L'approximation Born-Oppenheimer

C'est la première et la plus fondamentale des approximations utilisées dans toutes les méthodes de mécanique quantique (MQ). Elle consiste à négliger le couplage entre les mouvements des noyaux et ceux des électrons. Ainsi, l'énergie cinétique des noyaux sera considéré comme négligeable par rapport à celle des électrons (un noyau est en effet 1836 fois plus lourd qu'un électron) et par conséquent l'énergie potentielle répulsive entre les noyaux est considérée comme constante pour une géométrie donnée (les noyaux sont figées) [5]. Une telle approximation équivaut à supposer que la fonction d'onde totale d'une molécule s'exprime sous forme d'un produit des fonctions électroniques Ψ (électrons) et nucléaire Ψ (noyaux) :

$$\Psi_{Tot} = \Psi_{(electrons)} \Psi_{(noyaux)} \quad (II.5)$$

$$E_{Tot} = E_{(electrons)} + E_{(noyaux)} \quad (II.6)$$

Cela revient à étudier les mouvements des électrons dans un champ de noyaux fixes; et l'équation (1) devient :

$$\mathcal{H}_{el} \Psi_{el}(r, R) = E_{eff}(R) \Psi_{el}(r, R) \quad (II.7)$$

$\Psi(r, R)$: La fonction d'onde électronique qui dépend des coordonnées des électrons r aussi bien que des coordonnées des noyaux R .

(R) : L'énergie effective qui dépend des coordonnées des noyaux R .

\mathcal{H}_{el} . l'hamiltonien électronique pour une molécule contenant n électrons, ayant une masse m_e , et N noyaux avec les indices i et α respectivement comme indices de sommation sur tous les électrons et noyaux.

En introduisant les unités atomiques, l'hamiltonien électronique \mathcal{H}_{el} peut être décrit d'une manière plus simple :

$$\mathcal{H}_{ele} = - \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^n \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} \quad (II.8)$$

II.2.1.3 L'approximation spin-orbitale :

L'hamiltonien électronique fait intervenir la répulsion électronique entre électrons. Ce terme empêche la séparation de la fonction d'onde à n électrons en n fonctions monoélectroniques et des approximations supplémentaires sont donc nécessaires sur la fonction d'onde multiélectronique.

Cette approximation suggère d'écrire la fonction d'onde multiélectronique comme un produit de n orbitales spatiales à un électron (Φ) (produit Hartree).

$$\Psi_{ele} = \phi_1(1) \cdot \phi_2(2) \cdot \phi_3(3) \cdot \dots \cdot \phi_n(r_n) \quad (II.9)$$

De cette manière l'équation de Schrödinger à n électrons peut se séparer en n équations monoélectroniques et l'énergie électronique totale du système est alors égale à la somme des énergies orbitales.

$$E = \sum_{i=1}^n \mathcal{E}_i \quad (II.10)$$

Cette approximation est valable lorsque les interactions entre électrons sont supposées nulles (hypothèse des particules indépendantes).

La fonction d'onde développée dans l'équation (II.9) n'a cependant pas de terme décrivant le spin, car celui-ci est absent dans l'expression de l'hamiltonien électronique. Donc, pour décrire complètement la distribution des électrons, la coordonnée de spin s doit être introduite, celle-ci prendra les valeurs $+\frac{1}{2}$ ou $-\frac{1}{2}$.

Le spin est une propriété intrinsèque de l'électron de nature purement quantique, et n'a donc pas d'équivalent en mécanique classique. La fonction d'onde de spin pour le spin aligné le long de l'axe (+) Z est $\alpha(s)$ et celle pour le spin aligné le long de l'axe (-) Z est $\beta(s)$.

Dans le cadre de l'approximation orbitale, un électron est représenté par une fonction d'onde spin-orbitale $\Phi(r)$, produit d'une fonction d'onde spatiale $\chi(r)$ et d'une fonction d'onde de spin $\sigma(s)$.

$$\phi(r, s) = \chi(r) \sigma(s) \quad (II.11)$$

Avec $(s) = (s)(s)$ et r représente les coordonnées d'espace.

La fonction d'onde ainsi obtenu (éq II.11) ne satisfait plus le principe d'exclusion de Pauli, car elle ne prend pas en compte l'indiscernabilité des électrons; cette fonction doit changer de signe lors de la permutation des coordonnées (spatiales r et de spin s) de deux électrons quelconques. Le problème est alors résolu en écrivant la fonction d'onde comme un déterminant de Slater [6]:

$$\Psi_{\text{Determinant}} = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \cdots & \phi_n(1) \\ \phi_1(2) & \phi_2(2) & \cdots & \phi_n(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(n) & \phi_2(n) & \cdots & \phi_n(n) \end{vmatrix} \quad (\text{II. 12})$$

Le facteur de normalisation pour la fonction est $\frac{1}{\sqrt{n!}}$, n étant le nombre d'électrons.

Les méthodes de mécanique quantique peuvent être divisées en quatre groupes principaux.

II.3 Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

Dans le formalisme de la théorie de la fonctionnelle de la densité on exprime l'énergie en fonction de la densité électronique. Les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent L.H. Thomas (1927), E. Fermi (1927, 1928) et P.A. Dirac (1930) sur le modèle du gaz d'électrons non interagissant. Le but des méthodes DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de donner une relation entre la densité électronique et l'énergie [7]. La DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de *Hohenberg et Kohn* en 1964 [8], qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique. Les deux théorèmes montrent l'existence d'une fonctionnelle de la densité qui permet de calculer l'énergie de l'état fondamental d'un système.

II.3.1 Premier théorème de Hohenberg et Kohn :

Le formalisme de la DFT est basé sur le théorème de Hohenberg et Kohn [9]. L'hamiltonien d'un système de n électrons en interaction se déplaçant dans un potentiel extérieur fixe $V_{ext}(r)$ est donné par :

$$\mathcal{H}_{ele} = T + V_{ee} + v_{ext} \quad (\text{II. 13})$$

T et V_{ee} sont respectivement les termes d'énergie cinétique et d'interaction électrons-électrons.

Le premier théorème de Hohenberg et Kohn lie de manière univoque le potentiel $V_{ext}(\mathbf{r})$ à la densité électronique. C'est à dire, à une densité électronique donnée correspond un potentiel extérieur unique $V_{ext}(\mathbf{r})$. On connaissant la densité, le terme $V_{ext}(\mathbf{r})$ est donc connu, ce qui permet de déterminer l'expression de l'Hamiltonien \mathcal{H}_{ele} utilisé dans le calcul des différentes propriétés d'un système quelconque (exemple : énergie).

L'énergie totale du système $E[\rho(\mathbf{r})]$ sera donc une fonctionnelle de la densité électronique qui s'exprime par :

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] + v_{ext}[\rho(\mathbf{r})] \quad (II.14)$$

$T[\rho(\mathbf{r})]$ la fonctionnelle d'énergie cinétique, $V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$ le potentiel d'interaction électronique et $v_{ext}[\rho(\mathbf{r})]$ le potentiel externe.

Les deux premières quantités sont rassemblées en une fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn (F_{HK}), indépendante du potentiel extérieur :

$$E[\rho(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + F_{HK}[\rho(\mathbf{r})] \quad (II.15)$$

II.3.2 Deuxième théorème de Hohenberg et Kohn

Ce second théorème stipule que la fonctionnelle de la densité qui permet d'accéder à l'énergie de l'état fondamental donne la plus basse énergie si la densité est celle de l'état fondamental. Ce théorème se base sur le principe variationnel analogue à celui proposé dans l'approche de Hartree-Fock pour une fonctionnelle de la fonction d'onde, mais appliqué cette fois à une fonctionnelle de la densité électronique :

$$\frac{\partial E[\rho(\mathbf{r})]}{\partial \rho(\mathbf{r})} = 0 \quad (II.16)$$

Ce deuxième théorème peut être énoncé de la façon suivante : *L'énergie associée à toute densité d'essai satisfaisant aux conditions aux limites, et à un potentiel $v_{ext}(r)$, est supérieure ou égale à l'énergie associée à la densité électronique de l'état fondamental.*

II.3.3 Equations de Kohn-Sham et leur résolution :

Ce sont *Kohn et Sham*, en 1965, qui ont élaboré une méthode pratique pour trouver l'énergie de l'état fondamental à partir de la densité électronique de l'état fondamental [10], parce que les théorèmes de *Hohenberg et Kohn* ne donnent pas une procédure pour calculer cette énergie. L'idée de *Kohn-Sham* est d'utiliser un système fictif de n électrons non interagissant, de même densité électronique que le système réel en interaction.

$$\rho_{fictif}(\mathbf{r}) = \rho_0(\mathbf{r}) \quad (II.17)$$

En effet, il faut noter que le formalisme de la DFT ainsi décrit n'a pu être applicable qu'avec l'arrivée des raisonnements de Kohn et Sham [11].

Une résolution d'un calcul DFT très similaire à la méthode HF a été proposée par Kohn et Sham, dont laquelle l'énergie du système électronique est répartie en quatre termes:

$$E_{DFT}[\rho] = T_{fictif}[\rho] + V_{eN}[\rho] + E_H[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (II.18)$$

Où $T_{fictif}[\rho]$ représente la contribution en énergie cinétique, $V_{eN}[\rho]$ est l'énergie potentielle due aux interactions électron-noyau, l'interaction entre les électrons ou terme de Hartree est évaluée par le terme $E_H[\rho]$. La somme de ces trois termes décrit l'énergie classique d'une distribution électronique, alors que le terme $E_{xc}[\rho]$ rassemble les corrections au modèle ainsi que l'ensemble des termes qui nécessitent l'utilisation des approximations.

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.

$$E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho] \quad (II.19)$$

Le problème pour la DFT, selon le schéma de *Kohn et Sham*, est de trouver une bonne approximation pour l'énergie d'échange- corrélation. Il existe plusieurs approximations de ce potentiel d'échange-corrélation.

II.4 Approximations utilisées en DFT

II.4.1 Fonctionnelles d'échange-corrélation

II.4.1.1 Approximation de la densité locale LDA

Les réussites de la théorie de la fonctionnelle de la densité reposent sur le fait que l'énergie d'échange-corrélation peut être corrigée en utilisant la fonctionnelle exacte pour un gaz homogène d'électrons; la densité électronique et la fonction d'onde sont considérées localement comme constantes. La fonctionnelle d'échange-corrélation s'écrit :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \mathcal{E}_{xc}(\rho(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad (II.20)$$

Le terme $\mathcal{E}_{xc}(\rho(\mathbf{r}))$ est l'énergie d'échange-corrélation par particule du gaz d'électron uniforme de la densité $\rho(\mathbf{r})$. De plus, $\mathcal{E}_{xc}(\rho(\mathbf{r}))$ peut être considérée comme la somme d'une contribution d'échange et de corrélation :

$$\mathcal{E}_{xc}(\rho(\mathbf{r})) = \mathcal{E}_x(\rho(\mathbf{r})) + \mathcal{E}_c(\rho(\mathbf{r})) \quad (II.21)$$

L'énergie d'échange pour un gaz homogène d'électrons (terme d'échange de *Dirac* [12]) symbolisé par S car reprise par Slater est connue exactement :

$$\mathcal{E}_x^s(\rho(\mathbf{r})) = \frac{-3}{4} \left(\frac{3\rho(\mathbf{r})}{\pi} \right)^{1/3} \quad (II.22)$$

L'énergie de corrélation $\mathcal{E}_c(\rho(\mathbf{r}))$ ne peut être exprimée de manière exacte.

L'approximation de cette énergie est établie par *Vosko, Wilk et Nussair* (VWN) [13]. Elle est basée sur une interpolation de résultats de calculs Monte-Carlo quantique très précis sur le gaz uniforme d'électrons réalisé par *Ceperley et Alder* [14] telle que :

$$\mathcal{E}_c(\rho(\mathbf{r})) = \frac{A}{2} \left[\text{Ln} \frac{x}{X(x)} + \frac{2b}{Q} \tan^{-1} \frac{Q}{2x+b} - \frac{bx_0}{X(x_0)} \left(\text{Ln} \left(\frac{(x-x_0)^2}{X(x)} \right) \right) + \frac{2(b+2x_0)}{Q} \tan^{-1} \frac{Q}{2x+b} \right] \quad (II.23)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} x = \sqrt{\rho} \\ X(x) = x^2 + bx + c \\ Q = \sqrt{4c - b^2} \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{l} A = 0.0621814 \\ x_0 = 0.409286 \\ b = 13.0720 \\ c = 42.7198 \end{array} \right.$$

Par le concept de LDA il est possible d'estimer l'énergie d'échange-corrélation d'un système inhomogène en utilisant les résultats d'un gaz homogène d'électrons de densité égale à la densité locale d'un système inhomogène. Cette approximation considérée localement permet de décrire correctement les systèmes ayant une densité électronique variant faiblement dans l'espace. Par contre la LDA, présente quelques défauts : certaines grandeurs sont surestimées, telles que les énergies de liaisons, d'autres sont sous-estimées, telles que les longueurs de liaisons [15].

II.4.1.2 Introduction du terme de spin :

La LSDA (*Local Spin Density Approximation*) est l'introduction de la notion de spin dans l'approximation de la LDA. La densité électronique se divisant en deux populations $\rho_{(\uparrow)}$ spin haut et $\rho_{(\downarrow)}$ spin bas, l'énergie sera alors :

$$E_{xc}^{LSDA}[\rho_{\uparrow}, \rho_{\downarrow}] = \int \mathcal{E}_{xc}^{hom}(\rho_{\uparrow}(\mathbf{r}), \rho_{\downarrow}(\mathbf{r})) \rho(\mathbf{r}) d^3\mathbf{r} \quad (II.24)$$

L'avantage de cette approximation est qu'elle permet de décrire des systèmes placés dans un champ magnétique externe et d'accéder à la susceptibilité. La LSDA convient aussi bien aux systèmes dont la variation de la densité électronique est lente qu'aux systèmes dont la densité varie rapidement, ce qui la rend d'un usage plus fréquent que la LDA [16]. Cependant, elle aussi surévalue les énergies de liaisons et donne des gaps trop faibles pour les semi-conducteurs et les composés isolants.

II.4.1.3 Introduction d'un gradient à l'approximation locale

Dans le but d'augmenter la performance de l'énergie d'échange-corrélation on introduit une dépendance du gradient de la densité, cette dernière est une manière pour modéliser le caractère non homogène et non local du système réel. L'expansion en gradient de l'énergie d'échange-corrélation s'écrit de la manière suivante.

$$E_{xc}^{GEA}[\rho] = \int \mathcal{E}_{xc}^{GEA}(\rho(\mathbf{r}))\rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + \int C_{xc}(\rho(\mathbf{r})) \frac{\nabla|\rho(\mathbf{r})|}{\rho^{4/3}(\mathbf{r})} d\mathbf{r} \quad (II.25)$$

Le premier terme de cette expansion donne l'approximation LDA. L'incorporation du second terme a donné la fonctionnelle appelée GEA (*Gradient Expansion Approximation*). Les résultats obtenus avec ces fonctionnelles sont moins précis que ceux obtenus par l'approximation LDA. La fonctionnelle $E_{xc}^{GEA}[\rho]$ a été alors modifiée afin de respecter les principales conditions aux limites ($E_x \geq 0, E_c > 0$). L'approximation résultante est appelée GGA pour (*Generalized Gradient Approximation*) :

$$E_{xc}^{GGA}[\rho, \nabla\rho] = \int \mathcal{E}_{xc}^{GGA}(\rho(\mathbf{r}), \nabla\rho(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad (II.26)$$

Les contributions pour l'échange et la corrélation sont développées séparément comme suit :

$$E_{xc}^{GGA}[\rho, \nabla\rho] = E_x^{GGA}[\rho, \nabla\rho] + E_c^{GGA}[\rho, \nabla\rho] \quad (II.27)$$

la plus grande partie des erreurs de l'approximation locale LDA provient de la partie de l'énergie d'échange; une attention particulière sera donnée au développement de cette partie :

$$E_x^{GGA}[\rho, \nabla\rho] = E_x^{LDA} - \int F(s(\mathbf{r}))\rho^{4/3}(\mathbf{r}) \quad (II.28)$$

Où F étant la fonction du gradient de la densité réduite :

$$s(\mathbf{r}) = \frac{|\nabla\rho(\mathbf{r})|}{\rho^{4/3}(\mathbf{r})} \quad (II.29)$$

Perdew en 1985 a analysé l'expansion en gradient de l'énergie d'échange-corrélation dans l'espace réel et en 1986, avec *Wang* [17,18], ils proposèrent la première fonctionnelle GGA, notée PW86. Parallèlement, *Becke* au début de 1988 propose une fonctionnelle pour la partie corrélation [19], puis toujours en 1988 une nouvelle fonctionnelle d'échange notée B88 [20]. La fonctionnelle PW86 est basée sur une expansion du gradient du trou d'échange-corrélation dans sa forme LSDA :

$$F^{PW86}(s) = \left[1 + 1.296 \left(\frac{s}{p} \right)^2 + 14 \left(\frac{s}{p} \right)^4 + 0.2 \left(\frac{s}{p} \right)^6 \right]^{1/15} \quad (II.30)$$

Avec :

$$p = (24\pi^2)^{1/3}$$

Les fonctionnelles de corrélation ont des formes analytiques beaucoup plus compliquées.

La fonctionnelle de *Becke* (B88) est basée sur une analyse dimensionnelle de la densité d'échange :

$$F^{PW88}(s) = \frac{\beta s^2}{1 + 6 \beta s \sin^{-1} h(s)} \quad (II.31)$$

$$\beta = 0.0042$$

Où β étant un paramètre empirique.

Une modification de cette fonctionnelle, pour augmenter la précision des résultats, a été reprise en 1991 par *Perdew* et *Wang* [21] elle est notée **PW91**.

Une amélioration de la fonctionnelle d'échange de *Becke* [22] dans laquelle les auteurs ont non seulement optimisé F mais aussi le coefficient d'échange de Dirac dans la partie LDA a conduit à la création de la fonctionnelle **OPTX** :

$$E_{xc}^{GGA}[\rho, \nabla\rho] = 1.051. E_x^{LDA} - \int F^{OPTX}(s(r)) \rho^{4/3}(r) dr \quad (II.32)$$

Avec :

$$F^{OPTX}(s) = 1.43169 \left(\frac{\gamma s^2}{1 + \gamma s^2} \right)^2 \quad (II.33)$$

Avec :

$$\gamma = 0.006$$

Les trois coefficients ont été obtenus en reproduisant l'énergie Hartree- Fock de l'état fondamental des 18 premiers atomes (H-Ar).

II.4.1.4 Fonctionnelle méta-GGA

Des fonctionnelles dépendant, en plus du gradient $|\nabla\rho(\mathbf{r})|$ et de la densité électronique, de l'information semi locale apportée par le Laplacien de la densité de spin orbitalaire, $\nabla^2\rho_{i\sigma}(\mathbf{r})$ ou par la densité d'énergie cinétique orbitalaire, $\tau_{\sigma}(\mathbf{r})$ ont été développées ($\sigma = \uparrow, \downarrow$; $\rho_{i\sigma} = |\phi_{i\sigma}|^2$ [23,24]. De telles fonctionnelles sont généralement appelées fonctionnelles de type méta-GGA.

L'expression de la fonctionnelle d'échange-corrélation de type méta-GGA est :

$$E_{xc}^{mGGA}[\rho(\mathbf{r})] = \int \mathcal{E}_{xc}[\rho(\mathbf{r}), |\nabla\rho(\mathbf{r})|, \nabla^2\rho_{i\sigma}(\mathbf{r}), \tau_{\sigma}(\mathbf{r})] \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (II.34)$$

Dans laquelle la densité d'énergie cinétique des orbitales de *Kohn et Sham* occupées, s'écrit :

$$\tau_{\sigma}(\mathbf{r}) = \frac{1}{2} \sum_i^{occ} \left| \frac{\nabla_{i\sigma}(\mathbf{r})}{m_e} \right|^2 \quad (II.35)$$

La grandeur $\tau_{\sigma}(\mathbf{r})$ fournit une mesure de la localisation électronique [25,26] et peut être utilisée pour déterminer si le modèle localisé du trou d'échange-corrélation constitue une bonne approximation de la vraie fonction d'échange-corrélation pour le système considéré. En incluant la densité d'énergie cinétique orbitalaire, les fonctionnelles méta-GGA permettent ainsi d'apporter une amélioration vis-à-vis du modèle GGA. Les fonctionnelles de type méta-GGA abaissent en effet à nouveau les ordres de grandeur des erreurs relatives commises sur le calcul des énergies d'atomisation, qui sont de l'ordre de 2 à 3% [27,28].

Cependant, ces fonctionnelles demeurent semi-locales dans la mesure où elles dépendent uniquement de la densité et des orbitales de *Kohn et Sham* en un point donné \vec{r} et dans un intervalle infinitésimal autour de ce point. La prise en considération explicite du caractère non-local ne peut être atteinte qu'en utilisant des fonctionnelles d'échange-corrélation appelées (hybrides) par référence aux autres catégories de fonctionnelles présentées jusqu'ici (LDA, GGA, méta-GGA) qui constituent des fonctionnelles DFT. Le terme hybride fait référence à l'utilisation combinée de l'énergie d'échange exacte du

II.4.1.5 Fonctionnelles hybrides

En 1993, *Becke* a montré que si une fraction d'énergie d'échange de Hartree Fock (HF) exacte était réintroduite [29], il y avait une amélioration significative de la précision des résultats DFT, en particulier la prévision des énergies de dissociation était améliorée. Becke a employé la théorie de la connection adiabatique pour appuyer son approche [30]. Dans ce cadre il a montré que la fonctionnelle d'échange corrélation peut être corrigée par une combinaison linéaire d'un système de référence *Kohm-Sham* purement non interagissant avec un système réel totalement interagissant. Becke a donc choisi d'utiliser différemment l'échange exact en incluant seulement une partie de celui-ci dans l'énergie d'échange-corrélation [31]. Il a proposé à cet effet une expression à trois paramètres qui sera désignée par B3 [32]:

$$E_{xc} = E_{xc}^{LDA} + a_0(E_x^{exact} - E_x^{LDA}) + a_x \Delta E_x^{B88} + a_c \Delta E_c^{PW91} \quad (II.36)$$

Où les coefficients a_0 , a_x et a_c sont déterminés de manière semi-empirique par ajustement sur les données expérimentales.

E_x^{exact} représente ici l'énergie d'échange exact obtenue à partir d'un calcul Hartree-Fock.

Dans le premier terme correctif, la valeur du coefficient 0 a peut être reliée au caractère « particules indépendantes » du système. Les deux termes suivants permettent d'optimiser des corrections de gradient, à la fois pour l'échange et pour la corrélation. A ce titre, l'équation ci-dessus représente la manière la plus simple de prendre en compte l'échange exact et de trouver la limite du gaz d'électrons uniforme. Grace à cette approximation, la précision sur l'énergie est encore meilleure que lorsque l'on utilise les corrections de gradient généralisées.

- **La fonctionnelle B3LYP**

La fonctionnelle hybride la plus connue et la plus utilisée par les chimistes est la B3LYP qui contient des fractions de l'énergie d'échange de LDA, HF et B (*Becke* 1988) ainsi que l'énergie de corrélation de LDA et de GGA (LYP), le tout modulé par trois paramètres empiriques.

$$E_{xc}^{B3LYP} = a_0 E_x^{LDA} + (1 - a_0) E_x^{exact} + a_1 E_x^{B88} + E_c^{LDA} + a_2 (E_c^{LYP} + E_c^{LDA}) \quad (II.37)$$

Où $a_0 = 0.80$, $a_1 = 0.72$ et $a_2 = 0.81$

Les paramètres a_0 , a_1 et a_2 sont obtenus par un ajustage sur des données énergiques d'un ensemble d'atomes et de molécules [33]. Cette fonctionnelle donne des résultats remarquablement précis pour un grand nombre de systèmes [34]. Il a également été démontré qu'elle permet, contrairement aux GGA, de décrire correctement les propriétés magnétiques de composés moléculaires des métaux de transition. Cependant, elle est loin de mettre un point final aux problèmes liés à l'échange et à la corrélation en DFT [35,36].

D'autres fonctionnelles ont également été développées par *Perdew*, *Burke* et *Ernzerhof* (PBE) sur la base purement théorique. Leurs performances sont tout à fait comparables à celles des fonctionnelles semi-empiriques actuellement utilisées et semblent très prometteuses pour l'étude des propriétés magnétiques. Les développements actuels visent à corriger une bonne fois pour tout le problème de self-interaction [37] et considèrent des termes d'ordre plus élevé dans le développement du gradient de la densité électronique, constituant ainsi une étape nouvelle à la suite des GGA. De leur côté, *Hamprecht*, *Cohen*, *Tozer* et *Handu* (HCTH) [38] ont mis au point une fonctionnelle n'utilisant pas une fraction de l'échange exact mais qui donne de meilleurs résultats que B3LYP pour de nombreux systèmes, concernant aussi bien le calcul des énergies que l'optimisation de la géométrie. Elle est basée sur la reparamétrisation d'une fonctionnelle proposée par *Becke* (B97) et continue d'être améliorée pour élargir son domaine d'application.

- *Les fonctionnelles du Minnesota*

Le groupe de *Truhlar* a développé une série de fonctionnelles du Minnesota (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 : 28% pour M05 [39], 56% pour M05-2X [40] (2X signifie le double d'échange HF), 27% pour M06 [41], 54% pour M06-2X [42]. Comparée à la B3LYP, les fonctionnelles M05-2X, M06-2X présentent une meilleure performance pour la connaissance de la cinétique thermo-chimique et des interactions non-covalentes (en particulier les interactions faibles, les liaisons hydrogène).

- **Les fonctionnelles WB97X-D**

La méthode hybride corrigée à long terme (LC) WB97X-D proposée par Head-Gordon et ses collègues (Famille du fonctionnelle empirique de dispersion de Head-Gordon) [43–45], Les forces de dispersion jouent un rôle très important dans les systèmes chimiques et biologiques formés par des interactions non-covalentes. Pour cette raison la WB97X-D donne des prévisions plus précises comparativement à celles de la B3LYP et la M06-2X.

II.4.2 Bases d'orbitales atomiques

Les orbitales moléculaires obtenues par les méthodes ab-initio ou DFT sont exprimés comme des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques (LCAO) [46]. Une orbitale atomique de type 1s, 2s, 2px, 2py peut être représentée mathématiquement par une ou plusieurs fonctions (proches des solutions de l'équation de Schrödinger pour l'atome H). L'ensemble de ces fonctions pour tous les atomes d'une molécule est appelé « base d'orbitales atomiques ». Cette dernière est nommée « base simple zêta » si chaque orbitale atomique d'un atome est représentée par une seule fonction, « base double zêta » si elle est représentée par deux fonctions. Plusieurs catégories de bases peuvent être distinguées, les plus développées sont :

1- Les bases minimales : dans ces bases, les orbitales de cœur et de valence comprennent le même nombre de primitives gaussiennes. Les résultats obtenus sont moins coûteux en temps de calcul mais restent insuffisants pour la recherche et les comparaisons avec les analyses expérimentales.

2- Les bases de Pople: [47] ce sont des bases à valence séparée qui ont été introduites par l'équipe de John Pople et sont typiquement en forme de « X-YZG ». Dans ce cas, X représente le nombre de gaussiennes utilisées pour décrire chaque orbitale atomique de cœur. Le Y et le Z indiquent que les orbitales de valence sont composées chacune de deux fonctions, la première étant composée d'une combinaison linéaire de Y fonctions gaussiennes primitives, l'autre d'une combinaison linéaire de Z fonctions gaussiennes. Dans ce cas, la présence de deux nombres après le trait d'union indique que la base est une base double zêta à valence séparée. La différence entre deux fonctions Y et Z réside essentiellement dans les exposant ξ des fonctions gaussiennes, plus grands pour Y (la fonction Y est plus contractée que Z). Les bases les plus utilisées dans cette catégorie sont la 6-31G et la 3-21G. La base 6-31G(d) est celle utilisée pour tous les calculs de cette thèse.

Base 6-31G :

La base 6-31G est constituée de deux familles de fonctions : (i) une fonction de base approchée par 6 gaussiennes pour décrire les électrons de cœur; (ii) deux fonctions de base approchées respectivement par 3 et 1 gaussiennes pour décrire les électrons de valence. Voici un exemple

- La base 6-31+G*

Le signe « + » indique que des fonctions diffuses sont ajoutées au système et le signe * indique que des fonctions de polarisation y sont ajoutées. Ainsi par exemple, la seule fonction de base localisée sur un atome d'hydrogène dans une base minimale serait une fonction approximant l'orbitale atomique 1s. Lorsque la polarisation est ajoutée au système, une fonction p est également ajoutée à cette base donnant ainsi une flexibilité supplémentaire au système atomique.

II.5 Méthodes semi empiriques

Dans un calcul ab initio la plus grande proportion du temps de calcul est invariablement pour l'évaluation des intégrales. Le nombre d'intégrales à évaluer augmente rapidement d'environ N^4 , où N est le nombre de fonctions de base des orbitales atomiques. Certains de ces intégrales sont faciles à calculer, telle que les intégrales monoélectroniques, tandis que d'autres sont beaucoup plus difficiles, en particulier les intégrales biélectroniques à trois et quatre centres qui apparaissent au cours du processus de résolution. La voie la plus évidente pour réduire ce temps de calcul est de négliger un certain nombre de ces intégrales à évaluer ou encore de les approximer d'une manière efficace, c'est la principale motivation des méthodes semi-empiriques.

Les particularités des méthodes semi-empiriques sont :

- Les fonctions de base sont des orbitales atomiques types Slater (STO).
- Seuls les électrons de valence sont traités de manière explicite dans les calculs ; cette approximation se base sur le fait que ce sont les électrons de valence qui interviennent dans les liaisons chimiques et définissent donc les propriétés du système.
- Un grand nombre d'intégrales biélectroniques sont négligées (celles à 3 et 4 centres dont la valeur est souvent voisine de zéro).

- Les intégrales restantes sont remplacées par des paramètres empiriques (données expérimentales, spectrales, thermodynamiques, calculs an initio).

Plusieurs méthodes semi-empiriques ont été développées dont les plus connues sont *Austin Model 1 AM1* [48] et *Parametrization Model 3 PM3* [49] et *Model 6 PM6* [50] qui offrent des avantages réellement significatifs concernant la rapidité du calcul et une plus grande flexibilité dans la dimension du système à étudier (les biomolécules).

II.6 Descripteurs globaux de réactivité dérivant de la DFT

II.6.1 Orbitales frontières HOMO-LUMO

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

Une première simplification peut être faite en remarquant qu'une interaction à 2 électrons est stabilisante et une interaction à 4 électrons est déstabilisante. Fukui (prix Nobel 1981) a alors introduit en 1952 une approximation [51] puisque plus les orbitales sont proches, plus leur interaction est forte, on ne considèrera que les interactions correspondantes aux deux paires d'OM occupées et vacantes les plus proches, et on négligera tout le reste.

La plus haute OM occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO) sont appelées par Fukui orbitales frontières car elles séparent les orbitales occupées des orbitales vacantes (**Figure II.1**).

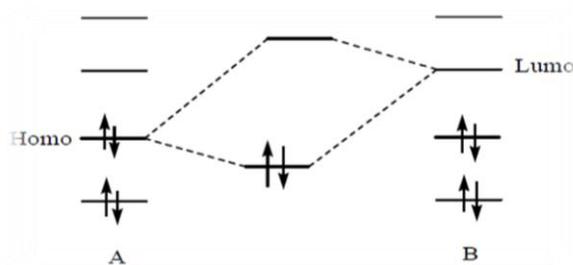


Figure II.1: Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO.

Le problème devient encore plus simple dans le cas d'une réaction à fort caractère ionique. En effet, un réactif nucléophile (ou n'importe quel composé riche en électrons) donne facilement des électrons. Il réagit donc essentiellement par son HOMO, qui possède une énergie élevée. Inversement, un réactif électrophile (composé pauvre en électrons) tend à recevoir des électrons qu'il ne pourra loger que dans une orbitale vacante.

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

II.6.2 Les descripteurs globaux (χ , μ , η , ω)

La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) constitue actuellement une vraie source de concepts chimiques comme le potentiel chimique électronique, l'électronégativité, la dureté, la mollesse, l'électrophilicité, ...etc. La DFT est fondée sur le principe variationnel. En effet, l'énergie d'un système est une fonctionnelle de la densité électronique.

Les descripteurs globaux qui sont entre autre l'électronégativité (χ), le potentiel chimique (μ), la dureté chimique (η) et l'indice de l'électrophilie (ω) ont été calculés en utilisant les énergies des orbitales frontières E_{HOMO} (comme l'énergie d'ionisation) et E_{LUMO} (comme l'affinité électronique).

Ces descripteurs sont indépendants de l'espace, donc ils prennent la même valeur en tout point du système auquel ils se rapportent. Ils permettent donc de décrire la stabilité ou la réactivité globale d'une molécule.

Le potentiel électrochimique (μ) [51,52] qui est un descripteur global, est lié à l'électrophilicité et la nucléophilie d'une molécule. Il est l'inverse de l'électronégativité de Mulliken (χ) [53].

En tenant compte des énergies de la HOMO et de la LUMO correspondant au théorème de Koopmans [54], le potentiel électrochimique peut être en fonction de l'énergie du potentiel d'ionisation (PI) et de la première affinité électronique (AE) comme suit :

$$\mu = \frac{1}{2} [PI + AE] = \frac{1}{2} [E_{HOMO} + E_{LUMO}] = -\chi \quad (II.38)$$

La dureté globale (η), exprime la résistance de la molécule au transfert de charge qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte, elle mesure donc la stabilité de la molécule [55].

$$\eta = \frac{1}{2} [E_{LUMO} - E_{HOMO}] \quad (\text{II.39})$$

La question posée est ainsi de savoir combien un électrophile pouvait acquérir d'électrons, s'il était immergé dans une mer d'électron libre. La valeur du nombre d'électrons acquis et la stabilisation énergétique qui en découlerait, permettrait de comparer le pouvoir

électrophile de deux espèces [56,57]. Soit donc un électrophile, la variation de son énergie électronique lors d'un transfert de charge à potentiel externe constant.

La mollesse (s) est donnée par l'équation :

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (\text{II.40})$$

Des études expérimentales menées en 1998 [58,59], ont conduit à penser que l'indice d'électrophilicité (ω) pouvait être un bon descripteur de la réactivité d'une molécule.

L'électrophilicité (eq II.41) est définie par la capacité d'une molécule à se lier fortement à une entité nucléophile par un transfert d'électrons. Autrement-dit c'est la capacité d'acquérir des électrons pour se stabiliser.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{II.41})$$

La comparaison entre deux pouvoirs électrophiles de deux molécules n'a pas de sens que si les deux molécules sont effectivement des électrophiles. En effet, si le potentiel chimique est positif, ce qui est fréquent pour les anions, la charge acquise est négative, i.e. que ces substances auront tendances à donner des électrons. Il serait donc logique pour généraliser ce concept, d'utiliser la charge acquise à la place de la stabilisation énergétique.

II.6.3 La méthode d'orbitale naturelle de liaison (NBO)

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 [60]. 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.

La construction des NBO permet de déterminer une énergie E_{Lewis} de la fonction d'onde. La différence entre E et E_{Lewis} permet d'évaluer la qualité du schéma de Lewis proposé. Une analyse perturbatrice des interactions « donneuses-acceptrices », appelée analyse perturbatrice au second-ordre est effectuée entre les NBO occupées (donneuses) type de Lewis et les NBO inoccupées (acceptrices), non-Lewis [61]. Elle traduit l'interaction « donneuse-acceptrice ». Elle mesure le transfert d'énergie engendré par la combinaison d'une NBO (i) occupée (donneuse) et une NBO (j) vacante (acceptrice).

L'énergie de stabilisation E liée à la délocalisation de i vers j , est explicitement estimée par l'équation suivante [42]:

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_i \epsilon_j} \quad (\text{II.42})$$

Où q_i est l'occupation de l'orbitale donneuse, $F(i, j)$ est l'opérateur de Fock et ϵ_i, ϵ_j sont les énergies des orbitales NBO [63].

II.6.4 Analyse de Populations de Mulliken

La charge totale d'une molécule est naturellement répartie sur tous les atomes qui la constituent. Chaque atome est ainsi porteur d'une charge partielle, aussi appelée charge atomique, qui dépend de sa nature et de son environnement. Si la notion de charges partielles est très utile pour interpréter la réactivité d'une espèce chimique, elle n'en reste pas moins délicate à formuler d'un point de vue théorique puisque celles-ci ne correspondent à aucune grandeur observable. Il existe bien des données expérimentales qui leur sont régulièrement associées, comme le déplacement chimique en RMN ^{13}C ou le moment dipolaire, mais ces quantités ne donnent pas accès à des valeurs « exactes ». En revanche, il existe de nombreux modèles théoriques permettant de calculer les charges partielles. Tous ces modèles reposent sur une partition de la population électronique entre les atomes du système. Le choix du

schéma de partition est crucial puisque c'est lui qui définit, la qualité de la distribution de charges obtenue.

Parmi les méthodes de calcul des charges partielles, nous citons :

- Les méthodes Basées sur le Moment Dipolaire
- Les méthodes Basées sur la Densité Electronique
- Les méthodes Basées sur les Orbitales Moléculaires, cette dernière est basée sur deux types d'analyses :

* Analyse de Population Naturelle (NPA)

* Analyse de Population de Mulliken.

En 1955, *Mulliken* propose une première approche pour le calcul de charges partielles. L'approche qu'il propose à l'époque se distingue par sa simplicité numérique et conceptuelle et reste l'une des plus utilisées aujourd'hui. La charge de Mulliken portée par l'atome i est définie comme la différence entre la population électronique de l'atome isolé (z_i) et celle de l'atome au sein de la molécule.

Cette dernière est définie comme la somme des électrons situés dans les orbitales atomiques centrées sur i et la moitié des électrons situés dans les orbitales moléculaires construites à partir d'orbitales atomiques centrées sur i .

Sa formulation mathématique est donc :

$$q_i = z_i \left[\sum_{\mu \in i} (DS)_{\mu\mu} + \frac{1}{2} \sum_{V \neq \mu} (DS)_{\mu V} \right] \quad (II.43)$$

Où : S : est la matrice des recouvrements,

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

Les résultats de l'analyse de Mulliken sont très dépendants des bases utilisées pour la description des orbitales atomiques. Mulliken lui-même reconnaît que cette instabilité constitue une sérieuse limitation à sa méthode [64]. Une autre faiblesse de l'analyse de Mulliken provient de la répartition arbitraire des électrons situés dans les orbitales moléculaires. En effet, ces derniers sont attribués pour moitié à un atome et pour moitié au second, sans tenir compte de l'extension spatiale des orbitales moléculaires. Par conséquent,

plus la base est étendue, moins l'analyse de Mulliken est fiable. Les composés présentant des liaisons fortement ioniques sont également mal décrits [65]. En revanche, l'analyse de Mulliken se montre peu dépendante de la corrélation électronique puisqu'elle conduit à des résultats similaires quel que soit la méthode de calcul utilisée (Hartree-Fock, B3LYP, MP2, QCISD) [66].

Nous avons décrit précédemment les fonctionnelles couramment utilisées. La recherche, la confection et la validation de nouvelles fonctionnelles continuent à progresser notamment dans le cadre de la TD-DFT où les états excités sont concernés.

II.7 Théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT)

La TD-DFT est la théorie nécessaire pour les études concernant les configurations excitées (énergie d'excitation, polarisabilité et propriétés optiques). Dans ce cadre les équations de *Kohn-Sham* dépendantes du temps deviennent :

$$i \frac{\partial}{\partial t} \varphi_i^{KS}(\mathbf{r}_1, t) = H \varphi_i^{KS}(\mathbf{r}_1, t) = \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + V_{eff}[\rho](\mathbf{r}_1, t) \right] \varphi_i^{KS}(\mathbf{r}_1, t) \quad (II.44)$$

$$\rho(\mathbf{r}_1, t) = \sum_{i=1}^n |\varphi_i^{KS}(\mathbf{r}_1, t)|^2 \quad (II.45)$$

Comme pour les équations indépendantes du temps le potentiel V_{eff} comprend le potentiel de Coulomb entre les électrons, le potentiel externe agissant sur les particules et le potentiel d'échange-corrélation, mais cette fois ces grandeurs s'écrivent en fonction du temps :

$$V_{eff}(\mathbf{r}_1, t) = V_{ext}(\mathbf{r}_1, t) + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1, t) \rho(\mathbf{r}_2, t)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + V_{xc}(\mathbf{r}_1, t) \quad (II.46)$$

L'objectif est de déterminer la variation de la densité électronique lorsqu'on varie le potentiel externe, la variation de la densité ainsi obtenue est la réponse du système. Dans cette théorie (TD-DFT) on développe la densité sous forme de séries de Taylor. Plusieurs propriétés comme la polarisabilité et l'énergie d'excitation, nécessitent uniquement le développement au premier ordre. Celle-ci dépend alors de la fonction \mathbf{x} qui représente la réponse linéaire. Après la transformation de Fourier nous pouvons réécrire les équations dépendantes du temps en équations dépendantes de la fréquence comme suit :

$$\delta\rho_1(\mathbf{r}_1, \omega) = \int \chi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \omega) \delta V_{ext}(\mathbf{r}_2, \omega) d\mathbf{r}_2 \quad (II.47)$$

Kohn et Sham écrivent les équations dépendantes du temps, en substituant la fonction exacte de la réponse linéaire χ par une fonction χ_s d'un système sans interactions qu'on appelle « système de *Kohn et Sham* non interagissant ». Le potentiel V_{ext} est remplacé par un potentiel effectif de *Kohn et Sham* tel que :

$$\chi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \omega) = \sum_{ij} (n_j - n_i) \frac{\varphi_i(\mathbf{r}_1) \varphi_j^*(\mathbf{r}_1) \varphi_i(\mathbf{r}_2) \varphi_j^*(\mathbf{r}_2)}{\omega - (\varepsilon_i - \varepsilon_j) + i\eta} \sum_{i=1}^n |\varphi_i^{KS}(\mathbf{r}_1, t)|^2 \quad (II.48)$$

En TD-DFT, la réponse d'un système de *Kohn-Sham* non interagissant (décrit par une fonction mono électronique) est représenté par :

$$\delta\rho = \chi_s \delta V_{eff} \quad (II.49)$$

La variation du potentiel effectif δV_{eff} s'écrit comme la somme de trois termes :

- le terme de coulomb: $\delta\rho_1(\mathbf{r}_1, \omega) = \int \frac{\delta\rho(\mathbf{r}_1, \omega) \delta\rho(\mathbf{r}_2, \omega)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2$

- le terme externe : $\delta V_{ext}(\mathbf{r}_1, \omega)$

- le terme d'échange-corrélation : $\delta V_{xc}(\mathbf{r}_1, \omega)$

Tel que :

$$\delta V_{eff} = \int \frac{\delta\rho(\mathbf{r}_1, \omega) \delta\rho(\mathbf{r}_2, \omega)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + \delta V_{ext}(\mathbf{r}_1, \omega) + \delta V_{xc}(\mathbf{r}_1, \omega) \quad (II.50)$$

Le dernier terme noté le noyau f_{xc} de l'échange-corrélation, qui n'est autre que la dérivé de la fonctionnelle du potentiel d'échange-corrélation dépendant du temps :

$$\delta V_{xc}(\mathbf{r}_1, \omega) = \int f_{xc}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \omega) \delta\rho(\mathbf{r}_2, \omega) d\mathbf{r}_2 \quad (II.51)$$

$$f_{xc} = \frac{d^2}{d\rho^2} (\rho \mathcal{E}_{xc}[\rho])_{\rho=\rho_0} \quad (II.52)$$

Ici ε_{xc} est la fonctionnelle d'échange-corrélation.

Dans le cas de l'ADF, les auteurs utilisant l'approximation locale de la densité adiabatique (ALDA) pour évaluer le noyau f_{xc} qui n'est autre que la densité de la fonctionnelle du potentiel d'échange-corrélation du LDA.

II. 8 Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge (GIAO)

L'usage de simples orbitales atomiques dans le calcul des propriétés magnétiques moléculaires conduit à des résultats différents, selon le système des coordonnées adopté ; ainsi, des calculs menés dépendront explicitement du choix de l'origine des coordonnées des atomes au sein de la molécule. Une telle contrainte est absolument inacceptable, d'où la nécessité de préserver l'invariance de ces propriétés vis-à-vis d'un tel choix. Le cadre théorique du magnétisme moléculaire tient compte de ce fait, et c'est ainsi que plusieurs

solutions ont été introduites, parmi lesquelles la méthode des orbitales atomique invariantes de jauge et qui est la plus souvent utilisée.

Elles furent introduites dès 1937 par *London* [67] dans le cadre de la théorie des susceptibilités magnétiques. Un peu plus tard, *Pople* [68, 69] en fit usage pour le calcul des déplacements chimiques de RMN. Les premiers calculs magnétiques de type 'ab initio' ont été mené par *Hameka* [70] pour la molécule d'Hydrogène, puis par *Zeroka et Hameka* [71] sur la base des Orbitales de Type Slater(STO). La dénomination 'gauge invariant atomic orbital' est apparue la première fois en 1959 dans un article de *Hameka* relatif au calcul de susceptibilités magnétiques ; l'acronyme GIAO fut introduit en 1962 par ce même auteur [72]. La même année, *Pople* [73] suggéra l'appellation 'gauge-dependant atomic orbital'.

II.9 Les méthodes de solvation

II.9.1 La méthode du « continuum solvation »

La possibilité d'intégrer les effets dus au solvant pour le calcul des différentes propriétés des systèmes chimiques reste un challenge dans la chimie quantique, car cela implique l'intervention de la mécanique statistique et donc, l'ajout de difficultés d'ordre supérieur. La majorité des réactions chimiques et biologiques ont cependant lieu en solution,

et le désir du chimiste théorique est donc celui de pouvoir posséder et utiliser des modèles permettant de tenir compte des effets dus au solvant.

Tomasi et Persico [51,54-55] ont proposé de diviser les différentes approches possibles du 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 de type continuum
- Traitements moléculaires

L'idée de modéliser les interactions électrostatiques dues au solvant en plaçant le soluté dans une cavité de taille définie date des travaux de Kirkwood [52] et Onsager sur les effets de solvation sur les molécules polaires [53].

A partir de l'équation de Laplace (ou de Poisson), et sous certaines conditions limites, plusieurs modèles ont été par la suite proposés [74]. Dans cette approche, le soluté, traité de manière quantique, est placé dans une cavité entourée de molécules de solvant considérées comme un continuum. Ce modèle de continuum simple est le modèle de la cavité d'Onsager, souvent dénommé « modèle SCRF », pour « Self-Consistent Reaction Field » [75].

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

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

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

plus difficile étant de résoudre l'équation de Poisson avec une telle condition de manière analytique simple.

$$4\pi\sigma(\mathbf{r}) = (\epsilon - 1) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}) E^-(\mathbf{r}) \quad (\text{II.53})$$

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

II.9.1.1 L'approche SCRF (Self-Consistent Reaction Field)

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

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

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

- Utilisation d'une cavité sphérique
- Le potentiel électrostatique du soluté est représenté par sa charge ou par le moment dipolaire

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

II.9.1.2 La méthode PCM (Polarizable Continuum Model)

Récemment, une approche de type continuum utilisant une généralisation du formalisme de Born pour l'interaction entre les charges atomiques partielles et le milieu diélectrique a été proposé [76]. Dans le principe, les monopoles centrés sur les atomes génèrent tous les multipôles requis pour représenter la distribution électronique.

Une méthode plus sophistiquée encore, dénommée « Polarizable Continuum Model » (PCM) a été développée par Tomasi et ses collaborateurs [54-55]; celle-ci permet de travailler avec des cavités de forme plus réaliste, avec une surface découpée en une sorte de mosaïque constituée de petits polygones sphériques.

L'interaction électrostatique entre le soluté et le solvant est dans ce cas décrit par un ensemble de charges ponctuelles polarisables, placées au centre de chaque petit morceau. Ce modèle est donc beaucoup plus versatile en termes de description réaliste de la cavité et plus précis en ce qui concerne l'énergie due à l'interaction électrique entre le soluté et le milieu environnant.

La méthode PCM place ainsi le soluté dans une cavité formée par l'union de sphères centrées sur chaque atome et le potentiel électrostatique du soluté est décrit par la production d'une charge apparente sur la surface de la cavité, ce qui implique un plus grand réalisme pour l'interaction électrostatique. Le traitement par ordinateur divise la surface en de petits morceaux sur lesquels la charge (et sa contribution au gradient) est évaluée. Sur la base de différentes études, on a défini la taille de ces sphères comme ayant un volume équivalent à environ 1,2 fois le rayon de Van der Waals [54-76].

II.9.1.3 La méthode COSMO-PCM (CPCM)

Le modèle COSMO-PCM (CPCM) représente quant à lui une approche différente basée sur l'implémentation du « Conductorlike Screening Model (COSMO) of solvation » [51-76]. Dans le modèle COSMO, le milieu environnant est décrit par un conducteur et non plus par un milieu diélectrique ($\epsilon = \infty$), permettant de fixer les conditions limites initiales. Les termes d'énergie calculés en premier lieu pour le conducteur, sont ensuite divisés par un facteur de scaling décrit par la fonction :

$$f(\epsilon) = \frac{\epsilon - 1}{\epsilon + X} \quad (II.54)$$

Où α est un facteur de correction empirique (fixé par comparaison avec les valeurs obtenues pour des cas analytiques simples impliquant un milieu diélectrique) et ϵ est le constant diélectrique (ici de l'eau), ce qui permet de revenir au milieu diélectrique originel.

Cette technique simplifie les calculs d'interactions électrostatiques et les corrections sont effectuées à posteriori pour le comportement diélectrique. Les implémentations actuelles de ce modèle incluent le calcul de multipôle allant jusqu'aux hexadecapôles pour représenter la densité de charge de la molécule de soluté.

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

Il est généralement reconnu que les erreurs de cavité sont plus faibles dans la méthode COSMO-PCM (CPCM) que dans la méthode PCM seule, ceci étant dû à l'utilisation, dans

COSMO, de conditions limites exprimées en termes de potentiel électrostatique plutôt qu'en termes de champ électrique.

Ces modèles ont cependant de nombreuses limitations ; l'une des plus importantes étant qu'ils ne permettent pas de tenir compte de l'aspect dynamique des effets entre le soluté et le solvant (liaisons hydrogène, par exemple). Malgré cela, ces méthodes de solvation peuvent être utilisées (approche du continuum ; méthodes SCRF et PCM) afin d'améliorer les énergies et les géométries des espèces chimiques intervenant dans mécanismes réactionnels, par exemple.

Références bibliographiques

- [1] J. S. Lomas, 1986, 67.
- [2] I. N. Levine, 5th edition, 1999, 455.
- [3] B. Oppenheimer, J Ann Phys, Rev, 1927, 84: 457.
- [4] J.P. Doucet, J. Weber, Academic Press, London, 1st edition, 1996, 266.
- [5] J.A. CHEMELLE, Thèse, université Claude Bernard Lyon 1, 2010.
- [6] D. CATALINA, Thèse, Université de Franche-Comté, 2009, 77.
- [7] J.A. CHEMELLE, Thèse, université Claude Bernard Lyon 1, 2010.
- [8] D. CATALINA, Thèse, Université de Franche-Comté, 2009, 77.
- [9] P. Hohenberg, W. Kohn, Phys. Rev, 1964, B136, 864.
- [10] J.L. RIVAIL, Livre, Paris, 1999: 318-319.
- [11] W. Kohn, L. Sham, Phys. Rev. A, 1965, 140, 1133.
- [12] I.N. Levine. Livre, 4th edition. Prentice Hall, 1991, 59.
- [13] J.J.P. Stewart, J Mol Model, 2007, 13, 1173-1213.
- [14] Y. BENJALAL, Thèse, Université Hassan II Mohammedia, 2009, 44.
- [15] J. Rezac, J. Fanfrlik, D. Salahub, P. Hobza, J. Chem. Theory Comput, 2009, 5: 1749-1760.
- [16] J.S. Binkley, J.A. Pople, Am Chem Soc, 1980, 102: 939.
- [17] L.H. Thomas, Mol Opt Phys, Rend Accad, 1927, 6: 602.
- [18] P. Hohenberg. W. Kohn, Phys Rev, 1964, A 136: 864.
- [19] W. Kohn, L. Sham, Phys Rev, 1965, A 140: 1133.
- [20] Rapport C. Audouze, UMR CNRS 8628. Université Paris-Sud, 2003, 1-8.
- [21] E. P. Wigner. Trans, Faraday Soc, 1938, 34: 678-685.
- [22] W. Kohn L.J. Sham, Phys Rev, 1965, A140: 1133-1138.
- [23] S.H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair. Can, J Phys, 1980, 58: 1200-1211.
- [24] J.P. Perdew, A. Zunger. Phys. Rev, 1981, B23:5048-5079.

- [25] F. Sim, A. St-Amant, I. Papai, D.R. Salahub, *J Am Chem Soc*, 1992, 114: 4391-4400.
- [26] T. Guillon, Thèse, Université de Toulouse, 2007, 98.
- [27] J.P. Perdew. *Phys Rev*, 1986, B33: 8822-24.
- [28] A.D. Becke, *Phys Rev*, 1988, A38: 3098-100.
- [29] J.P. Perdew, Y. Wang, *Phys Rev*, 1986, B33: 8800-8802.
- [30] Livre: J.P. Perdew. 91, Ed. P. Ziesche and H. Eschrig (Akademie Verlag, Berlin), 1991, 11.
- [31] J.P. Perdew, K. Burke and M. Ernzerhof, *Phys Rev Lett*, 1996, 77: 3865-3868.
- [32] J.P. Perdew, K. Burke and M. Ernzerhof, *Phys Rev Lett*, 1997, 78: 1396.
- [33] J.P. Perdew, S. Kurth, A. Zupan and P. Blaha, *Phys Rev Lett*, 1999, 82: 2544-2547, 5179.
- [34] M. Gerloch, Weinheim, 1994, 37.
- [35] K. Baldrige, *J Chem Phys*, 1997, 106: 6622.
- [36] J. Tomasi, M. Persico, *Chem Rev*, 1994, 94:2027.
- [37] J.G. Kirkwood, *J Chem Phys*, 1934, 2: 351.
- [38] L.J. Onsager, *Am Chem Soc*, 1936, 58:1486.
- [39] Y. Zhao, N. E. Schultz, D.G. Truhlar, *J. Chem. Phys.*, 2005, 123, 161103.
- [40] Y. Zhao, N. E. Schultz, D. G. Truhlar, *J Chem Theory Comput*. 2006, 2, 364.
- [41] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Acc. Chem. Res*, 2008, 41, 157-167.
- [42] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Chem. Acc*, 2008, 120, 215.
- [43] J.D. Chai, M. Head-Gordon, *J Chem Phys*, 2008, 128: 084106 (1-15).
- [44] J.D. Chai, M. Head-Gordon, *J Chem Phys*, 2008, 10: 6615-6620.
- [45] J.D. Chai, M. Head-Gordon, *J Chem Phys*, 2009, 131: 174105 (1-13).
- [46] R.S. Mulliken, *J Chem Phys*, 1955, 23: 1833-1846
- [47] W.J. Hehre, W.A. Lathan, R. Ditchfield, M.D. Newton, J.A. Pople, *Gaussian*, 1970, 70 (Quantum Chemistry Program Exchange, Program No. 237)
- [48] M.J. Dewar, S. Zoebisch, E. G. Healy, J.J.P. Stewart, *J. Chem. Soc.* 1985, 107: 3902.

- [49] J.J.P. Stewart, *J Comput. Chem*, 1989, 10: 209.
- [50] J.J.P. Stewart, *J Mol Model*, 2007, 13: 1173.
- [51] R.G. Parr and W. Yang, Oxford University Press, New York, Oxford, 1989, 112-113.
- [52] P. Geerlings, F. De Proft, and W. Langenaeker, *Chem Rev*, 2003, 103: 1793–1874.
- [53] R.S. Mulliken, *J Chem Phys*, 1934, 2: 782-793.
- [54] T. Koopmans, *Physica*, 1934, 1: 104-113.
- [55] R.G. Pearson, *J Chem Educ*, 1987, 64: 561-567.
- [56] R.G. Parr, L.V. Szentpaly, S Liu, *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 1922.
- [57] L.R. Domingo, M Arno, R. Contreras, P. Perez, *J Phys Chem*, 2002, A106: 952.
- [58] A.T. Maynard, M. Huang, W.G. Rice, and D.G. Covell, *Pro. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95: 11578-11583.
- [59] M. Huang, A. Maynard, J.A. Turpin, L. Graham, G.M. Janini, D.G. Covell, and G.R. William, *J. Med. Chem*, 1998, 41: 1371–1381.
- [60] G. Lewis, *J Am Chem Soc*, 1916, 38: 762-785.
- [61] A.E. Reed, L.A. Curtiss, et F. Weinhold, *Chem Rev*, 1988, 88: 899–926.
- [62] M.S. Sadjadi, B. Sadeghi, K. Zare, *THEOCHEM*, 2007, 817: 27–33.
- [63] M. MERCY, Thèse, Université de Toulouse, 2010.
- [64] P. Politzer, R.S. Mulliken, *J Chem Phys*, 1971, 55: 5135-5136.
- [65] J.B. Collins, A. Streitwieser, *J Comput Chem*, 1980, 1:81-87.
- [66] F. De Proft, J.M.L. Martin, P. Geerlings, *Chem Phys Lett*, 1996, 250: 393-401.
- [67] F. London, *J Phys Radium*, 1937, 8: 397-409.
- [68] J.A. Pople, *Proc R Soc, London*, 1957, 239: 541-549.
- [69] J.A. Pople, *Proc R Soc, London*, 1957, 239: 550-556.
- [70] H. F. Hameka, *Mol Phys*, 1958, 1:203-215.
- [71] D. Zeroka, H.F. Hameka, *J Chem Phys*, 1966, 45, 300-311.
- [72] H.F. Hameka, *Rev Mod Phys*, 1962, 34: 87-101.

[73] J.A. Pople, Faraday Soc, 1962, 34: 7-14.

[74] C. Adamo and V. Barone, J Chem Phys, 1998, 108: 664-675.

[75] M. Cossi, J Comp Chem, 1998, 19: 833.

[76] A. Rashin, B. Honig, J Phys Chem, 1985, 89: 5588.

III.1 Introduction

La théorie de la densité fonctionnelle a permis d'inclure les effets de corrélation des électrons dans les calculs de la chimie quantique. Elle permet aux nouvelles molécules d'intérêt d'être précisément étudiés à un coût de calcul inférieur à celui des méthodes ab initio pure post Hartree-Fock [1–3].

Le développement de nouvelles méthodes de DFT ont considérablement réduit les problèmes (en améliorant les fonctionnelles ou en ajoutant d'autres termes) ignorés par les méthodes classiques de la DFT comme l'estimation des chaleurs de formation, des énergies de liaison, et des géométries moléculaires des composés organiques [4–7]. Parmi les fonctionnelles, la famille du Minnesota de corrélation d'échange fonctionnelle du groupe du Minnesota développée par Zhao et Truhlar [8–14], et l'hybride corrigé à long terme (LC) WB97X-D fonctionnelle proposée par Head-Gordon et ses collègues (Famille de dispersion empirique fonctionnelle de Head-Gordon) [15–17].

Dans la première partie de ce chapitre, nous décrivons la formation des complexes 1,8-ANS@ β -CD et 1,8-ANS@CB[7], en utilisant la méthode semi-empirique PM3 pour localiser les structures de plus basse énergies.

Dans la deuxième partie, les complexes plus stables obtenus par les calculs PM3, ont été optimisés en phases gazeuse et aqueuse aux niveaux théoriques B3LYP, M06-2X et WB97X-D avec la base 6-31G (d) sans imposer aucune restrictions afin de s'approcher à la géométrie idéale de ces complexes. L'effet de la solvation implicite a été pris en considération. Des calculs de fréquence sont effectués pour confirmer qu'aucune valeur propre négative n'a été trouvée pour les structures finales. Après cela, les paramètres thermodynamiques et les énergies des orbitales moléculaires de frontières ont été estimés. L'analyse des bandes des orbitales naturelles (NBO) et la théorie quantique de l'atome dans une molécule (QTAIM) ont été appliquées comme des approches puissantes pour l'évaluation des interactions intermoléculaires entre les molécules β -CD, CB[7] et le 1,8-ANS.

Enfin, nous avons fait une comparaison systématique entre les déplacements chimiques obtenus à partir des calculs GIAO et les valeurs expérimentales correspondantes du RMN de proton [34].

III.2 Méthodologie d'inclusion

Les structures initiales de l'invité 1,8-ANS et l'hôte β -CD étaient extraites respectivement de la base de données des composés PUBCHEM [18] et de Chem office 3D Ultra (version 10, Cambridge Software) [19], tandis que la structure initiale de la CB[7] a été construite par le logiciel hyperchem [20]. Les trois structures 1,8-ANS, CB[7] et β -CD ont été optimisées par les méthodes PM3 et DFT.

Les structures optimisées et la numérotation des atomes des hôtes et de l'invité sont données dans la **Figure III.1**

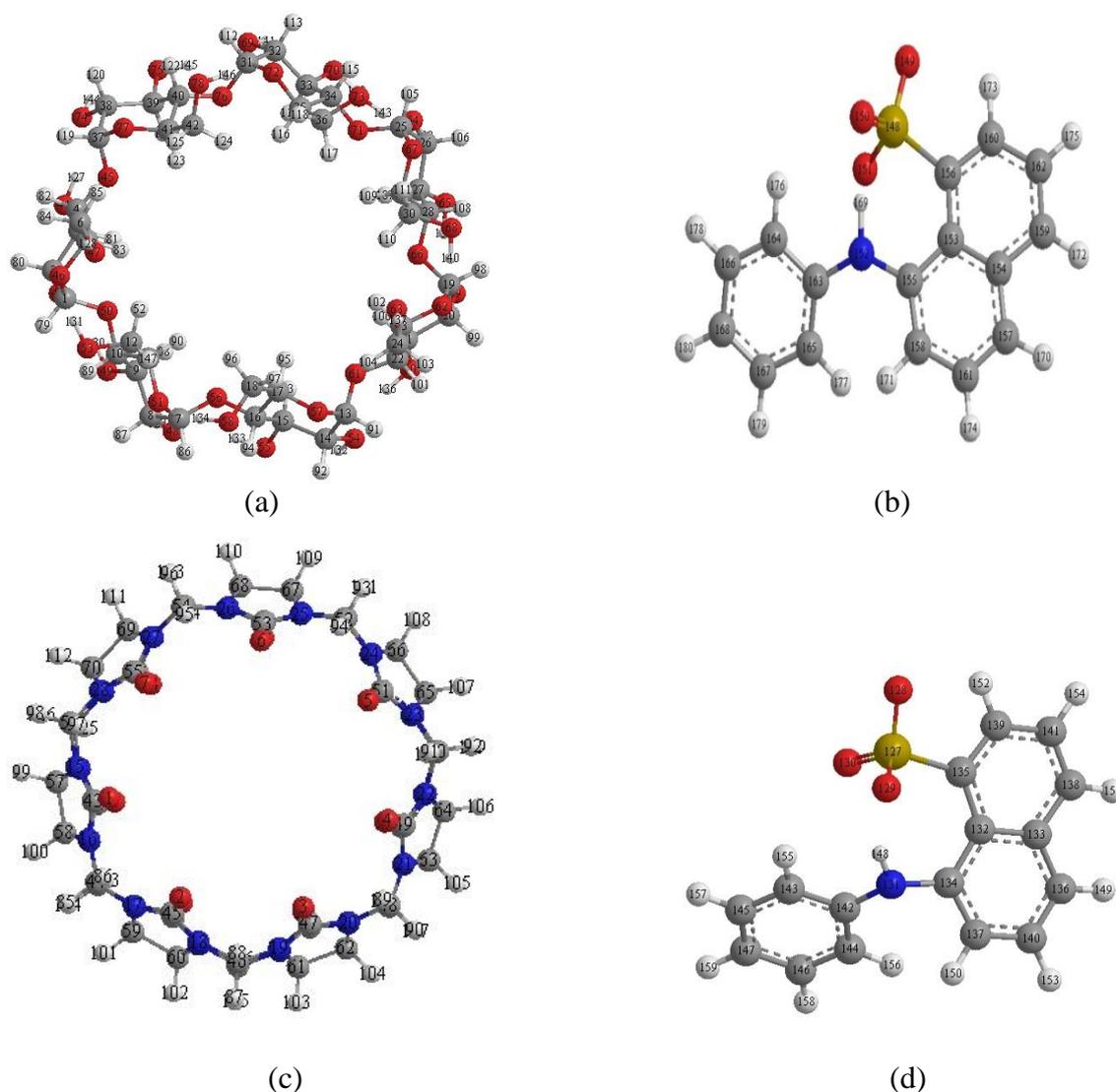


Figure III.1: Structures géométriques de la β -CD (a), la CB[7] (c) et 1,8-ANS (b,d) optimisées par la méthode DFT (WB97X-D/6-31G(d)).

Pour le processus complexation, nous avons suivi la méthode décrite dans la littérature [21-24].

- Pour le complexe 1,8-ANS@ β -CD, les atomes d'oxygène glycosidiques de β -CD ont été placés sur le plan XY; leur centre est défini comme l'origine des coordonnées du système. Les hydroxyles secondaires de la β -CD ont été placés dans la direction positive de l'axe Z. La molécule invitée est placée initialement le long de l'axe Z. Deux orientations possibles de la molécule invitée dans le complexe ont été prises en compte (orientation 1: le cycle benzénique entrant dans la cavité de la β -CD par son côté large, orientation 2: le cycle benzénique pénétrant dans la cavité de la β -CD par son côté étroit). Les modèles d'inclusion sont montrés sur la **Figure III.2.a**. La position relative entre l'hôte et l'invité a été déterminée par la coordonnée Z de l'atome de carbone (C8 *) de l'invité.
- Pour le complexe 1,8-ANS@CB[7], *l'orientation 1'*, le phényle de 1,8-ANS est orienté vers la cavité de la CB[7] et pour *l'orientation 2'*, le naphthalène de 1,8-ANS est orienté vers la cavité de la CB[7] voir la **Figure III.2.b**.

Les structures générées à chaque étape pour les deux complexes ont été optimisées avec la méthode PM3 sans imposer aucune restriction.

En raison de son efficacité élevée dans le calcul des systèmes de CD et CB, la méthode semi-empirique PM3 s'est révélée être un outil puissant dans l'étude conformationnelle des complexes. C'est pourquoi elle a été sélectionnée pour localiser les structures les plus stables du processus d'inclusion de 1,8-ANS avec la β -CD et la CB[7].

Les calculs semi-empiriques ont été effectués avec le logiciel MOPAC2016, tandis que les calculs DFT ont été effectués à l'aide du logiciel Gaussian 09 avec l'interface graphique Gauss View.

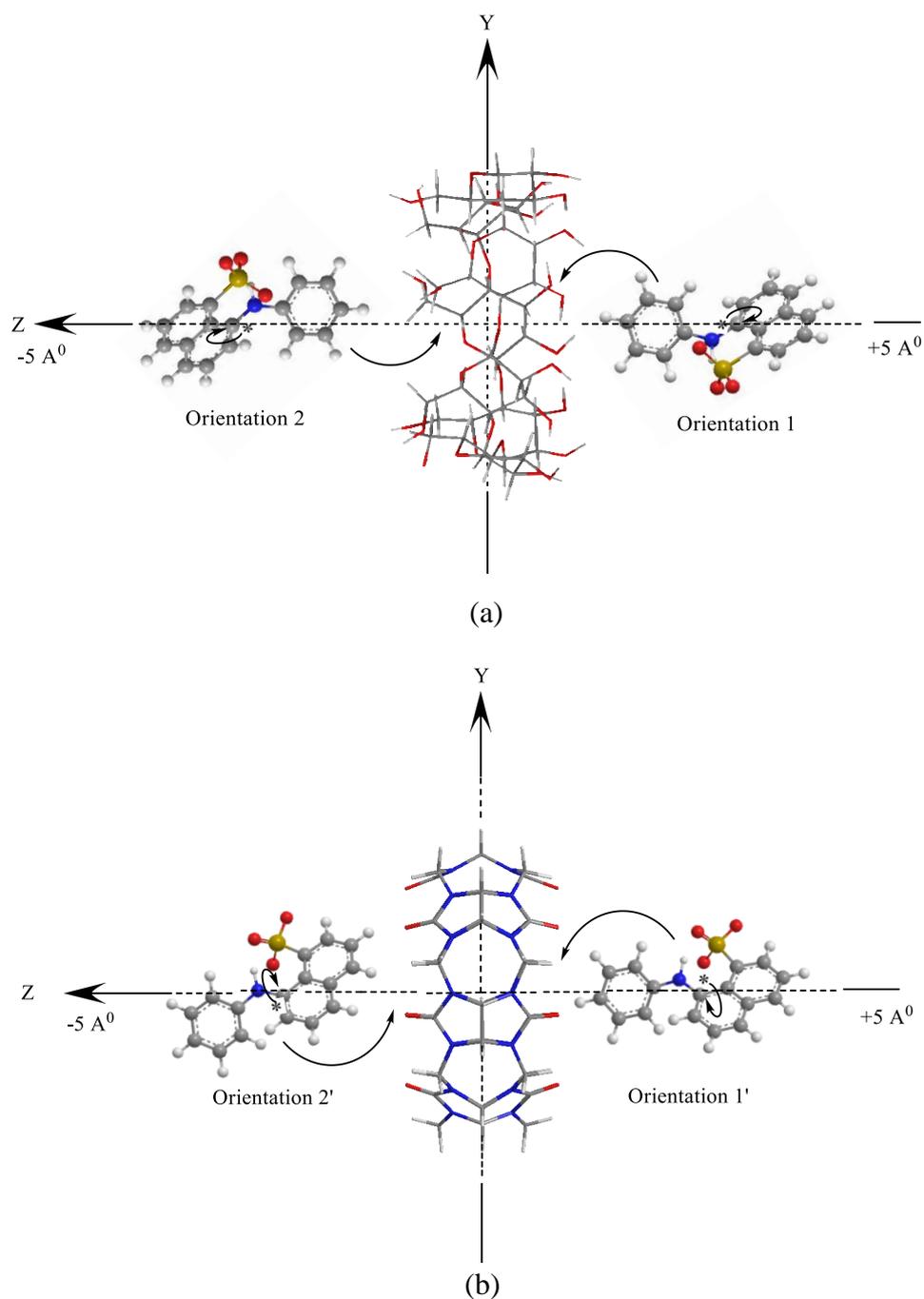


Figure III.2: Mode d'inclusion des deux complexes 1,8-ANS@β-CD (a) et 1,8-ANS@CB[7] (b).

Afin de quantifier les interactions entre 1,8-ANS@β-CD et 1,8-ANS@CB[7] des géométries optimisées, nous avons calculé les énergies d'interaction et de déformation en utilisant les équations suivantes :

$$E_{Interaction} = E_{Complexe} - (E_{\beta-CD,CB[7]}^{SP} + E_{1,8-ANS}^{SP}) \quad (III.1)$$

Où $E_{\beta\text{-CD}}^{\text{SP}}$, $E_{\text{CB}[7]}^{\text{SP}}$ et $E_{1,8\text{-ANS}}^{\text{SP}}$ représentent les énergies en un point (single point) de la $\beta\text{-CD}$, la $\text{CB}[7]$ et du 1,8-ANS respectivement dans les complexes optimisés

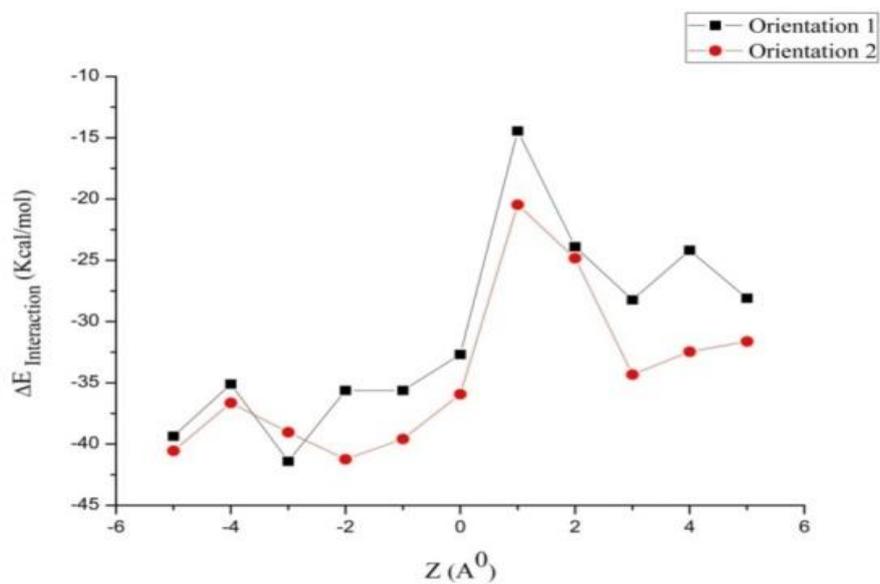
L'énergie de déformation de chaque composant, hôte et invité est définie comme la différence entre l'énergie du composant totalement optimisé par rapport à son énergie dans le complexe.

$$E_{(\text{Component})}^{\text{DEF}} = E_{\text{SP}(\text{component})}^{\text{Opt}} - E_{(\text{component})}^{\text{Opt}} \quad (\text{III. 2})$$

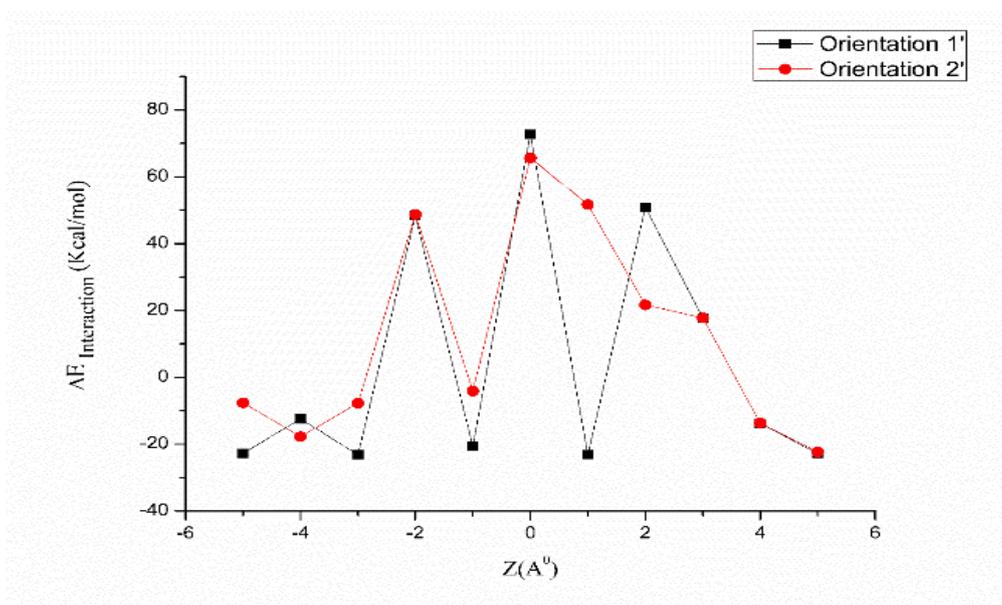
III.3 Résultats et discussions

III.3.1 Energies

La représentation graphique des structures optimisées pendant le processus d'inclusion des complexes de 1,8-ANS@ $\beta\text{-CD}$ et 1,8-ANS@ $\text{CB}[7]$ produit quatre courbes, illustrées dans la **Figure III.3**. Les énergies d'interaction obtenues ont des valeurs négatives, cela signifie que la complexation de 1,8-ANS dans les deux molécules hôtes est thermodynamiquement favorable. D'après la **Figure III.3** Nous avons remarqué la présence de plusieurs minimums locaux, et un minimum global pour chaque orientation. Les structures les plus stables pour les orientations 1 et 2 du complexe 1,8-ANS@ $\beta\text{-CD}$ et les orientations 1' et 2' du complexe 1,8-ANS@ $\text{CB}[7]$ sont localisées, respectivement à $Z = -3, -2, -3$ et -5 \AA , et les valeurs énergétiques correspondantes sont égales à $-41,40, -41,24, -43,90$ et $-42,98 \text{ kcal/mol}$. La petite différence de l'énergie (0,16 et 0,92 kcal/mol) entre les différentes orientations n'indique pas l'orientation la plus favorable. Pour cette raison, les complexes générés ont été entièrement optimisés à haut niveau de calcul avec la théorie DFT, en utilisant les fonctionnelles suivantes, B3LYP/6-31G(d), M06-2X/6-31G(d) et WB97X-D/6-31G(d) dans les phases gazeuse et aqueuse. Les énergies d'interaction et de déformation calculées pour les quatre orientations ont été rapportées et comparées dans le **Tableau III. 1**. Les énergies d'interaction pour les quatre complexes avec les trois fonctionnelles sont négatives, ce qui confirme que l'inclusion du 1,8-ANS dans la $\beta\text{-CD}$ et la **CB[7]** est énergétiquement favorable.



(a)



(b)

Figure III.3: Profil des énergies d'interaction des complexes 1,8-ANS@β-CD (a) et 1,8-ANS@CB[7] (b) à différentes positions Z (calculs PM3)

Le **Tableau III.1** montre que, contrairement aux calculs PM3, l'énergie d'interaction est en faveur de l'orientation 2 de 4,89, 24,58 et 23,32 kcal/mol pour le complexe 1,8-ANS @ β -CD et 0.05, 0.30 et 0.66 kcal/mol pour 1,8-ANS@CB[7] respectivement pour B3LYP/6-31G(d), M06-2X/6-31G(d) et WB97X-D/6-31G(d). Cependant, les valeurs les plus importantes de $\Delta E_{\text{interaction}}$ sont obtenues avec WB97X-D/6-31G (d).

Pour la WB97X-D, l'effet de dispersion est un facteur important pour les systèmes supramoléculaires, car les forces de dispersion augmentent avec le nombre d'atomes ce qui entraîne également une augmentation du poids moléculaire [32].

- (i) Les effets de corrélation électronique jouent un rôle important dans la nature des interactions intermoléculaires ayant probablement une contribution considérable des forces de dispersion [32].
- (ii) Les énergies d'interaction incluant l'effet de solvant supportent celles obtenues en phase gazeuse. Les énergies d'interaction des orientations 2 et 2' sont plus négatives que celles des orientations 1 et 1'.

Le **Tableau III.1** montre aussi que la différence de l'énergie d'interaction entre les différentes orientations pour 1,8-ANS@ β -CD calculée par la méthode B3LYP correspond à 1,48 kcal/mol; en faveur de l'orientation 2. Cette différence devient respectivement égale à 15,96 kcal/mol et 16,17 kcal/mol pour M06-2X et WB97X-D. Dans le cas de 1,8-ANS@CB[7] la différence de l'énergie d'interaction correspond à : 0.04, 0.07 et 4.35 kcal/mol respectivement pour B3LYP, M06-2X et WB97X-D, ce qui confirme la stabilité des orientations 2 et 2' par rapport aux orientations 1 et 1'.

À partir des résultats obtenus en phases gazeuse et aqueuse, nous pouvons conclure que les fonctionnelles M06-2X et WB97X-D prédisent des structures géométriques plus stables que la méthode B3LYP.

Enfin, nous avons comparé les valeurs énergétiques des complexes les plus stables formés avec les deux molécules hôtes. Nous avons remarqué que les différences énergétiques entre les énergies d'interaction dans les deux phases sont en faveur de l'orientation 2 du complexe 1,8-ANS@ β -CD. On en déduit alors, que la complexation de 1,8-ANS dans la β -

CD est thermodynamiquement plus favorable que dans les complexes formés avec la CB[7] est par conséquent le complexe 1,8-ANS@ β -CD présente une meilleure stabilité.

Tableau III.1: Différentes énergies des complexes 1,8-ANS@ β -CD et 1,8-ANS@CB[7] en phase gazeuse et aqueuse calculées par la méthode DFT.

| Energies | En phases gazeuse (aqueuse) | | | |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | β -CD | CB[7] | | |
| | Orientation 1 | Orientation 2 | Orientation 1' | Orientation 2' |
| B3LYP/6-31G(d) | | | | |
| $\Delta E_{\text{interaction}}$ | -59.14 (-24.23) | -64.03 (-25.71) | -30.64 (-6.46) | -30.59 (-6.50) |
| $E_{\text{DEF(Hôte)}}$ | 15.62 (6.39) | 21.36 (8.47) | 0.82(0.09) | 0.84 (0.09) |
| $E_{\text{DEF(Invité)}}$ | 1.97 (0.85) | 2.65 (1.02) | 1.60(2.07) | 1.62 (2.07) |
| M06-2X/6-31G(d) | | | | |
| $\Delta E_{\text{interaction}}$ | -37.35 (-42.60) | -61.93(-58.56) | -42.48 (-17.22) | -42.78 (-17.29) |
| $E_{\text{DEF(Hôte)}}$ | 21.84 (11.38) | 45.40 (28.99) | 1.48 (0.40) | 1.49 (0.40) |
| $E_{\text{DEF(Invité)}}$ | 3.17 (1.47) | 5.89 (4.16) | 1.86 (0.61) | 1.86 (0.61) |
| WB97XD/6-31G(d) | | | | |
| $\Delta E_{\text{interaction}}$ | -92.58 (-53.79) | -115.90(-69.96) | -44.68 (-19.52) | -44.02 (-23.87) |
| $E_{\text{DEF(Hôte)}}$ | 19.32 (8.19) | 40.23 (23.50) | 1.22 (0.33) | 1.56 (0.26) |
| $E_{\text{DEF(Invité)}}$ | 3.00 (2.49) | 5.29 (3.50) | 1.75 (0.50) | 2.11 (2.39) |

D'autre part, les résultats des énergies de déformation en phases gazeuse et aqueuse présentés dans le **Tableau III.1** montrent que l'énergie de déformation de la molécule β -CD pour 1,8-ANS@ β -CD avec toutes les fonctionnelles est supérieure à celle de la molécule de 1,8-ANS dans les deux orientations. Cela confirme que la flexibilité de la structure de la β -CD joue un rôle important dans l'augmentation de l'interaction intermoléculaire et la stabilité de l'ensemble du système lors de la complexation. La molécule de 1,8-ANS dans l'orientation 2 a besoin de plus d'énergie que celle de l'orientation 1 afin d'adapter sa structure pour se lier à l'intérieur de la cavité de la β -CD.

Pour le complexe 1,8-ANS@CB[7], l'énergie de déformation de la CB[7] est inférieure à celle de la molécule de 1,8-ANS. De plus les énergies de déformation de la β -CD sont plus grande que celles de la CB[7], cela confirme que la β -CD est la plus flexible.

D'après ces résultats, il apparaît que l'énergie de déformation de la β -CD semble être l'un des facteurs déterminants conduisant à la formation des complexes d'inclusion.

Dans la **Figure III.4**, nous avons illustré les structures géométriques des complexes les plus favorables données avec toutes les fonctionnelles B3LYP/6-31G(d), M06-2X/6-31G(d) et WB97X-D/6-31G(d).

Pour le complexe 1,8-ANS@ β -CD, nous avons remarqué que la molécule 1,8-ANS est partiellement insérée dans la cavité de la β -CD. La **Figure III.4.a** montre que toutes les géométries des complexes obtenues en phase aqueuse sont presque similaires à celles obtenues en phase gazeuse. Il est révélé que dans les deux orientations, le phényle est complètement inséré dans la cavité de la β -CD [33, 34]. En raison de la nature hydrophile de l'ion SO_3^- , le 1,8-ANS ne peut pas être inclus profondément dans la cavité de la β -CD [35]. La structure géométrique de l'orientation 2 est en bon accord avec les résultats expérimentaux obtenus par Juziro Nishijo et al [33], où l'insertion de phényle dans la cavité de l'hôte est confirmée [33].

Dans le complexe 1,8-ANS@CB[7] pour les deux orientations présentées ci-dessous (voir **Figure III.4.b**) dans la phase gazeuse comme dans la phase aqueuse, la molécule 1,8-ANS est située entièrement à l'extérieur de la cavité. Contrairement à la β -CD, une exclusion de 1,8-ANS de la cavité CB[7] a été observé, ce résultat est en bon accord avec les données expérimentales confirmées par Brian D. Wagner et al [29].

Dans tous les cas, les liaisons hydrogènes sont identifiées que ce soit entre l'invité et les groupements hydroxyles de la β -CD ou bien entre l'invité et les C-H ou CH_2 à la périphérie de la CB[7]. Les interactions mutuelles des liaisons hydrogènes hôte-invité contribuent fortement à stabilité des complexes [36].

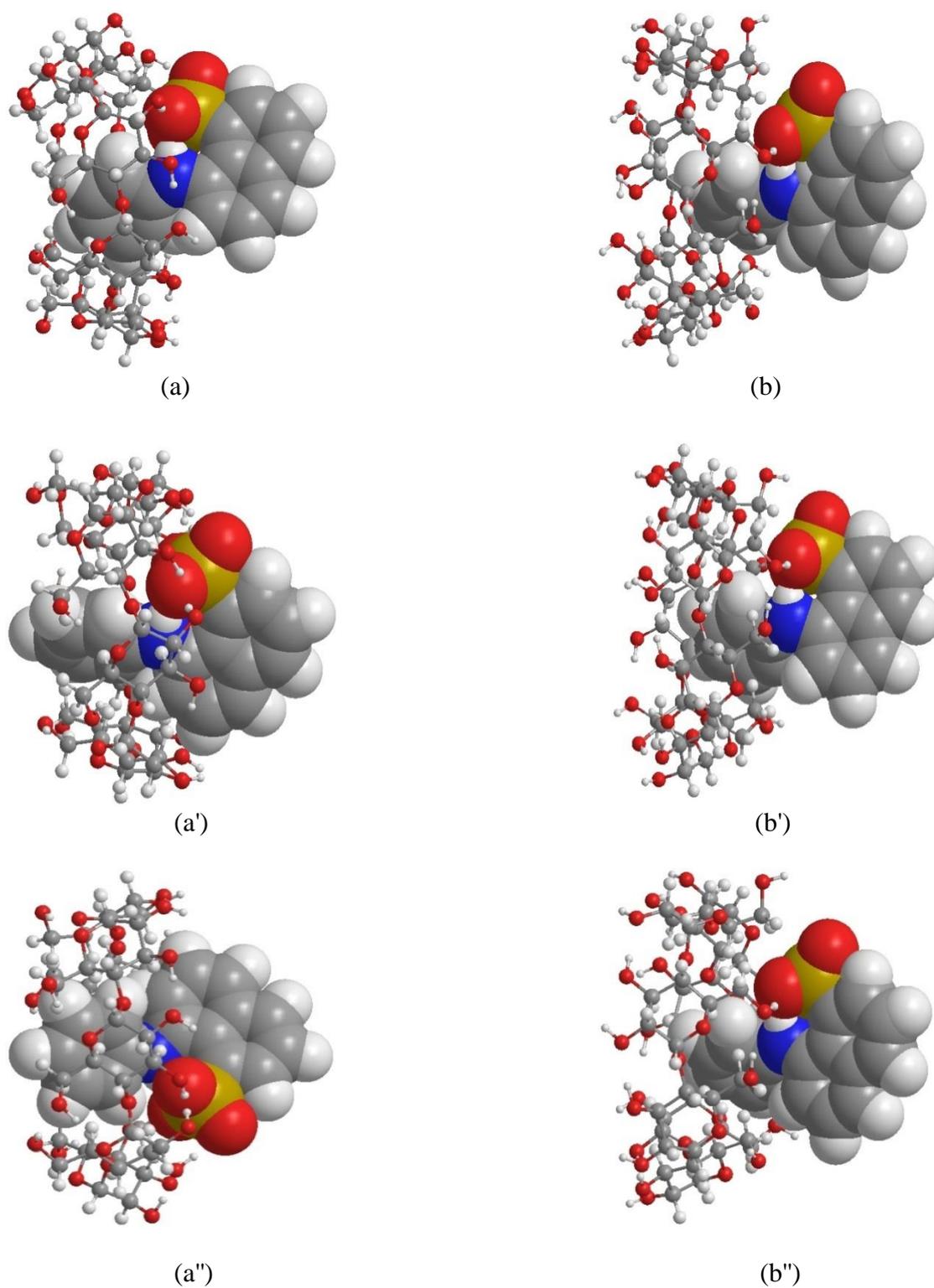


Figure III.4: Structures géométriques des complexes les plus stables obtenus à partir de B3LYP/6-31G(d) (a, b), M06-2X/6-31G(d) (a', b') et WB97X-D/6-31G(d) (a'', b'') calculées pour 1,8-ANS@ β -CD en phase aqueuse.

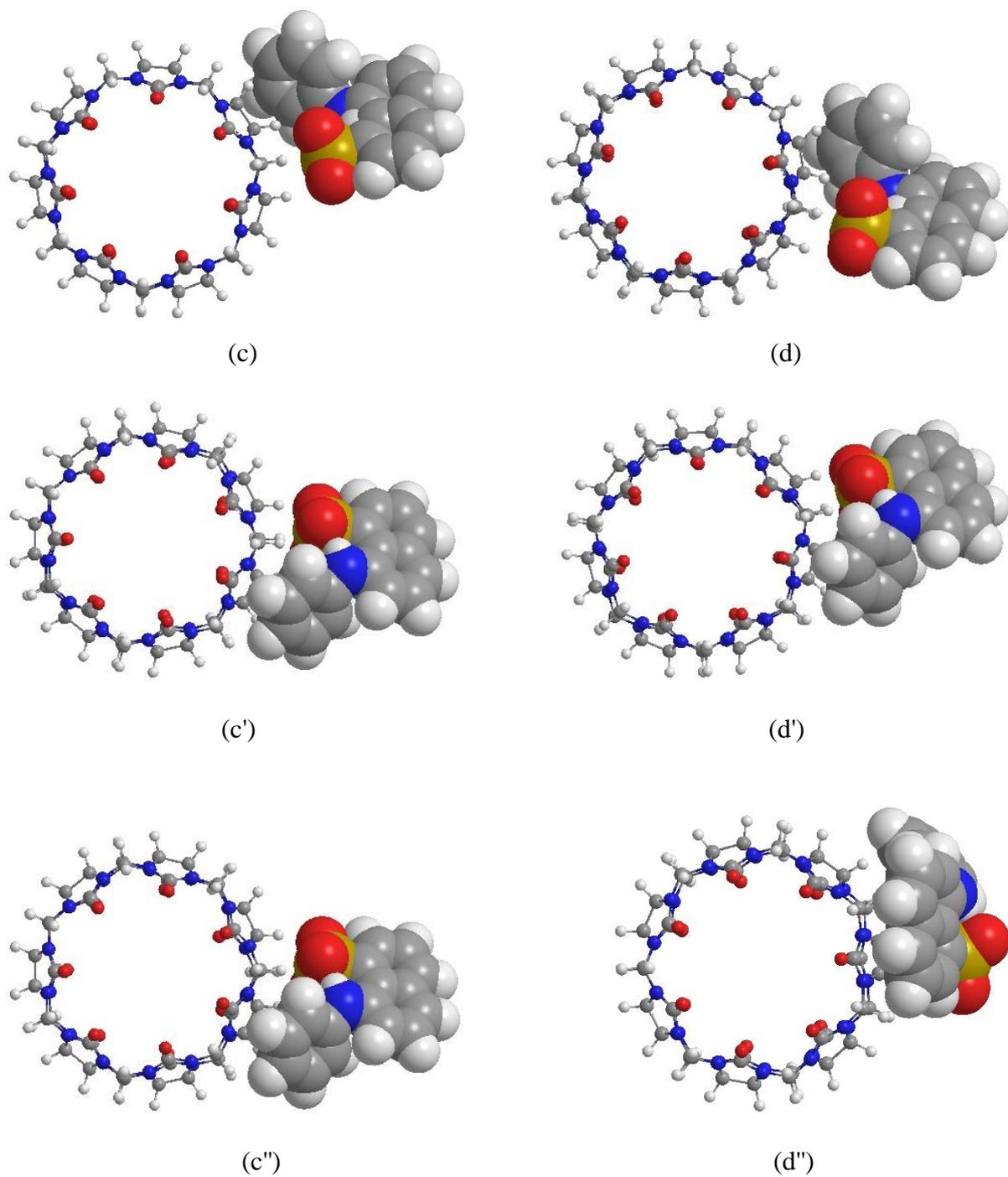


Figure III.4': Structures géométriques des complexes les plus stables obtenus à partir de B3LYP/6-31G(d) (c, d), M06-2X/6-31G(d) (c', d') et WB97X-D/6-31G(d) (c'', d'') calculées pour 1,8-ANS@CB[7] en phase aqueuse.

III.3.2 Paramètres géométriques

Les **Tableaux III.2** et **III.2'**, présentent quelques paramètres géométriques pour le 1,8-ANS libre et encapsulé dans la β -CD et la CB[7] des quatre orientations en phase aqueuse calculés par B3LYP/6-31G(d), M06-2X/6-31G(d) et WB97X-D/6-31G(d). Les résultats indiquent que la molécule de 1,8-ANS dans les différentes orientations a subi des modifications par rapport à sa géométrie initiale. Ces modifications sont justifiées par la différence entre les valeurs des longueurs de liaison, des angles valenciels et des angles dièdres. Il a également été constaté une distorsion significative des angles dièdres par rapport aux autres paramètres. La modification des paramètres géométriques est un indicateur de la déformation de la molécule 1,8-ANS lors de la complexation afin de s'adapter avec les cavités des deux hôtes β -CD et CB[7].

Tableau III.2: Paramètres géométriques (longueurs de liaisons, angles valenciels et angles dièdres) du 1,8-ANS avant et après inclusion dans la β -CD calculés avec les méthodes B3LYP/6-31G(d) // M06-2X/6-31G(d) // WB97X-D/6-31G(d).

| | <i>1,8-ANS isolé</i> | <i>Orientation 1</i> | <i>Orientation 2</i> |
|--|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <i>Longueurs de liaison (Å)</i> | | | |
| N ₁₅₂ -C ₁₆₃ | 1.39/1.39/1.39 | 1.39/1.38/1.38 | 1.40/1.40/1.40 |
| S ₁₄₈ -C ₁₅₆ | 1.83/1.81/1.82 | 1.81/1.80/1.79 | 1.82/1.80/1.80 |
| S ₁₄₈ -O ₁₅₁ | 1.49/1.47/1.47 | 1.49/1.48/1.48 | 1.47/1.47/1.47 |
| S ₁₄₈ -O ₁₄₉ | 1.49/1.47/1.47 | 1.49/1.48/1.47 | 1.50/1.48/1.48 |
| <i>Angles valenciels (°)</i> | | | |
| N ₁₅₂ -C ₁₆₃ -C ₁₆₅ | 124.40/124.24/124.24 | 124.69/125.14/126.47 | 122.89/122.03/122.38 |
| N ₁₅₂ -C ₁₆₃ -C ₁₆₄ | 117.43/117.35/117.47 | 117.02/116.05/115.38 | 118.43/119.015/118.70 |
| S ₁₄₈ -C ₁₅₆ -C ₁₆₀ | 112.58/113.35/113.03 | 112.78/112.74/112.89 | 113.07/114.61/114.23 |
| S ₁₄₈ -C ₁₅₆ -C ₁₅₃ | 126.82/126.01/126.48 | 125.86/125.74/125.53 | 125.87/124.74/125.05 |
| <i>Angles dièdres (°)</i> | | | |
| N ₁₅₂ -C ₁₆₃ -C ₁₆₄ -C ₁₅₅ | 167.14/174.99/174.95 | 179.71/158.12/-173.10 | 151.91/136.46/135.95 |
| N ₁₅₂ -C ₁₆₃ -C ₁₆₅ -C ₁₅₅ | -15.707/-6.69 /-6.64 | -2.28/-26.08/6.05 | -31.15/-46.38/-46.97 |
| O ₁₅₁ -S ₁₄₈ -C ₁₅₆ -C ₁₅₃ | -60.66/-55.33/-58.79 | -59.62/-55.96/-56.92 | -59.28/-41.05/-44.86 |
| O ₁₅₁ -S ₁₄₈ -C ₁₅₆ -C ₁₆₀ | 116.28/120.36/117.70 | 118.18/119.95/119.75 | 117.26/133.44/129.45 |
| O ₁₅₀ -S ₁₄₈ -C ₁₅₆ -C ₁₅₃ | 60.07/65.47/62.08 | 61.20/64.76/63.27 | 63.55/80.92/76.36 |

Tableau III.2': Paramètres géométriques (longueurs de liaisons, angles valentiels et angles dièdres) du 1,8-ANS avant et après inclusion dans la CB[7] calculés avec les méthodes B3LYP/6-31G(d) // M06-2X/6-31G(d) // WB97X-D/6-31G(d).

| | <i>1,8-ANS isolé</i> | <i>Orientation 2'</i> |
|---|--------------------------|--------------------------|
| <i>Longueurs de liaison (Å)</i> | | |
| N ₁₃₁ -C ₁₃₄ | 1.39/1.39/1.39 | 1.39/1.39 /1.40 |
| S ₁₂₇ -C ₁₃₅ | 1.83/1.81/1.82 | 1.83/1.81 /1.81 |
| S ₁₂₇ -O ₁₃₀ | 1.49/1.47/1.47 | 1.50/1.49/1.49 |
| S ₁₂₇ -O ₁₂₉ | 1.50/1.49/1.49 | 1.48/1.47/1.47 |
| S ₁₂₇ -O ₁₂₈ | 1.49/1.47/1.47 | 1.48/1.47/1.47 |
| <i>Angles valentiels (°)</i> | | |
| O ₁₂₈ -S ₁₂₇ -O ₁₂₉ | 111.42/111.58/111.49 | 113.10/112.96/ 113.06 |
| O ₁₂₈ -S ₁₂₇ - C ₁₃₅ | 105.96/105.70/105.84 | 106.08/105.42/105.30 |
| O ₁₂₉ -S ₁₂₇ -O ₁₃₀ | 113.44/113.55/113.64 | 111.19/111.40/111.21 |
| O ₁₂₉ -S ₁₂₇ - C ₁₃₅ | 105.59/105.93/105.78 | 106.40/105.89/106.59 |
| O ₁₃₀ -S ₁₂₇ - C ₁₃₅ | 106.17/105.72/105.80 | 106.14/107.31/106.57 |
| <i>Angles dièdres (°)</i> | | |
| C ₁₄₂ -N ₁₃₁ -C ₁₃₄ -C ₁₃₂ | 145.89/135.58/133.79 | 145.75/130.97/140.69 |
| O ₁₃₀ -S ₁₂₇ - C ₁₃₅ - C ₁₃₉ | 116.28/120.36/117.70 | -121.73/-114.24 /-118.17 |
| O ₁₂₉ - S ₁₂₇ - C ₁₃₅ - C ₁₃₉ | -122.98/-118.84/121.42 | -121.71/-114.23/-128.73 |
| O ₁₂₈ - S ₁₂₇ - C ₁₃₅ - C ₁₃₂ | 178.38 /-175.99 /-179.49 | -179.40/-168.25/170.62 |

D'autre part, les paramètres géométriques de la β -CD et de la CB[7] avant et après la complexation avec le 1,8-ANS sont rapportés dans les **Tableaux III.3 et III.3'**.

Pour le complexe 1,8-ANS@ β -CD, nous avons remarqué que les interactions entre l'hôte et l'invité entraînent une altération significative de la cavité de la β -CD par rapport sa forme libre (**Figure. III.S.1.a Annexe**). Les modifications géométriques de la β -CD après l'inclusion de l'invité sont illustrées sur les **Figures III.S.1.a et III.S.1.b (Annexe)**. Nous avons constaté que les longueurs des lignes en pointillé dans ces **Figures** sont plus courtes ou plus longues que celle dans la **Figure III.A.1**. La cavité ronde de la β -CD se transforme en une cavité de forme ovale. Par conséquent, les groupements hydroxyles des deux extrémités de la β -CD jouent un rôle important dans la complexation de 1,8-ANS. Ce résultat est confirmé par l'énergie de déformation (voir **Tableau III. 1**).

D'autre part, pour la CB[7], les longueurs des liaisons entre les atomes d'azote, de carbone et d'oxygène ont subi des modifications soit par diminution ou élongation de ces liaisons comparativement à leurs géométries initiales comme illustrés dans les **Figure III.S'.1, S'.1.a et S'.1.b (Annexe)**.

On peut conclure de ces résultats que la flexibilité de la molécule hôte est l'une des conditions pour la formation des complexes d'inclusion ou des associations stables.

Tableau III.3: Les paramètres choisis pour la β -CD libre et les formes complexées ont été calculés à l'aide des méthodes B3LYP/6-31G(d) // M06-2X/6-31G(d) // WB97X-D/6-3G(d).

| | β -CD isolé | β -CD dans l'orientation 1 | β -CD dans l'orientation 2 |
|-------------------------------|-------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <i>Hydroxyles primaires</i> | | | |
| O(77)-O(72) | 6.16/5.09/4.99 | 5.49/5.33/5.22 | 6.98/8.20/8.20 |
| O(72)-O(67) | 6.32/5.09/4.99 | 5.32/5.27/5.26 | 5.20/4.53/4.51 |
| O(67)-O(62) | 2.88/2.99/3.24 | 3.04/2.94/2.97 | 3.27/3.50/3.38 |
| O(62)-O(57) | 6.47/6.49/6.41 | 7.37/7.27/7.20 | 6.33/6.36/6.36 |
| <i>Hydroxyles secondaires</i> | | | |
| O(49)-O(74) | 8.29/8.24/8.15 | 9.81/8.56/8.68 | 8.93/9.19/9.63 |
| O(74)-O(69) | 5.63/5.78/5.76 | 5.39/5.42/5.44 | 4.83/3.73/3.92 |
| O(69)-O(58) | 9.61/10.30/10.49 | 8.05/7.58/7.62 | 7.99/8.72/8.75 |
| O(58)-O(54) | 5.68/5.71/5.68 | 7.04/6.66/6.72 | 7.79/7.26/7.25 |
| O(54)-O(49) | 7.70/8.11/8.16 | 5.84/5.84/5.87 | 5.54/5.32/5.30 |

Tableau III.3': Les paramètres choisis pour la CB[7] libre et les formes complexées ont été calculés à l'aide des méthodes B3LYP/6-31G(d) // M06-2X/6-31G(d) // WB97X-D/6-3G(d).

| | CB7 isolé | CB7 dans l'orientation 1' |
|----------------------------------|-------------------|---------------------------|
| <i>Longueurs de liaison (Å)</i> | | |
| O ₁ -O ₅ | 8.33/ 8.20/8.23 | 8.35/8.29/8.15 |
| O ₁₃ -O ₁₀ | 8.31/8.23/8.23 | 8.44/8.22/8.05 |
| N ₁₇ -N ₂₄ | 10.52/10.47/10.46 | 10.47/10.39/10.57 |
| N ₂₁ -N ₂₈ | 10.51/10.41/10.43 | 10.58/10.65/10.33 |
| N ₃₁ -C ₅₂ | 10.42/10.36/10.36 | 11.21/11.11/11.26 |
| C ₆₉ -C ₇₅ | 10.43/10.33/10.36 | 10.73/10.56/10.64 |
| C ₈₄ -C ₅₀ | 10.86/10.85/10.81 | 11.57/11.53/11.49 |

III.3.3 Propriétés thermodynamiques

À partir de l'analyse vibrationnelle, les fonctions thermodynamiques standards, telles que les variations d'enthalpie (ΔH^0), de l'énergie libre de Gibbs (ΔG^0) et de l'entropie (ΔS^0) des complexes 1,8-ANS@ β -CD et 1,8-ANS@/CB[7] à une atm et à 298,15 K calculées par B3LYP/6-31G(d), M06-2X/6-31G(d) et WB97X-D/6-3G(d) sont récapitulées dans les **Tableaux III.4, III.4'** (et **III.4S, III.4'S** en **Annexe**). D'après ces Tableaux nous avons remarqué que les quatre orientations dans les deux phases sont exothermiques ce qui confirme que la formation des complexes est thermodynamiquement favorable, cela est attribué aux interactions de Vander waals. De plus, l'énergie libre de Gibbs (ΔG^0) pour les quatre orientations est négative, ce qui suggère que la complexation de 1,8-ANS dans la β -CD (ou l'association avec la CB[7]) est un processus spontané à une atm et à 298,15 K. Pour le 1,8-ANS@ β -CD les résultats de nos calculs théoriques indiquent qu'il existe un bon accord avec les données expérimentales [33]. Pour 1,8-ANS@/CB[7] il n'y a pas de résultats expérimentaux pour les comparer avec nos résultats théoriques.

D'autre part les variations d'entropies (ΔS^0) de toutes les orientations sont négatives. Ce qui indique que la formation des complexes devient un processus exothermique guidé par l'enthalpie [37]. Le changement d'entropie est négatif (ΔS^0) dû à la barrière stérique provoquée par la forme géométrique moléculaire et la limitation de la cavité de la β -CD du degré de liberté de translation et de rotation de la molécule de 1,8-ANS [37]. Pour (ΔS^0), contrairement à nos calculs théoriques, les résultats expérimentaux ont montré que la complexation est accompagnée d'un changement positif d'entropie [33].

Tableau III.4: Paramètres thermodynamiques, HOMO, LUMO, Δ (HOMO-LUMO), potentiel chimique (μ), électronégativité (χ), dureté (η) et électrophilicité (ω) du 1,8-ANS, β -CD et des complexes d'inclusion dans les phases gazeuse et aqueuse calculées par la méthode WB97X-D/6-31G(d).

| | phase gazeuse | | | | Phase aqueuse | | | |
|---------------------------|---------------|-------------------|---------------|---------------|---------------|-------------------|---------------|---------------|
| | 1,8-ANS libre | β -CD libre | Orientation 1 | Orientation 2 | 1,8-ANS libre | β -CD libre | Orientation 1 | Orientation 2 |
| <i>WB97X-D/6-31G(d)</i> | | | | | | | | |
| ΔH^0 (kcal/mol) | - | - | -65,20 | -68,20 | - | - | -36,88 | -39,19 |
| ΔG^0 (kcal/mol) | - | - | -42,02 | -47,10 | - | - | -13,01 | -19,64 |
| ΔS^0 (cal/mol. K) | - | - | -63,48 | -77,75 | - | - | -65,55 | -80,07 |
| HOMO | -3,54 | -9,25 | -4,90 | -5,17 | -6,80 | -9,25 | -6,80 | -7,07 |
| LUMO | +3,54 | 3,26 | +2,26 | +2,09 | 0,27 | 3,54 | +0,24 | +0,19 |
| Δ (HOMO- LUMO) | 7,08 | 12,51 | 7,16 | 7,26 | 7,07 | 12,79 | 7,04 | 7,26 |
| μ (eV) | -0,07 | -2,99 | -1,32 | -1,54 | -3,26 | -2,85 | -3,28 | -3,44 |
| χ (eV) | 0,07 | 2,99 | 1,32 | 1,54 | 3,26 | 2,85 | 3,28 | 3,44 |
| S (eV) | 0,28 | 0,16 | 0,28 | 0,27 | 0,28 | 0,15 | 0,28 | 0,27 |
| η (eV) | 3,54 | 6,25 | 3,58 | 3,63 | 3,53 | 6,39 | 3,52 | 3,63 |
| ω (eV) | 0,0007 | 0,72 | 0,24 | 0,32 | 1,51 | 0,64 | 1,53 | 1,63 |

Tableau III.4': Paramètres thermodynamiques, HOMO, LUMO, Δ (HOMO-LUMO), potentiel chimique (μ), électronégativité (χ), dureté (η) et électrophilicité (ω) du 1,8-ANS, CB[7] et des complexes d'inclusion dans les phases gazeuse et aqueuse calculées par la WB97X-D/6-31G(d).

| | phase gazeuse | | | | Phase aqueuse | | | |
|---------------------------|---------------|-------------|----------------|----------------|---------------|-------------|----------------|----------------|
| | 1,8-ANS libre | CB[7] libre | Orientation 1' | Orientation 2' | 1,8-ANS libre | CB[7] libre | Orientation 1' | Orientation 2' |
| <i>WB97X-D/631G(d)</i> | | | | | | | | |
| ΔH^0 (kcal/mol) | - | - | -36,01 | -38,21 | - | - | -16,74 | -18,35 |
| ΔG^0 (kcal/mol) | - | - | -24,99 | -30,07 | - | - | -4,23 | -4,61 |
| ΔS^0 (cal/mol. K) | - | - | -27,31 | -36,97 | - | - | -41,96 | -46,11 |
| HOMO | -3,54 | -8,43 | -4,62 | -4,62 | -6,80 | -8,71 | -6,80 | -7,07 |
| LUMO | +3,54 | 2,72 | +2,72 | +2,99 | 0,27 | 2,45 | +0,46 | +0,38 |
| Δ (HOMO- LUMO) | 7,08 | 11,15 | 7,34 | 7,61 | 7,07 | 11,16 | 7,26 | 7,45 |
| μ (eV) | -0,07 | -2,85 | -0,95 | -0,81 | -3,26 | -3,13 | -3,17 | -3,34 |
| χ eV) | 0,07 | 2,85 | 0,95 | 0,81 | 3,26 | 3,13 | 3,17 | 3,34 |
| S (eV) | 0,28 | 0,18 | 0,27 | 0,26 | 0,28 | 0,18 | 0,27 | 0,26 |
| η (eV) | 3,54 | 5,57 | 3,67 | 3,80 | 3,53 | 5,58 | 3,63 | 3,72 |
| ω (eV) | 0,0007 | 0,73 | 0,12 | 0,08 | 1,51 | 0,88 | 1,38 | 1,49 |

III.3.4 Analyse des orbitales moléculaires frontières (FMO)

Afin de comprendre la stabilité globale et la réactivité chimique des deux complexes, nous avons étudié les orbitales moléculaires frontières. Les indices globaux de réactivité tels que l'électronégativité (χ), le potentiel électronique (μ), la dureté (η) et l'indice global d'électrophilicité (ω) ont été calculés en utilisant les équations suivantes :

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

$$\chi = -\mu = (E_{HOMO} + E_{LUMO})/2 \quad (4)$$

$$\eta = (E_{LUMO} - E_{HOMO})/2 \quad (5)$$

$$\omega = \mu^2/2\eta \quad (6)$$

Les résultats des paramètres d'énergies HOMO, LUMO et de réactivité μ , η et ω des complexes d'inclusion sont résumés dans les **Tableaux III.4, III.4'** et (**III.4S, III.4'S** en **Annexe**). Les valeurs des gaps énergétiques HOMO-LUMO obtenues avec la méthode WB97X-D/6-31G(d) en phase gazeuse (et aqueuse) pour le complexe 1,8-ANS@ β -CD sont respectivement égales à 7,16 (**7,04**) eV et 7,26(**7,26**) eV pour l'orientation1 et 2,

pour le complexe 1,8-ANS@CB[7] les valeurs sont respectivement estimées à 7,34 (et **7,26**) eV et 7,61 (**7,45**) eV pour l'orientation1' et 2'. D'après ces valeurs les orientations 2 et 2' sont plus stables que les orientations1 et 1'.

D'après les **Tableaux III.4 et III.4'**, nous avons constaté que les valeurs du potentiel chimique électronique (μ), la dureté (η), l'électronégativité (χ) et l'électrophilicité (ω) de ces complexes diffèrent des molécules libres hôtes et invitée. (i) Les valeurs des potentiels chimiques des différents complexes d'inclusion sont négatives. Cela indique que le processus d'encapsulation est spontané. (ii) Le potentiel chimique électronique est lié au transfert de charge d'un système de potentiel chimique élevé à un système de potentiel chimique inférieur [38]. Les valeurs du potentiel chimique du 1,8-ANS libre sont inférieures à celles de la β -CD et la CB[7] libres. On peut déduire donc que le transfert de charge lors de la formation du complexe se produit, dans les quatre orientations, de 1,8-ANS à la β -CD et à la CB[7].

(iii) lorsque la molécule de 1,8-ANS et la β -CD sont réunies; les électrons vont passer d'une électronégativité inférieure à une électronégativité supérieure [39]. (iv) La dureté chimique a été utilisée comme un outil pour comprendre la réactivité chimique et certaines autres propriétés d'un système moléculaire [40]. En fait, Zhou et Parr [41] ont rapporté que la stabilité d'une molécule est liée à sa dureté chimique. Il définit la résistance du système au transfert de charge. Ce dernier est moins susceptible de se produire pour les valeurs plus élevées de η [40, 41]. D'après les résultats rapportés dans les **Tableaux III.4 et III.4'** pour le calcul WB97X-D/6-31G(d) en phases gazeuse(et aqueuse), nous avons constaté que la valeur la plus importante de la dureté chimique pour l'orientation 2 est: (3,63/**3,63**) eV et par rapport à l'orientation 1 est : (3,58/**3,52**) eV du système 1,8-ANS@ β -CD et pour l'orientation 2' (3.80/**3.72**) eV par rapport à l'orientation 1' et (3.67/**3.63**) eV du système 1,8-ANS@CB[7], ce qui confirme l'importance du transfert de charge dans l'orientation 1 et 1' et par conséquent la stabilité des orientations 2 et 2' . (v) L'indice global de l'électrophilicité (ω) est un indice important et les grandes valeurs sont caractéristiques de la plupart des systèmes électrophiles [42]. L'électrophilicité calculée de l'orientation 1 en phases gazeuse (et aqueuse) est de 0,24 (et 1,53) eV, ce qui est nettement inférieur à la valeur de l'électrophilicité de l'orientation 2 avec la valeur de 0,32 (et 1,63) eV pour le complexe 1,8-ANS@ β -CD, tandis que le complexe 1,8-ANS@CB[7] ces valeurs sont de 0,12 (et 1,38) eV pour l'orientation 1' et de 0,08 (et 1,49) eV pour l'orientation 2'. Sur la base des résultats précédents, nous pouvons conclure que les orientations 2 et 2' sont considérées comme les complexes les plus électrophiles.

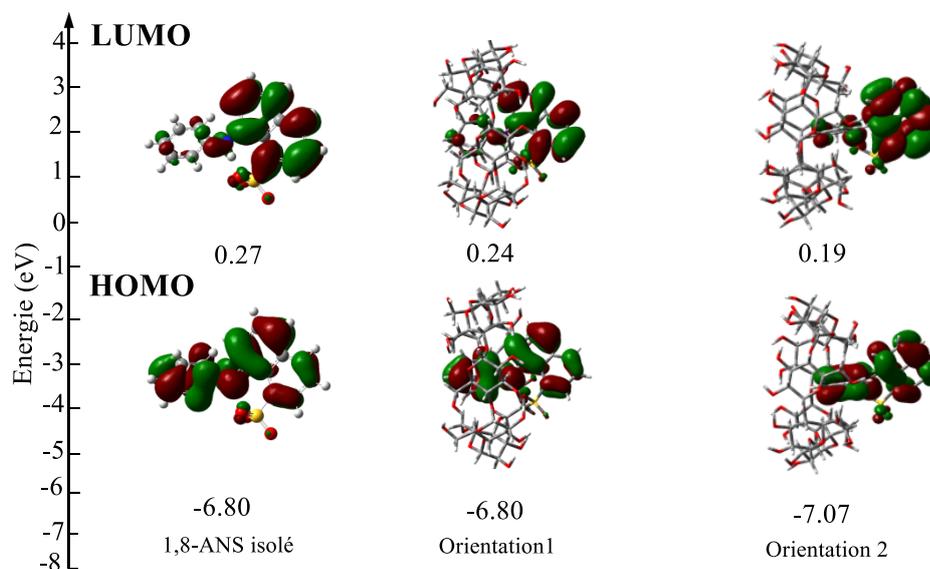


Fig.5.

Figure III.5: Orbitales frontières HOMO et LUMO pour la forme libre de 1,8-ANS et la forme complexée dans la β -CD obtenue selon la méthode WB97X-D/6-31G(d) en phase aqueuse.

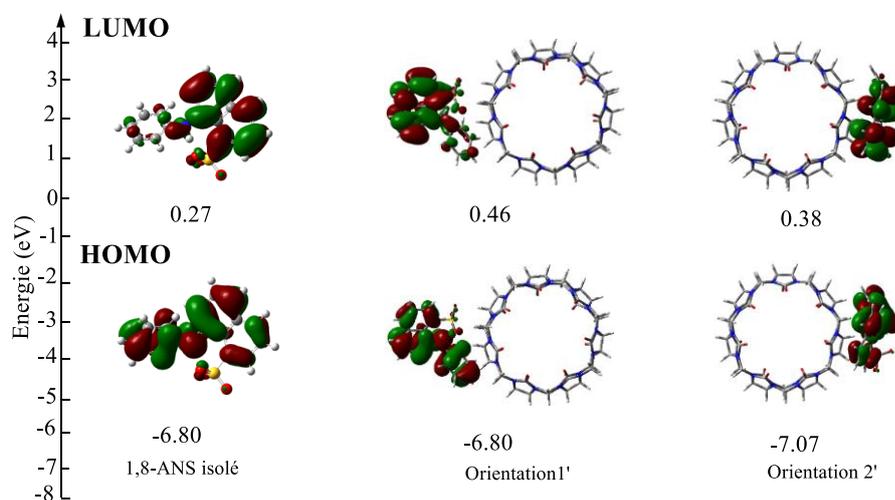


Fig.5'.

Figure III.5': Orbitales frontières HOMO et LUMO pour la forme libre de 1,8-ANS et la forme complexée dans la CB[7] obtenue selon la méthode WB97X-D/6-31G(d) en phase aqueuse.

III.3.5 Propriétés électroniques

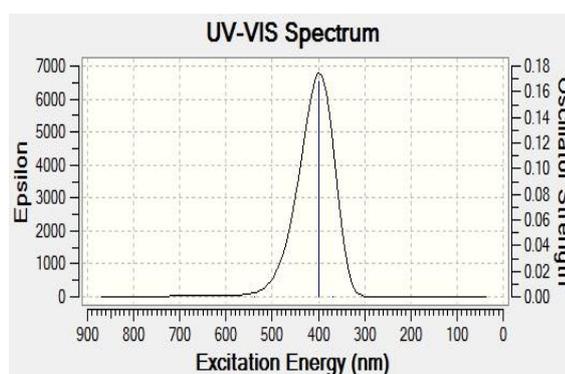
Pour déterminer la nature des transitions électroniques des complexes d'inclusion et envisager leurs spectres, nous avons entrepris un calcul de la théorie fonctionnelle de la densité (*TD-DFT*) avec le niveau B3LYP/6-31G(d) des structures entièrement optimisée de l'état fondamental dans la phase aqueuse.

Les résultats de calcul des spectres UV-vis sont regroupés dans et les **Tableaux III.5, III.5'** et les **Figures III.6, III.6'**. Une analyse qualitative de ces transitions est décrite ci-dessous.

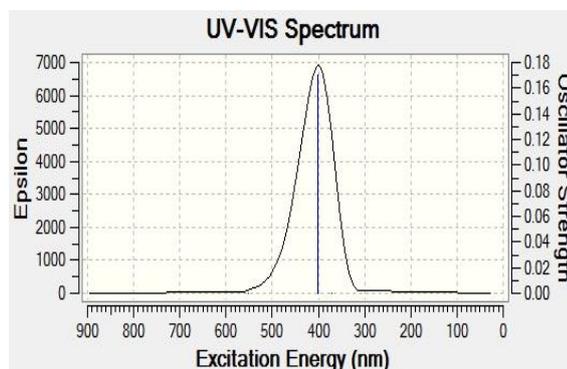
Tableau III.5: les transitions électroniques du complexe 1,8-ANS@ β -CD calculé par la méthode *TD-DFT* à B3LYP/6-31G(d) (a, b) en phase aqueuse respectivement dans l'orientation 1 et 2.

| B3LYP | | λ (nm) | | | Configuration |
|---------------|----------------|----------------|---------------|---------------|--|
| Orientation 1 | Bande 1 | 538.07 | 2.3042 | 0.0000 | H -1 \rightarrow L (7.07%) H \rightarrow L (40.19%) |
| | Bande 2 | 397.87 | 3.1162 | 0.1680 | H \rightarrow L (49.38%) |
| | Bande 3 | 369.73 | 3.3533 | 0.0000 | H \rightarrow L (3.27%) H \rightarrow L +3 (13.41%) H -1 \rightarrow L (22.73%) |
| Orientation 2 | Bande 1 | 543.09 | 2.2829 | 0.0000 | H -1 \rightarrow L (4.71%) H \rightarrow L (42.47%) |
| | Bande 2 | 391.84 | 3.1641 | 0.2290 | H \rightarrow L (49.03%) |
| | Bande 3 | 372.14 | 3.3317 | 0.0000 | H -1 \rightarrow L (16.26%) H \rightarrow L +3 (15.34%) H -3 \rightarrow L+2 (16.26%) H \rightarrow L+1 (8.31%) |

La bande d'absorption la plus intense a été observé pour chaque orientation 1 et 2, dont les longueurs d'ondes sont situées à $\lambda = 397.87$ nm et à $\lambda = 391.84$ nm et leurs énergies d'excitation correspondantes sont estimées de 3.1162 et 3.1641 eV avec une force d'oscillateur respectivement de 0.1680 et 0.2290.



(a)



(b)

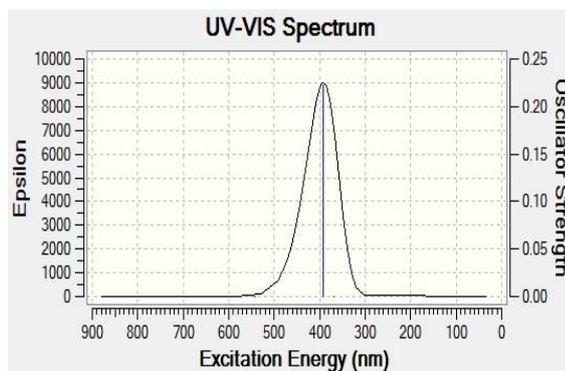
Figure III.6: Spectre d'absorption TD-DFT du complexe 1,8-ANS@ β -CD de l'orientation 1 (a) et l'orientation 2 (b).

Tableau III.5': les transitions électroniques du complexe 1,8-ANS@CB[7] calculé par la méthode *TD-DFT* à B3LYP/6-31G(d) (a', b') en phase aqueuse respectivement dans l'orientation 1 et 2.

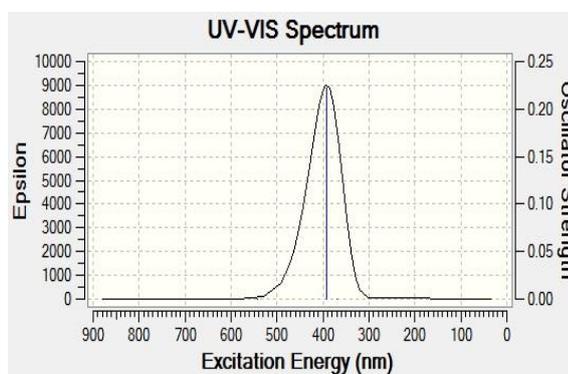
| B3LYP | | λ (nm) | E (eV) | f | Configuration |
|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|--|
| Orientation 1' | Bande 1 | 542.99 | 2.2834 | 0.0000 | H -1 \rightarrow L (5.23%) H \rightarrow L (41.94%) |
| | Bande 2 | 391.86 | 3.1638 | 0.2226 | H \rightarrow L (49.29%) |
| | Bande 3 | 370.27 | 3.3485 | 0.0000 | H \rightarrow L +3 (16.77%) H -1 \rightarrow L (20.45%) |
| Orientation 2' | Bande 1 | 542.99 | 2.2834 | 0.0000 | H -1 \rightarrow L (5.22%) H \rightarrow L (41.95%) |
| | Bande 2 | 391.89 | 3.1640 | 0.2227 | H \rightarrow L (49.29%) |
| | Bande 3 | 370.26 | 3.3486 | 0.0000 | H \rightarrow L +3 (16.77%) H -1 \rightarrow L (20.44%) |

Le spectre UV-vis calculé pour l'orientation 1' et 2', révèle que la bande d'absorption la plus intense est située à 391.86 et 391.89 nm, ayant une force d'oscillation estimée de 0.2226 et 0.2227 d'une énergie évaluée de 3.1638 et 3.1640 eV respectivement. Ces transitions sont observées d'orbitale HOMO vers l'orbitale LUMO (H \rightarrow L).

Les transitions électroniques obtenues par le calcul TD-DFT montre qu'un transfert de charge existe entre les orbitales HOMO/LUMO de la molécule invitée.



(a)'



(b)'

Figure III.6': Spectre d'absorption du complexe 1,8-ANS@CB[7] des deux orientations 1'(a) et 2'(b).

III.3.6 Les charges atomiques de Mulliken

Le calcul de la charge atomique joue un rôle important dans les applications des calculs de la chimie quantique aux systèmes supramoléculaires. En effet, les charges atomiques affectent les propriétés moléculaires telles que le moment dipolaire, la polarisabilité et la structure électronique [43]. La répartition des charges calculée par l'approche NBO selon les méthodes B3LYP/6-31G(d), M06-2X/6-31G(d) et WB97X-D/6-31G(d) en phases gazeuse et aqueuse des atomes pour le 1,8-ANS libre et le transfert des charges des différentes orientations pour les deux systèmes 1,8-ANS@ β -CD et 1,8-ANS@CB[7] sont donnés dans les **Tableaux III.5** et **III.5'**. Les résultats montrent que les charges positives sont localisées principalement sur les atomes d'hydrogène et de soufre et que les charges négatives sont localisées sur les atomes d'oxygène et d'azote. Alors que les atomes de carbone ont des charges soit positives ou négatives.

Tableau III.6: Variation des charges atomiques de Mulliken de 1,8-ANS avant et après inclusion dans la β -CD.

| N ^o =atom | phase gazeuse | | | phase aqueuse | | |
|----------------------|---|----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | B3LYP/6-31G(d) // M06-2X/6-31G(d) // WB97X-D/6-31G(d) | | | | | |
| | β -CD | | | | | |
| | 1,8-ANS libre | Orientation 1 | Orientation 2 | 1,8-ANS libre | Orientation 1 | Orientation 2 |
| <i>S 148</i> | 1.179//1.252 //1.21 | 1.261//1.328 //1.293 | 1.232 //1.377 //1.358 | 1.124//1.197 //1.153 | 1.227//1.302 //1.270 | 1.199//1.350 //1.327 |
| <i>O 149</i> | -0.586// -0.614 // -0.598 | -0.601 // -0.638// -0.605 | -0.657// -0.680 // -0.658 | -0.615// -0.643// -0.624 | -0.629// -0.651// -0.625 | -0.650// -0.681 // -0.653 |
| <i>O 150</i> | -0.649// -0.677 // -0.659 | -0.640 // -0.685 // -0.670 | -0.659// -0.689 // -0.676 | -0.660// -0.687// -0.699 | -0.637// -0.678 // -0.663 | -0.651// -0.688 // -0.680 |
| <i>O 151</i> | -0.587// -0.611 // -0.597 | -0.632 // -0.645 // -0.634 | -0.530 // -0.599 // -0.586 | -0.626// -0.649 // -0.633 | -0.632// -0.655 // -0.643 | -0.585// -0.626 // -0.613 |
| <i>N 152</i> | -0.585// -0.839// -0.837 | -0.865 // -0.846// -0.874 | -0.825// -0.818// -0.832 | -0.824// -0.823// -0.826 | -0.840// -0.854 // -0.864 | -0.821// -0.815// -0.829 |
| <i>C 153</i> | 0.063// 0.054 //0.051 | 0.086// 0.091//0.084 | 0.079// 0.0360//0.032 | 0.068//0.059 //0.057 | 0.091// 0.070//0.073 | 0.079// 0.034//0.036 |
| <i>C 154</i> | 0.136// 0.078//0.106 | 0.130// 0.074//0.104 | 0.128 //0.075 // 0.101 | 0.116// 0.056//0.084 | 0.113//0.053 //0.081 | 0.112//0.063 //0.088 |
| <i>C 155</i> | 0.303//0.290 //0.301 | 0.313//0.300 //0.317 | 0.299 //0.307 // 0.315 | 0.279// 0.260//0.270 | 0.272// 0.260//0.297 | 0.279//0.297 //0.302 |
| <i>C 156</i> | -0.222// -0.229// -0.228 | -0.223 // -0.246 // -0.243 | -0.222 // -0.237 // -0.242 | -0.245// -0.257// -0.256 | -0.235// -0.258// -0.254 | -0.242// -0.255// -0.260 |
| <i>C 157</i> | -0.205// -0.209 // -0.227 | -0.203 // -0.211// -0.229 | -0.216// -0.228// -0.250 | -0.215// -0.221 // -0.238 | -0.207// -0.223// -0.240 | -0.221// -0.229 // -0.249 |
| <i>C 158</i> | -0.194// -0.212// -0.226 | -0.215 // -0.214 // -0.231 | -0.185 // -0.198 // -0.217 | -0.194// -0.214 // -0.226 | -0.194// -0.209 // -0.232 | -0.187// -0.196// -0.213 |
| <i>C 159</i> | -0.204// -0.211 //0.225 | -0.191 // -0.195 // -0.206 | -0.215// -0.211 // -0.223 | -0.206// -0.213// -0.227 | -0.196// -0.204// -0.216 | -0.213// -0.211// -0.222 |
| <i>C 160</i> | -0.182// -0.208// -0.210 | -0.173 // -0.193 // -0.196 | -0.172// -0.199 // -0.204 | -0.185// -0.210// -0.212 | -0.177// -0.201 // -0.206 | -0.174// -0.194 // -0.196 |
| <i>C 161</i> | -0.146// -0.177 // -0.179 | -0.147 // -0.165 // -0.168 | -0.153// -0.182// -0.195 | -0.159// -0.191// -0.194 | -0.160// -0.177// -0.178 | -0.162// -0.182 // -0.195 |
| <i>C 162</i> | -0.121// -0.153 //0.158 | -0.123 // -0.155 // -0.160 | -0.145// -0.146 // -0.160 | -0.137// -0.171 // -0.177 | -0.135// -0.171 // -0.177 | -0.148// -0.161// -0.178 |
| <i>C 163</i> | 0.380// 0.352 //0.372 | 0.389//0.322//0.384 | 0.338 // 0.302 //0.326 | 0.352// 0.320//0.344 | 0.370// 0.319//0.364 | 0.329// 0.286//0.309 |
| <i>C 164</i> | -0.196// -0.209// -0.223 | -0.230 // -0.205 // -0.238 | -0.206// -0.193 // -0.211 | -0.217// -0.234// -0.251 | -0.233// -0.225 // -0.252 | -0.213// -0.204// -0.225 |
| <i>C 165</i> | -0.177// -0.193// -0.211 | -0.191// -0.180//0.216 | -0.155// -0.138 // -0.178 | -0.194// -0.213 // -0.321 | -0.204// -0.188 // -0.227 | -0.178// -0.159 // -0.198 |
| <i>C 166</i> | -0.136// -0.170 // -0.170 | -0.154 // -0.180 // -0.189 | -0.143// -0.163 // -0.169 | -0.191// -0.187 // -0.188 | -0.164// -0.187// -0.192 | -0.157// -0.180// -0.186 |
| <i>C 167</i> | -0.143// -0.175 // -0.174 | -0.159 // -0.178// -0.170 | -0.142// -0.171 // -0.171 | -0.159// -0.193 // -0.193 | -0.175// -0.174 // -0.178 | -0.158// -0.188 // -0.188 |
| <i>C 168</i> | -0.142// -0.175 // -0.183 | -0.146 // -0.143 // -0.196 | -0.134// -0.186 // -0.188 | -0.160// -0.195// -0.203 | -0.170// -0.187// -0.205 | -0.154// -0.190// -0.193 |
| <i>H 169</i> | 0.092//0.127 //0.130 | 0.122//0.144 //0.424 | 0.392 // 0.398//0.395 | 0.144// 0.182//0.185 | 0.396//0.186 //0.416 | 0.385//0.391 //0.391 |
| <i>H 170</i> | 0.126//0.156 //0.161 | 0.158//0.159//0.151 | 0.123 // 0.166 //0.169 | 0.151//0.182 //0.187 | 0.151// 0.167//0.191 | 0.154//0.190 //0.193 |
| <i>H 171</i> | 0.098// 0.132 //0.135 | 0.122// 0.155//0.175 | 0.139 // 0.170 //0.182 | 0.153// 0.190//0.193 | 0.166//0.198 //0.186 | 0.153// 0.179//0.190 |
| <i>H 172</i> | 0.412// 0.422 //0.418 | 0.423// 0.422//0.159 | 0.129 // 0.174//0.177 | 0.389// 0.403//0.398 | 0.161//0.413 //0.202 | 0.160// 0.203//0.205 |
| <i>H 173</i> | 0.172// 0.209 //0.208 | 0.187// 0.223//0.221 | 0.170 //0.201 //0.201 | 0.173// 0.211//0.211 | 0.185// 0.223//0.221 | 0.176//0.204 //0.202 |
| <i>H 174</i> | 0.096// 0.133 //0.136 | 0.116//0.128 //0.141 | 0.112 // 0.168 //0.180 | 0.147// 0.186//0.190 | 0.154// 0.161//0.169 | 0.151// 0.178//0.188 |
| <i>H 175</i> | 0.100//0.136 //0.140 | 0.126// 0.160//0.165 | 0.147 // 0.192 //0.194 | 0.151// 0.189//0.193 | 0.160//0.199 //0.203 | 0.165//0.201 //0.203 |
| <i>H 176</i> | 0.153// 0.187 //0.185 | 0.186//0.176//0.208 | 0.154 // 0.169 //0.176 | 0.141// 0.173//0.177 | 0.158//0.171 //0.198 | 0.147//0.176 //0.183 |
| <i>H 177</i> | 0.128// 0.155 //0.159 | 0.144// 0.169//0.160 | 0.139 // 0.164//0.184 | 0.145//0.174 //0.176 | 0.146//0.175 //0.175 | 0.146// 0.157//0.177 |
| <i>H 178</i> | 0.181// 0.134//0.137 | 0.136// 0.163//0.183 | 0.119 // 0.156 //0.159 | 0.140// 0.176//0.179 | 0.140// 0.179//0.184 | 0.142// 0.185//0.189 |
| <i>H 179</i> | 0.095//0.127//0.131 | 0.121// 0.123//0.136 | 0.113 // 0.146 //0.149 | 0.140//0.175 //0.178 | 0.166// 0.151//0.161 | 0.143//0.172 //0.176 |
| <i>H 180</i> | 0.088//0.121//0.125 | 0.115//0.162 //0.159 | 0.107 //0.151 //0.155 | 0.134// 0.170//0.173 | 0.143// 0.183//0.184 | 0.137//0.182 //0.185 |

Tableau III.6': Charges atomiques de Mulliken de 1,8-ANS avant et après inclusion dans la CB[7].

| N ^o =atom | phase gazeuse | | | phase aqueuse | | |
|----------------------|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | B3LYP/6-31G(d) // M06-2X/6-31G(d) // WB97X-D/6-31G(d) | | | | | |
| | 1,8-ANS libre | Orientation 1' | Orientation 2' | 1,8-ANS libre | Orientation 1' | Orientation 2' |
| S 127 | 1.179 //1.252// 1.210 | 1.237//1.302 //1.270 | 1.237//1.302 //1.288 | 1.124//1.197 //1.153 | 1.209// 1.275//1.240 | 1.209//1.275 //1.221 |
| O 128 | -0.586// -0.614 // -0.598 | -0.608// -0.636 // -0.619 | -0.601// -0.634 // -0.616 | -0.615// -0.643 // -0.624 | -0.626// -0.645 // -0.631 | 0.628// -0.645 // -0.634 |
| O 129 | -0.649// -0.677 // -0.659 | -0.603// -0.634 // -0.612 | -0.646// -0.671 // -0.638 | -0.660// -0.687 // -0.699 | -0.628// -0.658// -0.636 | -0.659// -0.683 // -0.662 |
| O 130 | -0.587// -0.611 // -0.597 | -0.646// -0.670// -0.656 | -0.609// -0.635// -0.647 | -0.626// -0.649 // -0.633 | -0.659// -0.683 // -0.666 | -0.626// -0.645 // -0.651 |
| N 131 | -0.832// -0.839 // -0.837 | -0.824// -0.803 // -0.823 | -0.824// -0.803 // -0.810 | -0.824// -0.823 // -0.826 | -0.822// -0.803 // -0.821 | -0.822// -0.803// -0.818 |
| C 132 | 0.063//0.054 //0.051 | 0.072// 0.060//0.057 | 0.072//0.060 //0.075 | 0.068//0.059 //0.057 | 0.070// 0.057//0.052 | 0.070//0.057 //0.079 |
| C 133 | 0.136//0.078 //0.106 | 0.134//0.080 //0.105 | 0.134//0.079 //0.087 | 0.116// 0.056//0.084 | 0.116//0.060//0.086 | 0.116//0.060 //0.079 |
| C 134 | 0.303//0.290 //0.301 | 0.302 //0.270 //0.300 | 0.301//0.272 //0.235 | 0.279//0.260 //0.270 | 0.281//0.253 //0.282 | 0.281//0.253 //0.228 |
| C 135 | -0.222// -0.229 // -0.228 | -0.218// -0.229 // -0.229 | -0.218// -0.229// -0.265 | -0.245// -0.257// -0.256 | -0.236// -0.247// -0.249 | -0.236// -0.247// -0.2748 |
| C 136 | -0.205// -0.209// -0.227 | -0.202// -0.205 // -0.225 | -0.201// -0.206 // -0.214 | -0.215// -0.221// -0.238 | -0.214// -0.219// -0.239 | -0.214// -0.218 // -0.228 |
| C 137 | -0.194// -0.212 // -0.226 | -0.188// -0.201 // -0.220 | -0.188// -0.201// -0.223 | -0.194// -0.214 // -0.226 | -0.193// -0.207 // -0.226 | -0.193// -0.207// -0.229 |
| C 138 | -0.204// -0.211// -0.225 | -0.197// -0.203// -0.217 | -0.197// -0.203 // -0.196 | -0.206// -0.213// -0.227 | -0.203// -0.209 // -0.224 | -0.203// -0.209 // -0.212 |
| C 139 | -0.182// -0.208// -0.210 | -0.178// -0.203 // -0.206 | -0.178// -0.203 // -0.210 | -0.185// -0.210// -0.212 | -0.185// -0.210 // -0.213 | -0.185// -0.210// -0.213 |
| C 140 | -0.146// -0.177// -0.179 | -0.143// -0.174// -0.177 | -0.143// -0.174 // -0.185 | -0.159// -0.191 // -0.194 | -0.157// -0.189// -0.192 | -0.157// -0.189 // -0.192 |
| C 141 | -0.121// -0.153 // -0.158 | -0.122// -0.156 // -0.161 | -0.122// -0.156 // -0.165 | -0.137// -0.171// -0.177 | -0.136// -0.171// -0.178 | -0.136// -0.171// -0.179 |
| C 142 | 0.380//0.352 //0.372 | 0.369//0.327 //0.354 | 0.370//0.324 //0.348 | 0.352//0.320 //0.344 | 0.350// 0.319//0.339 | 0.350// 0.319//0.346 |
| C 143 | -0.196// -0.209 // -0.223 | -0.207// -0.213 // -0.232 | -0.207// -0.213 // -0.206 | -0.217// -0.234 // -0.251 | -0.219// -0.225// -0.243 | -0.219// -0.225// -0.232 |
| C 144 | -0.177// -0.193 // -0.211 | -0.175// -0.184 // -0.208 | -0.176// -0.183 // -0.230 | -0.194// -0.213 // -0.321 | -0.191// -0.203 // -0.222 | -0.191// -0.203 // -0.249 |
| C 145 | -0.136// -0.170// -0.170 | -0.151// -0.186 // -0.185 | -0.150// -0.184 // -0.177 | -0.152// -0.187 // -0.188 | -0.155// -0.191 // -0.190 | -0.155// -0.191 // -0.190 |
| C 146 | -0.143// -0.175// -0.174 | -0.146// -0.181 // -0.182 | -0.146// -0.181 // -0.178 | -0.159// -0.193// -0.193 | -0.158// -0.192// -0.192 | -0.158// -0.192// -0.194 |
| C 147 | -0.142// -0.175// -0.183 | -0.156// -0.190// -0.196 | -0.156// -0.192 // -0.181 | -0.160// -0.195// -0.203 | -0.161// -0.204 // -0.209 | -0.161// -0.204// -0.199 |
| H 148 | 0.092//0.127 //0.130 | 0.397//0.401 //0.403 | 0.397//0.401 //0.416 | 0.144//0.182 //0.185 | 0.385//0.392 //0.392 | 0.385//0.392 //0.405 |
| H 149 | 0.126//0.156 //0.161 | 0.104//0.140 //0.143 | 0.104// 0.140//0.165 | 0.151//0.182 //0.187 | 0.145//0.184 //0.186 | 0.145//0.184 //0.194 |
| H 150 | 0.098// 0.132//0.135 | 0.134//0.164 //0.169 | 0.134//0.164 //0.171 | 0.153// 0.190//0.193 | 0.152//0.183 //0.187 | 0.152// 0.183//0.199 |
| H 151 | 0.412//0.422 //0.418 | 0.112//0.146 //0.149 | 0.112// 0.146//0.174 | 0.389// 0.403//0.398 | 0.155// 0.192//0.195 | 0.155//0.192 //0.199 |
| H 152 | 0.172//0.209 //0.208 | 0.178//0.214 //0.213 | 0.178// 0.213//0.206 | 0.173//0.211 //0.211 | 0.176//0.212 //0.212 | 0.176//0.212 //0.217 |
| H 153 | 0.096// 0.133//0.136 | 0.109// 0.146//0.149 | 0.109//0.146 //0.156 | 0.147//0.186 //0.190 | 0.148//0.188 //0.190 | 0.148//0.188 //0.197 |
| H 154 | 0.100//0.136 //0.140 | 0.114 //0.151 //0.154 | 0.115//0.151 //0.160 | 0.151// 0.189//0.193 | 0.153//0.192 //0.195 | 0.153//0.192 //0.199 |
| H 155 | 0.153//0.187 //0.185 | 0.151//0.172 //0.181 | 0.151//0.174 //0.206 | 0.141// 0.173//0.177 | 0.147//0.175 //0.182 | 0.147// 0.175//0.183 |
| H 156 | 0.128//0.155 //0.159 | 0.135//0.165 //0.170 | 0.135// 0.165//0.145 | 0.145// 0.174//0.176 | 0.146//0.175 //0.181 | 0.146//0.175 //0.179 |
| H 157 | 0.181//0.134 //0.137 | 0.146//0.190 //0.191 | 0.146// 0.191//0.159 | 0.140//0.176 //0.179 | 0.145// 0.181//0.185 | 0.145//0.181 //0.183 |
| H 158 | 0.095//0.127 //0.131 | 0.106//0.137 //0.143 | 0.106//0.137 //0.134 | 0.140//0.175//0.178 | 0.141// 0.179//0.184 | 0.141// 0.179//0.184 |
| H 159 | 0.088// 0.121//0.125 | 0.103 //0.136 //0.141 | 0.102//0.138 //0.146 | 0.134// 0.170//0.173 | 0.138// 0.173//0.180 | 0.138//0.173 //0.178 |

III.3.7 Orbitale naturelle de liaison NBO

Les calculs des orbitales atomiques naturelles (*NBO*) ont été effectués à l'aide du programme NBO 3.1 implanté dans le logiciel Gaussian 09 [31] pour identifier et quantifier les différentes interactions de type donneur-accepteur des partenaires hôte/invité. Plus la valeur $E^{(2)}$ est grande, plus l'interaction entre les donneurs et les accepteurs d'électrons est intense [44].

La délocalisation de la densité électronique entre les orbitales occupées (liantes ou non-liantes) et les orbitales vacantes(anti-liantes) correspond à une interaction stabilisante donneur-accepteur [45]. Pour chaque donneur (i) et accepteur (j), l'énergie de stabilisation $E^{(2)}$ [46] associée à la délocalisation $i \rightarrow j$ est estimée en fonction de l'équation. (III. 7):

$$E^{(2)} = q_i \frac{F(i,j)}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (\text{III. 7})$$

Où q_i est l'occupation orbitale donneuse, ϵ_i et ϵ_j sont les éléments diagonaux et F_{ij} est l'élément non diagonal de la matrice Fock NBO.

Les interactions intermoléculaires significatives et leurs énergies $E^{(2)}$ correspondantes pour les arrangements structuraux favorables des complexes sont présentées dans les **Tableaux III.6** et **III.6'**. A partir de ces tableaux, la méthode WB97X-D donne les valeurs les plus importantes de $E^{(2)}$. En générale, on constate la délocalisation des électrons des orbitales liantes (σ) ou bien non-liantes (LP) vers les orbitales anti-liantes (σ^*) pour former des liaisons hydrogènes dont les plus significatives sont :

- **Complexe 1,8-ANS@ β -CD**

Orientation 1

(i) Les deux premières interactions du doublet libre (LP) de l'orbitale donneuse de l'atome d'oxygène (O150) de 1,8-ANS avec les orbitales anti-liantes $\sigma^*(\text{O48} - \text{H130})$ et $\sigma^*(\text{C15} - \text{H94})$ des groupements hydroxyles de la β -CD ont des énergies de stabilisation $E^{(2)}$ égales respectivement, à 4,85 et 0,97 kcal/mol, (calcul WB97X-D/6-31G(d)).

(ii) Une autre interaction est observée entre le doublet libre (LP) de l'orbitale donneuse de l'atome (O151) et l'orbitale acceptrice anti-liante $\sigma^*(\text{C21} - \text{H101})$ avec une énergie de stabilisation égale à $0.97 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Orientation 2

(i) L'interaction du doublet libre (LP) de l'orbitale donneuse d'atome (O150) avec l'orbitale acceptrice anti-liante $\sigma^*(\text{O47} - \text{H128})$ d'une énergie de stabilisation la plus élevée ($7,91 \text{ kcal/mol}$).

(ii) Deux autres interactions sont observées la première entre le doublet libre (LP) d'atome (O63) et l'orbitale acceptrice anti-liante $\sigma^*(\text{C167} - \text{H179})$ et la deuxième entre le doublet libre (LP) d'atome (O149) et l'orbitale acceptrice anti-liante $\sigma^*(\text{C42} - \text{H125})$. Ces énergies de stabilisation $E^{(2)}$ sont respectivement $1,25$ et $0,48 \text{ kcal/mol}$.

Par comparaison, on constate que l'orientation 2 est fortement stabilisée par la formation des liaisons hydrogènes par rapport à l'orientation 1.

• **Complexe 1,8-ANS@CB[7]**

(i) La première interaction est observée entre le doublet libre (LP) de l'orbitale donneuse d'atome (O130) avec l'orbitale acceptrice anti-liante $\sigma^*(\text{C78} - \text{H119})$. L'énergie de cette liaison est évaluée à $2.01 \text{ kcal mol}^{-1}$.

(ii) La deuxième interaction entre le doublet libre (LP) de l'orbitale donneuse d'atome (O128) et l'orbitale acceptrice anti-liante $\sigma^*(\text{C65} - \text{H107})$. L'énergie de cette interaction est évaluée à $1.29 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Le comportement de l'invité 1,8-ANS avec la CB[7] est totalement différent de celui dans la β -CD, la CB[7] joue seulement le rôle d'un accepteur. Il est noté que l'interaction de C-H ou bien CH_2 dans les périphéries de la CB[7] avec les atomes d'oxygènes de 1,8-ANS à travers les liaisons C-H.....O, justifie la proposition de l'exclusion comme rapporté dans la littérature par Wang et all [29].

D'après les résultats des calculs de NBO, nous pouvons conclure que le transfert de charge entre les orbitales occupées et vacantes de hôte/invité et les interactions hydrogènes intermoléculaires sont les contributions majeures de la stabilisation du complexe.

Les liaisons hydrogènes intermoléculaires sont figurées dans les structures géométriques des deux systèmes (**Figures III.6 et III.6'**).

Tableau III.7: Energie de stabilisation $E^{(2)}$ (kcal/mol) des principales interactions donneur/accepteur calculées par l'approche *NBO*;B3LYP/6-31G(d) // M06-2X/6-31G(d) // WB97X-D/6-31G(d) pour les deux orientations dans la β -CD.

| Orbitale donneuse | Orbitale acceptrice | $E^{(2)}$ (kcal/mol) | | |
|--------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| | | B3LYP/ 6-31G(d) | M06-2X/ 6-31G(d) | WB97X-D/ 6-31G(d) |
| <i>Orientation 1</i> | | | | |
| σ (C 9 - H 87) | σ^* (N 152 - H 169) | 0.11 | 0.25 | 0.14 |
| LP (O150) | σ^* (O 48 - H 130) | 4.03 | 4.88 | 4.85 |
| LP (O150) | σ^* (C 15 - H 94) | 0.24 | 0.74 | 0.97 |
| LP (O 151) | σ^* (C21 - H 101) | 0.49 | 0.70 | 0.97 |
| Total | | 4.87 | 6.57 | 6.93 |
| <i>Orientation 2</i> | | | | |
| σ (C 23 - H 102) | σ^* (C 168 - H 180) | 0.13 | 0.15 | 0.12 |
| σ (O 47 - H 128) | σ^* (S 148 - O 150) | 0.23 | 0.23 | 0.23 |
| σ (C 168 - H 180) | σ^* (C 23 - H 102) | 0.26 | 0.37 | 0.30 |
| LP (O63) | σ^* (C 167 - H 179) | 0.83 | 0.92 | 1.25 |
| LP (O150) | σ^* (O 47 - H 128) | 5.73 | 4.74 | 7.91 |
| LP (O149) | σ^* (C 42 - H 125) | 0.22 | 0.31 | 0.48 |
| Total | | 7.4 | 6.72 | 10.29 |

III.3.8 Analyse QTAIM

Les applications de l'analyse QTAIM (Quantum Theory of Atoms in Molecules) sont accrues pour l'étude des interactions intra et inter moléculaires, en particulier les liaisons hydrogènes. L'analyse QTAIM a été faite par le logiciel ADF [47]. Les paramètres topologiques importants; La densité électronique totale $\rho(r)$ et son Laplacien $\nabla^2\rho(r)$ ont été obtenus à partir de calculs QTAIM afin de donner plus d'informations sur les propriétés des points critiques des liaisons (BCPs) [48-51]; notamment les points critiques des liaisons hydrogènes (3, -1), ils doivent être positifs et compris entre 0,002 et 0,04 et entre 0,024 et 0,139 pour $\rho(r)$ et $\nabla^2\rho(r)$ respectivement selon la théorie de Bader [48].

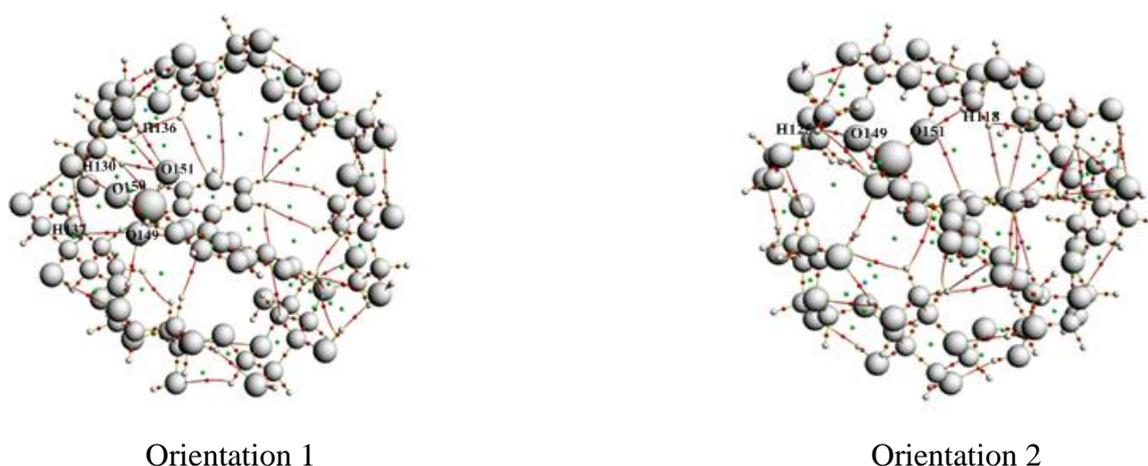
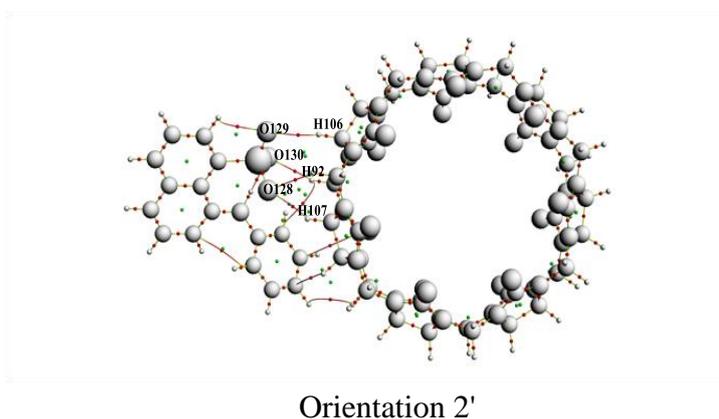


Figure III.8: Graphes moléculaires QTAIM du complexe 1,8-ANS@ β -CD pour les deux orientations calculés par la méthode WB97X-D/6-31G(d).

Tableau III.8: Paramètres topologiques du complexe 1,8-ANS@ β -CD calculés par la théorie quantique des atomes dans les molécules (*QTAIM*), WB97X-D/6-31G(d).

| Interaction | Distance (Å) | $\rho(r)$ | $\nabla^2\rho(r)$ | λ_1 | λ_2 | λ_3 | ϵ |
|----------------------|--------------|-----------|-------------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| <i>Orientation 1</i> | | | | | | | |
| O151...H136 | 1.86 | 0.0078 | 0.0272 | -0.0055 | -0.0037 | 0.0364 | 0.4864 |
| O150...H130 | 1.82 | 0.0133 | 0.0479 | -0.0133 | -0.0126 | 0.0739 | 0.0555 |
| O149...H137 | 1.99 | 0.0102 | 0.0356 | -0.0106 | -0.0088 | 0.0550 | 0.2045 |
| <i>Orientation 2</i> | | | | | | | |
| O151...H118 | 2.84 | 0.0043 | 0.0153 | -0.0025 | -0.0007 | 0.0184 | 0.9996 |
| O149...H125 | 2.52 | 0.0055 | 0.0159 | -0.0037 | -0.0023 | 0.0219 | 0.6086 |



Orientation 2'

Figure III.8': Graphes moléculaires QTAIM du complexe 1,8-ANS@CB[7] calculés par la méthode WB97X-D/6-31G(d).

Tableau III.8': Paramètres topologiques du complexe 1,8-ANS@CB[7] calculés par la théorie quantique des atomes dans les molécules (*QTAIM*), WB97X-D/6-31G(d).

| Interaction | Distance (Å) | $\rho(r)$ | $\nabla^2 \rho(r)$ | λ_1 | λ_2 | λ_3 | ϵ |
|-----------------------|--------------|-----------|--------------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| <i>Orientation 2'</i> | | | | | | | |
| O129...H106 | 2.55 | 0.0092 | 0.0299 | -0.0076 | -0.0065 | 0.0440 | 0.1692 |
| O128...H92 | 2.29 | 0.0151 | 0.0524 | -0.0153 | -0.0147 | 0.0824 | 0.0408 |
| O130...H106 | 2.77 | 0.0152 | 0.0507 | -0.0159 | -0.0153 | 0.0819 | 0.0392 |
| O128...H107 | 2.24 | 0.0157 | 0.0563 | -0.0171 | -0.0157 | 0.0891 | 0.0892 |

Les paramètres topologiques sélectionnés sont la densité électronique $\rho(r)$, le Laplacien de la densité électronique $\nabla^2 \rho(r)$ et les valeurs propres (λ_i) de la Hessienne (u.a), la distance de liaisons hydrogènes, l'indice d'ellipticité (ϵ).

L'ellipticité détermine la direction et le chemin de la liaison. Elle est évaluée au point critique de la liaison et calculée par l'équation suivante.

$$\epsilon = (\lambda_1/\lambda_2) - 1 \quad (\text{III. 8})$$

Les calculs QTAIM présentés dans les **Tableaux** et les **Figures III.7** et **III.7'** montrent que, dans toutes les structures optimisées obtenues par le niveau de la théorie WB97X-D/6-31G(d) dans les orientations 1, 2 et 2', il s'établit des interactions des liaisons hydrogènes

entre 1,8-ANS@ β -CD et 1,8-ANS@CB[7]. Toutes les valeurs obtenues de $\rho(r)$ sont comprises de 0,0043 à 0,0055 pour 1,8-ANS@ β -CD et de 0,0092 à 0,0157 pour 1,8-ANS@CB[7]. De plus, leurs correspondantes valeurs du Laplacien $\nabla^2\rho(r)$ sont estimées de 0,0153 à 0,0159 et de 0,0299 à 0,0563 pour 1,8-ANS@ β -CD et 1,8-ANS@CB[7] respectivement et respectent les critères de Bader pour l'établissement des liaisons hydrogènes. Fait intéressant, le maximum de la densité électronique $\rho(r)$ et le Laplacien de la densité électronique $\nabla^2\rho(r)$ ont été observés avec les liaisons hydrogènes entre O150 \cdots H130 et O149 \cdots H125 pour les orientations 1 et 2 dans le système 1,8-ANS@ β -CD avec les distances inter-moléculaires les plus basses respectivement de 1,82 et 2,52 Å, tandis que dans le système 1,8-ANS@CB[7] pour l'orientation 2' la liaison hydrogène entre O128 \cdots H107 avec la distance inter-moléculaires la plus basse de 2,24 Å

La somme des courbures négatives ($\lambda_1 + \lambda_2$) ainsi que positives (λ_3) diminue avec les distances H \cdots O, où $\lambda_1 < \lambda_2 < 0 < \lambda_3$ sont les valeurs propres de la Hessienne de la densité électronique aux points critiques des liaisons (BCP). Cela indique que la déplétion de la densité électronique le long du chemin de la liaison est accompagnée d'une accumulation de la densité électronique dans le plan perpendiculaire au chemin de la liaison. Les valeurs basses de l'indice d'ellipticité confirment qu'il existe une délocalisation électronique sur les atomes correspondants.

III.3.9 Analyse RMN ^1H

La spectroscopie RMN de protons est utilisée afin de fournir une preuve supplémentaire de l'insertion du 1,8-ANS à l'intérieur de la cavité de la β -CD, ainsi que d'obtenir des informations sur la géométrie et l'orientation de la molécule invitée incorporée. La méthode des orbitales atomiques invariantes (*GIAO*) a été utilisée pour évaluer les déplacements chimiques (δ) des atomes d'hydrogènes sélectionnés obtenus par rapport au TMS [52, 53]. La méthodologie B3LYP/6-31G(d) a été effectuée à l'aide de calculs en un point unique (single-point) sur les géométries optimisées avec WB97X-D/6-31G(d), une fois qu'il a été démontré qu'elle était appropriée pour le calcul des spectres théoriques RMN des protons des molécules organiques [54, 55]. Les déplacements chimiques RMN des protons (δ) sont calculés par l'équation ci-dessous.

$$\delta = \sigma_{TMS} - \sigma \quad (\text{III. 9})$$

Le calcul RMN des protons de 1,8-ANS libre et sa forme complexée ont été présentés dans le **Tableau III.9** et la **Figure III.9**.

Tableau III.9: Déplacements chimiques expérimentales [34] et théoriques calculés par l'approche *GIAO*, B3LYP/6-31G(d) en (ppm) des protons de 1,8-ANS avant et après complexation dans la cavité de la β -CD.

| Protons | Calculé | | | Experimentale [34] | |
|---------------|---------------------------------|--|--|---------------------------------|--|
| | $\delta_{1,8\text{-ANS isolé}}$ | $\delta_{1,8\text{-ANS dans l'orientation 1}}$ | $\delta_{1,8\text{-ANS dans l'orientation 2}}$ | $\delta_{1,8\text{-ANS isolé}}$ | $\delta_{1,8\text{-ANS dans le complexe}}$ |
| H(170) | 7.20 | 7.42 | 7.63 | 7.85 | 7.85 |
| H(171) | 7.51 | 7.73 | 7.69 | 8.09 | 8.10 |
| H(172) | 7.64 | 7.84 | 9.36 | 7.45 | 7.43 |
| H(173) | 7.95 | 8.01 | 7.98 | 7.42 | 7.38 |
| H(174) | 7.33 | 7.50 | 7.36 | 7.29 | 7.30 |
| H(175) | 7.33 | 7.42 | 7.36 | 7.31 | 7.32 |
| H(176) | 6.71 | 6.96 | 6.74 | 6.90 | 6.90 |
| H(177) | 7.27 | 7.29 | 7.36 | 6.90 | 6.90 |
| H(178) | 7.20 | 7.10 | 7.18 | 7.08 | 7.04 |
| H(179) | 7.10 | 7.50 | 7.63 | 7.08 | 7.04 |
| H(180) | 6.66 | 6.46 | 6.64 | 6.70 | 6.67 |

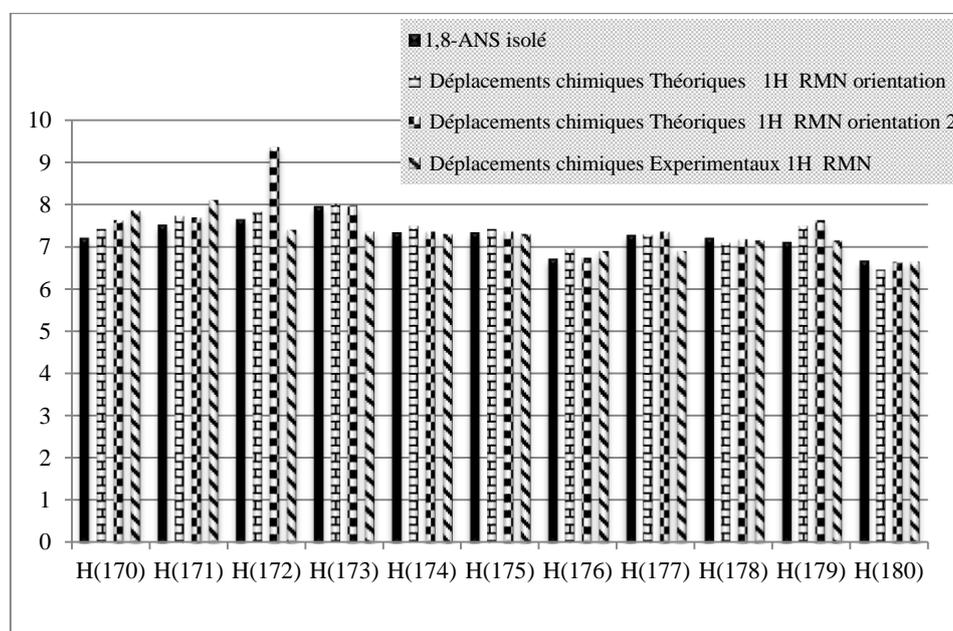


Figure III.9: Déplacements chimiques expérimentales [34] et théoriques calculés par l'approche *GIAO*, B3LYP/6-31G(d) des protons de 1,8-ANS avant et après complexation dans la cavité de la β -CD.

Le calcul RMN des protons de 1,8-ANS et sa forme complexée ont été présentés dans le **Tableau III.9'** et la **Figure III.9'**.

Tableau III.9': Déplacements chimiques théoriques en (ppm) des protons de 1,8-ANS avant et après complexation dans la cavité de la CB[7], calculés par l'approche *GIAO*, B3LYP/6-31G(d).

| Protons B3LYP | Calculé | |
|------------------|---------------------------------|--|
| | $\delta_{1,8\text{-ANS isolé}}$ | $\delta_{1,8\text{-ANS dans le complexe}}$ |
| H(149) | 7.20 | 7.19 |
| H(150) | 7.51 | 7.54 |
| H(151) | 7.64 | 7.67 |
| H(152) | 7.95 | 7.95 |
| H(153) | 7.33 | 7.36 |
| H(154) | 7.33 | 7.36 |
| H(155) | 6.71 | 6.6 |
| H(156) | 7.27 | 7.3 |
| H(157) | 7.20 | 7 |
| H(158) | 7.10 | 7.19 |
| H(159) | 6.66 | 6.6 |

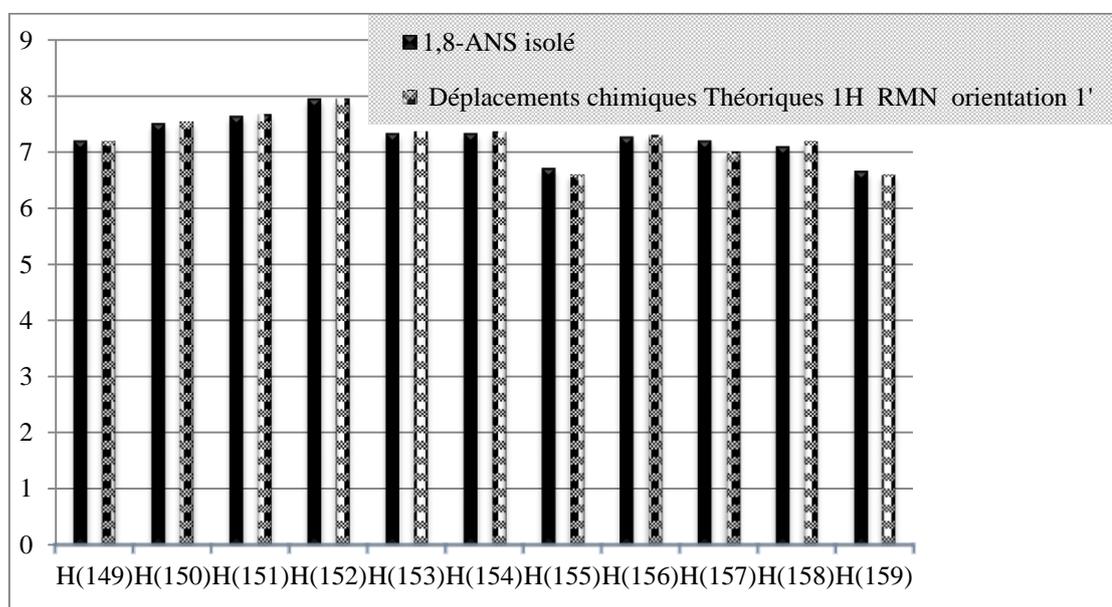


Figure III.9': Déplacements chimiques théoriques des protons de 1,8-ANS libre et ces complexes d'inclusion 1,8-ANS@CB[7] calculés par l'approche *GIAO*, B3LYP/6-31G(d).

1,8-ANS dans la cavité de la β -CD ou la CB[7] est mis en évidence par le changement de déplacements chimiques des protons par rapport aux mêmes protons dans sa forme libre. Dans les **Tableaux III.9** et **III.9'** nous avons rapporté et comparé les valeurs de déplacements chimiques de RMN (δ) calculées avec la méthode B3LYP/6-31G(d) à celles obtenues à partir des données expérimentales.

D'une part, le **Tableau III.9** montre que les déplacements des protons calculés H178 et H180 du 1,8-ANS après complexation dans la β -CD sont modifiés. Alors que les déplacements des autres protons ont les plus grands déplacements chimiques. D'après le **Tableau III.9**, la différence la plus grande entre les déplacements chimiques théoriques et les déplacements chimiques expérimentaux est observée par le proton H172 dans l'orientation 2 (voir **Figure III.9**).

Les résultats obtenus se concordent bien avec les résultats expérimentaux [33, 34], où l'insertion de phényle dans la cavité de l'hôte est confirmée. À partir des résultats de l'RMN, les protons du cycle aromatique sont décalés, ce qui confirme que le phényle est inclus dans la cavité de β -CD et que le groupe naphthalène reste à l'extérieur. Il faut se rappeler que les deux structures théoriques sont possibles du point de vue énergétique, cependant l'orientation 2 peut être considérée comme la structure la plus favorable. Nous remarquons que les résultats obtenus à partir des calculs de DFT/B3LYP/6-31G(d) sont en bon accord avec ceux obtenus par les résultats expérimentaux.

D'autre part, pour le complexe 1,8-ANS@CB[7], on observe un déplacement chimique des protons dans le phényle, dont les plus affectés sont H(157), H(155) et H(158). Malheureusement, il n'y a pas de résultats numériques expérimentaux pour les comparer avec nos résultats théoriques. Cependant, aucun changement du déplacement des protons n'a été observé pendant la complexation due à la précipitation du complexe. Cela indiquerait qu'il y a peu ou pas d'encapsulation, ce qui explique l'exclusion [29, 35].

Références bibliographiques

- [1] J. K. Labanowski, J. W. Andzelm, eds, Springer-Verlag, New York, 1991.
- [2] R.G. Parr, W. Wang, Oxford University Press, Oxford, 1989.
- [3] W. Koch., M.C. Holthausen, Wiley–VCH, New York, 2001.
- [4] V. Polo, L.R. Domingo, J. Andres, *J Org Chem*, 2006, 71: 754-762.
- [5] N. X. Wang, A. K. Wilson, *J Chem Phys*, 2004, 121: 7632-7646.
- [6] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *J Phys Chem*, 2006, A124: 224105.
- [7] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *J Phys Chem*, 2004, A108: 6908-6918.
- [8] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *J Phys Chem*, 2005, A109: 5656–5667.
- [9] Y. Zhao, N.E. Schultz, D.G. Truhlar, *J Chem Phys*, 2005, 123: 161103.
- [10] Y. Zhao, N.E. Schultz, D.G. Truhlar, *J Chem Theory Comput*, 2006, 2: 364–382.
- [11] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *J Chem Theory Comput*, 2006, 2: 1009–10018.
- [12] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *J Chem Phys*, 2006, 125: 194101(1-18). *J Phys Chem*, 2006, A110: 13126–13130.
- [13] Y. Zhao, D.G. Truhlar, 2008, 120: 215–241.
- [14] Y. Zhao, D. Truhlar, *Theor Chim Acta*, 2008, 120: 215.
- [15] J.D. Chai, M. Head-Gordon, *J Chem Phys*, 2008, 128: 084106 (1-15).
- [16] J.D. Chai, M. Head-Gordon, *J Chem Phys*, 2008, 10: 6615–6620.
- [17] J.D. Chai, M. Head-Gordon, *J Chem Phys*, 2009, 131: 174105 (1-13).
- [18] E.E. Bolton, Y. Wang, P.A. Thiessen, S.H. Bryant, Spellmeyer R A W and D C, Ed Elsevier, 2008, 4: 217-241.
- [19] Chem-Office 3D ultra, Version 10 Cambridge Software, 2006.
- [20] Hyperchem, Release 7.51 for windows 2002 Hypercube. Inc.
- [21] L. Liu, Q.X. Guo, *J Incl Phenom Macrocycl Chem*, 2004, 50: 95–103.
- [22] S.M.R. De Sousa, L. Guimarães, J. L. Ferrari, W. B. De Almeida, C.S. Nascimento, *J Chem Phys Lett*, 2016, 652: 123–129.

- [23] M. Rahim, F. Madi, L. Nouar, A.E. Bouhadibaa, S. Haiahem, D.E. Khatmi, Y. Belhocine, *J Mol Liq*, 2014, 199: 501–510.
- [24] I. Djilani, F. Madi, L. Nouar, S. Haiahem, M. Rahim, D.E. Khatmi, A. Bouhadiba, *C R Chim*, 2015, 18: 170–177.
- [25] J.J.P. Stewart, 1989, 10 (2): 209-220. doi:10.1002/jcc.540100208.
- [26] L. Liu, X.S. Li, K.S. Song, Q.X. Guo, *J Mol Struct Theochem*, 2000, 531: 127–134.
- [27] M.J. Jenita, A.A.M. Prabhu, N. Rajendiran, *Ind J Chem*, 2012, 51A:1686–1694.
- [28] A.A. Rafati, S.M. Hashemianzadeh, Z.B. Nojini, M.A. Safarpour, *J Mol Liq*, 2007, 135:153–157.
- [29] B.D. Wagner, N. Stojanovic, A.I. Day, R.J. J. Blanch, *Phys Chem*, 2003, B 107: 10741-10746.
- [30] MOPAC2016, James J.P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA <http://OpenMOPAC.net2016>
- [31] Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian, Inc., Wallingford (2009) (CT, Gauss View v 5.0.9 Visualizer and Builder).
- [32] S.M.R. De Sousa, L. Guimarães, J. L. Ferrari, W. B. De Almeida, C.S. Nascimento, *J Chem Phys Lett*, 2016, 652: 123–129.
- [33] J. Nishijo, M. Nagai, *J Pharma Sci*, 1991, 80: 58-62.
- [34] J. Nishijo, M. Yasuda, M. Nagai, M. Sugiura, *Bull Chem Soc Jpn*, 1992, 65: 2869-2871.
- [35] Y. Sueishi, T. Fujita, S. Nakatani, N. Inazumi, Y. Osawa, *Spectro chem Acta*, 2013, 114: 344-349.
- [36] S. Chadhuri, S. Charaborty, P.K. Sengupta, *J Mol Struct*, 2010, 975: 160–165.
- [37] M. Rahim, F. Madi, L. Nouar, A.E. Bouhadibaa, S. Haiahem, D.E. Khatmi, Y. Belhocine, *J Mol Liq*, 2014, 199: 501–510.
- [38] Y. Umar, S. Abdalla, *J Sol Chem*, 2017, 46: 741–758.
- [39] R.G. Parr, R.A. Donnelly, M. Levy, W.E. Palke, *J Chem Phys*, 1978, 68: 3801–3807.

- [40] R.G. Parr, R.G. Pearson, *J Am Chem Soc*, 1983, 105: 7512–7516.
- [41] Z. Zhou, R.G. Parr, *J Am Chem Soc*, 1990, 112: 5720–5724.
- [42] R.G. Parr, L.V. Szent paly, S. Liu, *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 1922–1924.
- [43] Ö. Tamer, D. Avcı, Y. Atalay, *J Appl Spectr*, 2014, 80: 971- 982 (Russian Original. 80 (2013)).
- [44] M. Zaboli, H. Raissi, *Struct Chem*, 2015, 26: 1059–1075.
- [45] Y. Erdogdu, D. Manimaran, M. T. Güllüo?lu, M. Amalanathan, I. Hubert Joe, S. Yurdakul, *J Optic Spectro*, 2013, 114: 525–536.
- [46] A.E. Reed, L.A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem Rev*, 1988, 88: 899–926.
- [47] ADF 2017, SCM, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands, <http://www.scm.com>.: E.J. Baerends, T. Ziegler, A.J. Atkins, J. Autschbach, O. Baseggio, D. Bashford, A. Bérces, F.M. Bickelhaupt, C. Bo, P.M. Boerrigter, L. Cavallo, C. Daul, D.P. Chong, D.V. Chulhai, L. Deng, R.M. Dickson, J.M. Dieterich, D.E. Ellis, M. van Faassen, L. Fan, T.H. Fischer, C. Fonseca Guerra, M. Franchini, A. Ghysels, A. Giammona, S.J.A. van Gisbergen, A. Goetz, A.W. Götz, J.A. Groeneveld, O.V. Gritsenko, M. Grüning, S. Gusarov, F.E. Harris, P. van den Hoek, Z. Hu, C.R. Jacob, H. Jacobsen, L. Jensen, L. Joubert, J.W. Kaminski, G. van Kessel, C. König, F. Kootstra, A. Kovalenko, M.V. Krykunov, E. van Lenthe, D.A. McCormack, A. Michalak, M. Mitoraj, S.M. Morton, J. Neugebauer, V.P. Nicu, L. Noodleman, V.P. Osinga, S. Patchkovskii, M. Pavanello, C.A. Peebles, 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. teVelde, P. Vernooijs, L. Versluis, L. Visscher, O. Visser, F. Wang, T.A. Wesolowski, E.M. van Wezenbeek, G. Wiesenekker, S.K. Wolff, T.K. Woo, A.L. Yakovlev.
- [48] R.F.W. Bader, Oxford University Press, Oxford, 1990.
- [49] C.F. Matta, R.J. Boyd, Wiley, Weinheim, 2007.

- [50] P.S.V. Kumar, V.R. Vendra, V. Subramanian, *J Chem Sci*, 2016, 10: 1527–1536.
- [51] H.A. Yahia, O.A. Yahia, D.E. Khatmi, R. Belghiche, A. Bouzitouna, *Incl. Phenom Macro cycl. Chem.* DOI: 10.1007/s10847-017-0753-1.
- [52] G. Schreckenbach, T. Ziegler, *J Phys Chem*, 1995, 99: 606-611.
- [53] P. Pulay, J. F. Hinton, *Magn.Reson.in 2007* by John Wiley & Sons, Ltd.
DOI: 10.1002/9780470034590.emrstm0501.
- [54] M.V. De Almeida et al, *Org Lett*, 2010, 12: 5458-5461.
- [55] M. V. De Almeida et al, *Magn Reson Chem*, 2012, 50: 608.

Conclusion générale

Durant ce travail, nous avons réalisé une étude théorique détaillée de l'inclusion de la molécule invitée 8-Anilino-naphtalène-1-sulfonate (**1,8-ANS**) dans les deux molécules hôtes, la β -Cyclodextrine (**β -CD**) et la Cucurbit[7]uril (**CB[7]**) en utilisant les méthodes semi-empirique PM3 et la fonctionnelle de la densité DFT (Density Functional Theory) incorporant diverses fonctionnelles hybrides d'échange-corrélation: B3LYP, M06-2X et WB97X-D avec la valence double Zêta 6-31G(d) dans les phases gazeuse et aqueuse

L'investigation théorique effectuée nous a permis de prédire, quantifier et caractériser les différentes interactions impliquées dans la formation des complexes d'inclusion.

D'après les résultats obtenus, nous pouvons conclure ce qui suit:

L'inspection des structures géométriques les plus stables des complexes d'inclusion et les interactions responsables de leurs formations dans les phases gazeuse et aqueuse montre que la molécule 1,8-ANS est partiellement incluse dans la cavité de la β -CD du côté des deux faces secondaire (orientation 1) et primaire (orientation 2), la plus favorable du point de vue énergétique est l'orientation 2. Alors que, dans le complexe 1,8-ANS@CB[7] on constate une exclusion de la molécule 1,8-ANS de la cavité de la CB[7].

Les énergies de déformation quelque soit des molécules hôtes la β -CD ou la CB[7] ainsi que de la molécule invitée 1,8-ANS, jouent un rôle important dans la stabilité des complexes. Donc elles semblent être l'un des facteurs déterminants dans la formation des complexes d'inclusion.

Les molécules 1,8-ANS, β -CD et CB[7] après complexation ont subi des modifications de leurs paramètres géométriques par rapport à leurs géométries initiales,

Le calcul des paramètres thermodynamiques ΔG^0 , ΔH^0 et ΔS^0 suggère que la formation des complexes d'inclusion est un processus spontané et guidé par l'enthalpie en phases gazeuse et aqueuse pour les deux systèmes 1,8-ANS@ β -CD et 1,8-ANS@CB[7]. Le changement d'entropie est négatif (ΔS^0) dû à la barrière stérique provoquée par la forme géométrique moléculaire et la limitation de la cavité β -CD du degré de liberté de translation et de rotation de la molécule de 1,8-ANS.

*D'*après la répartition de la densité électronique de la molécule 1.8-ANS isolée et encapsulée dans les cavités de la β -CD et la CB[7] des orbitales frontières HOMO/LUMO, nous avons constaté qu'elle est très élevée dans l'orbitale HOMO et concentrée sur le naphthalène et le phényle. Alors que dans l'orbitale LUMO, elle est faible et concentrée sur le naphthalène, donc la densité électronique est localisée seulement sur la molécule invitée. Ce résultat indique que l'encapsulation n'altère pas les caractéristiques de la molécule invitée.

La distribution des charges calculée par la méthode NBO a indiqué que lorsque la molécule invitée interagit avec la β -CD et la CB[7], sa distribution des charges change par rapport à sa forme libre.

Les analyses NBO et QTAIM ont été effectuées pour identifier les interactions existantes entre l'invité et les groupements hydroxyles de la β -CD ou bien entre l'invité et les C-H ou CH₂ à la périphérie de la CB[7], notamment les liaisons hydrogènes et de Vander waals. Les interactions mutuelles hôte-invité contribuent fortement à la stabilité des complexes des complexes

Enfin, les caractéristiques spectrales calculées telles que : *l'Uv-vis* et *l'RMN* ont confirmés la formation des complexes d'inclusion et/ou d'exclusion, cela nous a permis de comparer nos résultats théoriques obtenus avec les résultats expérimentaux,

Tous les résultats se concordent bien avec les données expérimentales et reflètent le rôle complémentaire et la concordance de la chimie théorique à celle expérimentale. En perspective et vu l'importance du sujet traité nous envisageons d'entreprendre l'inclusion des isomères de la molécule invitée 1.8-ANS.



Density functional theories study of the interactions between host β -Cyclodextrin and guest 8-Anilino-naphthalene-1-sulfonate: Molecular structure, HOMO, LUMO, NBO, QTAIM and NMR analyses

Himri Safia ^a, Lafifi Ismahan ^a, Guendouzi Abdelkrim ^b, Cheriet Mouna ^a, Nouar Leila ^{a,*}, Madi Fatiha ^a

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

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

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 September 2018

Received in revised form 30 December 2018

Accepted 3 January 2019

Available online 07 January 2019

Keywords:

β -Cyclodextrin

Density functional theory

NBO

QTAIM

ABSTRACT

In the present work, a quantum chemical calculation of energies, geometric parameters, frontier molecular orbitals, thermodynamic parameters, for inclusion complex of host β -Cyclodextrin and guest 8-Anilino-naphthalene-1-sulfonate (1,8-ANS@ β -CD) have been investigated using the following functionals, B3LYP, M06-2X and WB97X-D with the split valence double zeta 6-31G(d) basis set in both gas and aqueous phases. The results indicate that the orientation in which the guest molecule points toward the primary hydroxyls of the hydrophobic cavity of β -CD is energetically preferred and exhibited a good agreement with the experimental results. NBO and QTAIM analysis are carried out in order to understand various second-order interactions between the filled orbital of one subsystem and vacant orbital of another subsystem. The ¹H nuclear magnetic resonance (NMR) chemical shift of the complexes was studied using the Gauge-Including Atomic Orbital (GIAO) method and compared with experimental values.

© 2019 Published by Elsevier B.V.

1. Introduction

Cyclodextrins (CDs) are a family of cyclic oligosaccharides containing 6(α), 7(β), 8(γ) or more glucose residues, and they are characterized by a truncated cone shape [1–3]. In particular, β -Cyclodextrin (β -CD) has an internal cavity shaped like a truncated cone of about 8 Å deep and 6.0–6.4 Å in diameter, presents a narrow rim containing seven primary hydroxyl groups on C6 atom and a wide rim with fourteen secondary hydroxyl groups positioned on C2 and C3 carbon atoms. This cavity possesses a relatively low polarity, so it can accommodate guest organic molecules inside [2,4,5]. Due to its particular chemical structure, β -CD can improve the stability, dispersing and dissolving properties of some drugs, and enhance its physical and chemical activity through the inclusion complexes [6]. Therefore, β -CD is by far the most widely used in pharmaceutical sciences and different fields of chemistry ranging from analytical to synthetic chemistry in CDs [7,8].

1,8-Anilino-naphthalene sulfonic acid (1,8-ANS), which is sensitive to the polarity of its local environment, is a very useful fluorescence probe [9–11]. The fluorescence of ANS, highly fluorescent in nonpolar solvents, is strongly quenched in polar solvents such as water [9,10]. Therefore, ANS is used as a polarity probe in a variety of heterogeneous systems such as proteins and cyclodextrin host–guest inclusion

complexes [11–13]. Several experimental methods have been conducted for exploring host–guest phenomenon involving 1,8-ANS@cyclodextrins, using fluorescence spectroscopy and nuclear magnetic resonance [14–17].

The density functional theory consists of a very computational feasible way to include electron correlation effects in quantum chemical calculations. The DFT enables novel molecules of interest to be accurately studied at a lower computational cost as compared to pure post-Hartree-Fock ab initio methods [18–20].

The development of new DFT methods have significantly reduced the problems (by improving the functionals or, adding further terms) ignored by conventional DFT methods in estimating heats of formation, binding energies, relative energies and molecular geometries of some organic compounds [21–24]. Among the functionals, Minnesota family of exchange correlation functional from the Minnesota group developed by Zhao and Truhlar [25–32], and the long range corrected (LC) hybrid functional WB97X-D proposed by Head-Gordon and co-workers (Head-Gordon's family of functional empirical dispersion) [33–35].

In the first part of this paper, we describe the formation of the complex between β -CD and 1,8-ANS, using PM3 semi-empirical method to localize the minimum energy structures. In the second part, the more stable complexes found by PM3 calculations, were optimized in gas and aqueous phases at the B3LYP, M06-2X and WB97X-D level of theory using the 6-31G(d) basis set without imposing any symmetrical restrictions in order to approach the ideal geometry of the inclusion

* Corresponding author.

E-mail address: nouar.leila@univ-guelma.dz (N. Leila).

complexes. Frequency calculations are performed to confirm the completeness of optimization, and no negative eigenvalues were found for the final structures.

After that, the thermodynamic parameters and frontier molecular orbital energies were estimated. The natural bond orbital (NBO) and quantum theory of atom in molecule (QTAIM) analysis were applied as a powerful approach for the evaluation of the intermolecular interactions between β -CD and 1,8-ANS molecules.

Finally, we have achieved a systematic comparison between the chemical shift deviations obtained from the gauge-including-atomic orbital (GIAO) calculations and the corresponding experimental ^1H NMR values [17].

2. Computational details

The initial structures of the guest 1,8-ANS and the host β -CD were retrieved from PUBCHEM compound database [36] and Chem office 3D Ultra (version 10, Cambridge Software) [37], respectively. The two structures 1,8-ANS and β -CD were optimized by PM3 and DFT methods. The optimized structures and atom numbering of both host and guest are shown in Fig. 1.

For the complexation process, we followed the method described in literature [38–41]. The glycosidic oxygen atoms of β -CD were placed on the XY plane; their center was defined as the origin of the coordinate system. The secondary hydroxyl groups of the β -CD were placed pointing toward the positive Z-axis. The guest molecule was initially placed along the Z-axis. Two possible orientations of the guest molecule in the complex were taken into consideration (orientation 1: the benzene ring entering into the cavity of β -CD from its wide side, orientation 2: the benzene ring entering into the cavity of β -CD from its narrow side). The inclusion models can be seen on Fig. 2. The relative position between the host and the guest was determined by the Z-coordinate of the labeled carbon atom (C^*) of the guest (Fig. 2). Then, the guest was moved into the β -CD cavity along the Z-axis from -5 to $+5$ Å with 1 Å step. The generated structures at each step were optimized at PM3 method without imposing any symmetrical restrictions.

Because of its high computational efficiency in calculating CD systems, the semi empirical PM3 method has been shown to be a powerful tool in the conformational study of cyclodextrin complexes [42–44].

That is why, it was selected to localize the minimum energy structures of the inclusion process of 1,8-ANS with β -CD. Semi empirical calculations were performed with MOPAC2016 [45], while the DFT calculations and the analysis of results were done by Gauss view and Gaussian 09 programs respectively [46].

In order to quantify the interaction between 1,8-ANS and β -CD in the optimized geometries, we have evaluated the interaction and deformation energies using the following equations:

$$E_{\text{Interaction}} = E_{\text{Complex}} - (E_{\beta\text{-CD}}^{\text{SP}} + E_{1,8\text{-ANS}}^{\text{SP}}) \quad (1)$$

where $E_{\beta\text{-CD}}^{\text{SP}}$ and $E_{1,8\text{-ANS}}^{\text{SP}}$ correspond to the single point energy of the β -CD and 1,8-ANS respectively in the optimized complex.

The deformation energy for each component, host and guest throughout the formation of the complex was defined as the difference in the energy of the totally optimized component compared to its energy in the complex.

$$E_{\text{(Component)}}^{\text{DEF}} = E_{\text{SP (Component)}}^{\text{OPT}} - E_{\text{(Component)}}^{\text{OPT}} \quad (2)$$

3. Results and discussion

3.1. Energies

The graphic presentation of the energy changes for the inclusion complexes of 1,8-ANS into β -CD produces two curves, as shown in Fig. 3. From these curves, we have noticed that the global minimum of the most stable structures are located at $Z = -3$ Å and $Z = -2$ Å respectively for orientations 1 and 2. The corresponding interaction energies are -41.40 kcal/mol and -41.24 kcal/mol for orientations 1 and 2 respectively. The small difference (0.16 kcal/mol) of energy between the two orientations does not indicate the most favorable orientation. So, the two generated complexes have been fully optimized at the high level of theory DFT, using the following functionals, B3LYP/6-31G(d), M06-2X/6-31G(d) and WB97X-D/6-31G(d) in gas and aqueous phases. The calculated interaction and deformation energies for the two orientations were reported and compared in Table 1. The

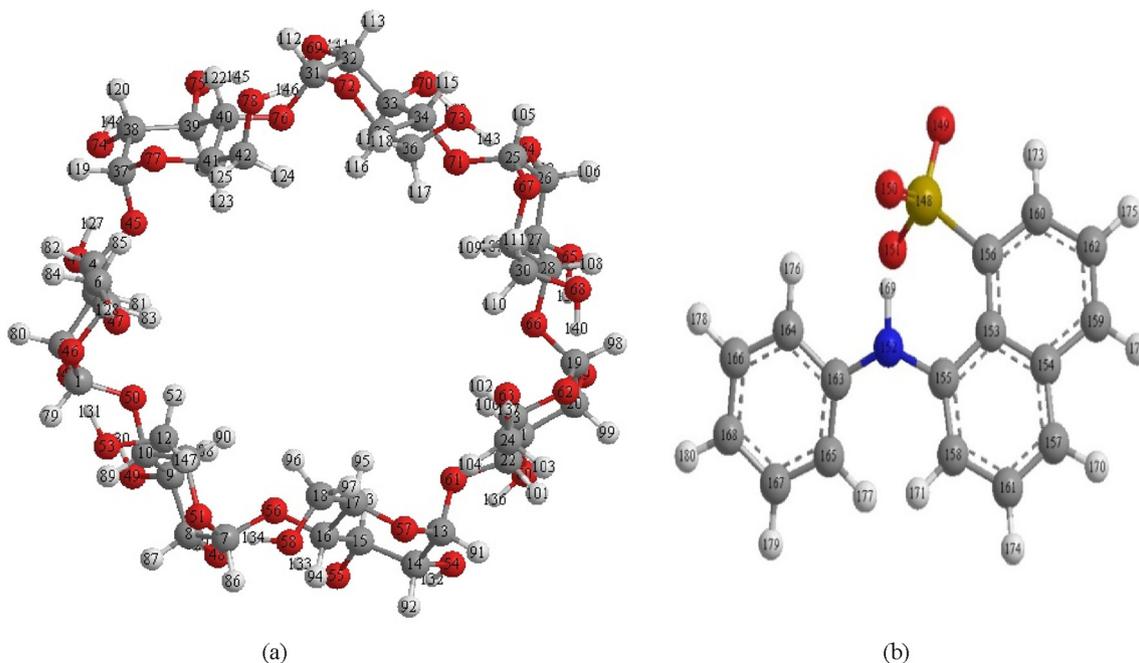


Fig. 1. Molecular structures and atom numbering for β -CD (a) and 1,8-ANS (b).

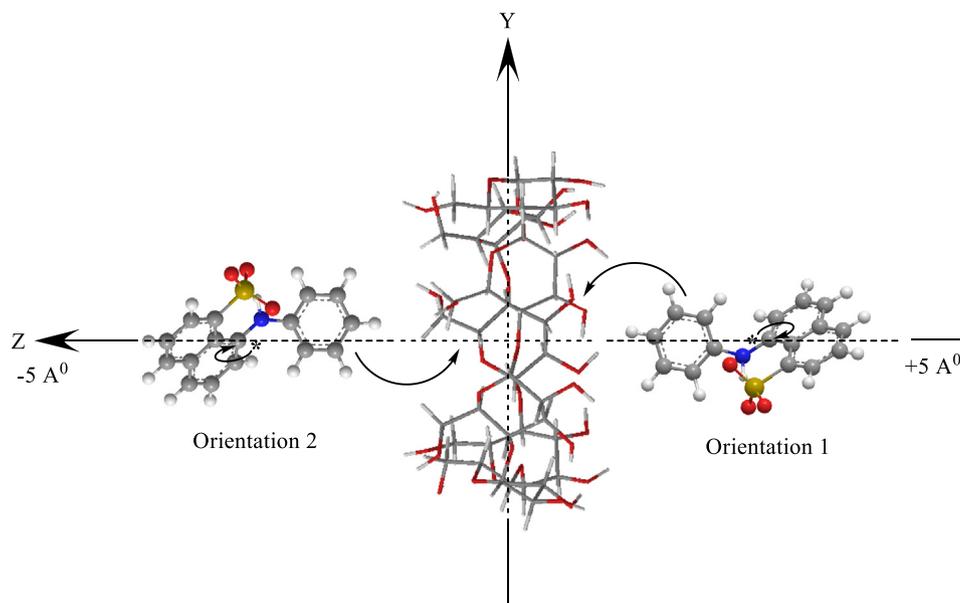


Fig. 2. Schematic illustration of the 1,8-ANS binding mode inside β -CD cavity forming both orientations.

interaction energies for both complexes are negative, which indicates that the inclusion of the 1,8-ANS in the β -CD is energetically favorable and has a good agreement with experimental data of enthalpy [14].

From Table 1, it can be observed that (i) in contrast to PM3 calculations, interaction energy is in favor of orientation 2 by 4.89, 24.58 and 23.32 kcal/mol for B3LYP/6-31G(d), M06-2X/6-31G(d) and WB97X-D/6-31G(d) methods respectively. However, the most important values of ΔE interaction are obtained with WB97X-D/6-31G(d). (ii) For WB97X-D the dispersion effect is an important factor considering supramolecular systems, once the weak dispersion forces increase as a number of atoms and the molecular weight also increase [39]. (iii) The electron correlation effects play an important role with the nature of the intermolecular interaction probably having a considerable contribution of dispersion forces [39]. (iv) The interaction energies including the solvent effect support those obtained in the gas phase. The energy of orientation 2 is more negative than that of the orientation 1. From Table 1 we can also notice that the interaction energy difference in the case of B3LYP calculations corresponds to 1.48 kcal/mol; in favor of orientation 2. This difference becomes 15.96 kcal/mol and 16.17 kcal/mol for M06-2X and WB97X-D respectively confirming the stability of orientation 2.

From the obtained results in both gas and aqueous phases, we can conclude that the M06-2X and WB97X-D functionals predict more stable geometric structures than the conventional B3LYP method.

In addition, the results of the investigation of deformation energy in gas and aqueous phases reported in Table 1, demonstrate that the deformation energy of the β -CD molecule with all functionals is higher than that of 1,8-ANS molecule in the two orientations. This confirms that the flexibility of the β -CD structure plays an important role in increasing the intermolecular interaction and the stability of the whole system upon complexation. 1,8-ANS molecule in orientation 2 needs more energy than that of orientation 1 in order to adapt its structure to bind inside the β -CD cavity. From these results it can be noticed that the β -CD deformation energy seems to be one of the driving factors leading to the formation of inclusion complexes.

It can be observed from the favorable structures proposed with all functionals B3LYP/6-31G(d), M06-2X/6-31G(d) and WB97X-D/6-31G(d) for both orientations depicted in the Fig. 4, that, the 1,8-ANS is partially embedded into the β -CD cavity. All geometries of the complexes obtained in aqueous phase have almost similar geometries obtained in gas phase. It is revealed that in the two orientations, the benzene ring is completely inserted in β -CD cavity [14,17]. Because of the hydrophilic nature of the $-\text{SO}_3^-$ ion, the 1,8-ANS cannot be deeply included in the β -CD cavity [16].

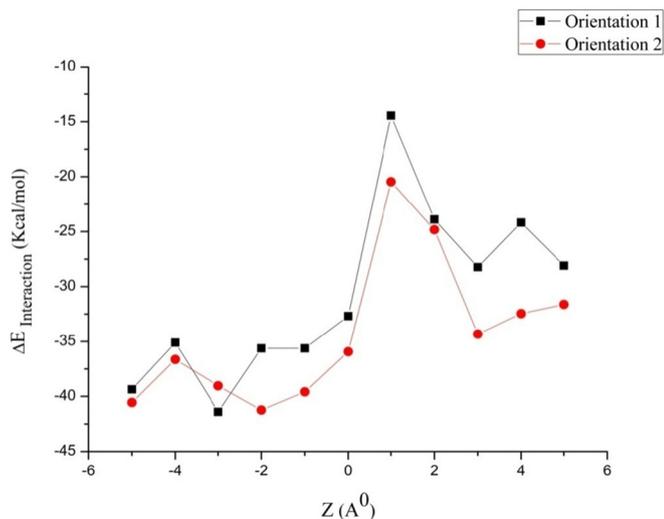


Fig. 3. Interaction energies profile of 1,8-ANS@ β -CD complex at different positions Z (PM3 calculations).

Table 1

Interaction and deformation energies (kcal/mol) of the optimal conformations for both orientations in both gas and aqueous phases.

| | In gas phase | | In aqueous phase | |
|-----------------------------------|---------------|---------------|------------------|---------------|
| | Orientation 1 | Orientation 2 | Orientation 1 | Orientation 2 |
| B3LYP/6-31G(d) | | | | |
| $\Delta E_{\text{interaction}}$ | -59.1 | -64.0 | -24.2 | -25.7 |
| $E_{\text{DEF}}(\beta\text{-CD})$ | 15.6 | 21.3 | 6.3 | 8.4 |
| $E_{\text{DEF}}(\text{ANS})$ | 10.9 | 2.6 | 0.8 | 1.0 |
| M06-2X/6-31G(d) | | | | |
| $\Delta E_{\text{interaction}}$ | -37.3 | -61.9 | -42.6 | -58.5 |
| $E_{\text{DEF}}(\beta\text{-CD})$ | 21.8 | 45.4 | 11.3 | 28.9 |
| $E_{\text{DEF}}(\text{ANS})$ | 3.1 | 5.8 | 1.4 | 4.1 |
| WB97X-D/6-31G(d) | | | | |
| $\Delta E_{\text{interaction}}$ | -92.5 | -115.9 | -53.7 | -69.9 |
| $E_{\text{DEF}}(\beta\text{-CD})$ | 19.3 | 40.2 | 8.1 | 23.5 |
| $E_{\text{DEF}}(\text{ANS})$ | 3.0 | 5.2 | 2.4 | 3.5 |

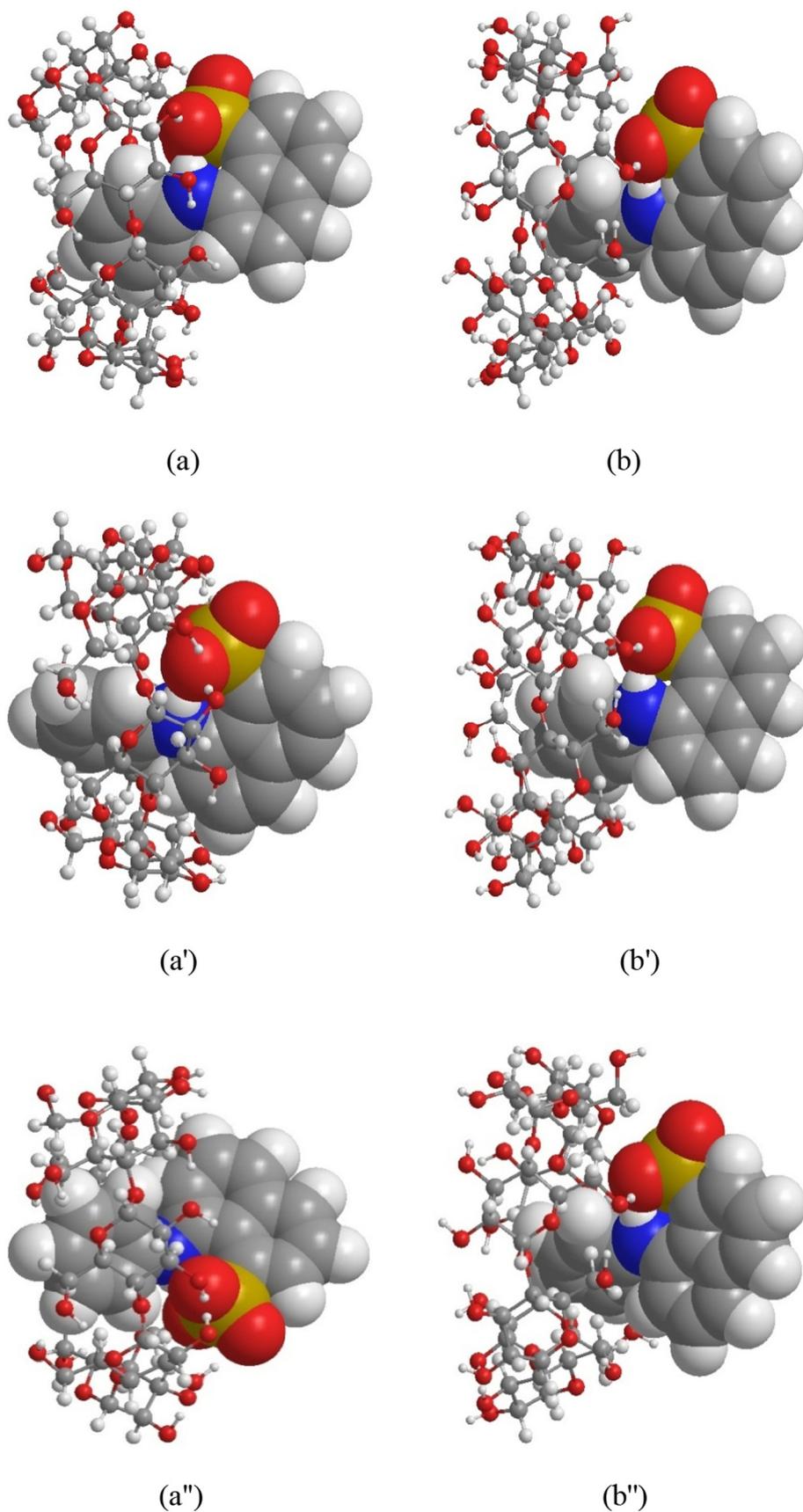


Fig. 4. Geometrical structures of the most stable complexes obtained from B3LYP/6-31G(d) (a, b), M06-2X/6-31G(d) (a', b') and WB97X-D/6-31G(d) (a'', b'') calculations for 1,8-ANS@ β -CD, respectively in aqueous phase.

In all cases, the hydrogen bonds are identified between the guest and the hydroxyl groups of β -CD. The mutual host–guest hydrogen bonding interactions contribute greatly to $\Delta E_{\text{interaction}}$ and are crucial in determining stability of the complexes [47]. The calculated geometric structure of orientation 2 is in good agreement with the available experimental results obtained by Nishijo and Nagai [14], where the insertion of the benzene ring in the host cavity is confirmed [14].

3.2. Geometry optimization

Table 2 provides the selected geometrical parameters for free and encapsulated 1,8-ANS for both orientations in aqueous phase at B3LYP/6-31G(d), M06-2X/6-31G(d) and WB97X-D/6-31G(d). The results indicate that the 1,8-ANS in the two orientations has completely changed from its initial geometry. This alteration is clearly justified by the difference between the values of the bond lengths, bond angles and dihedral angles. It was also found a significant distortion in dihedral angles when compared to other parameters. Modification of geometrical parameters upon complexation is an indicator of deformation of the 1,8-ANS molecule when binding with the β -CD molecule.

On the other hand, the geometrical parameters (primary hydroxyls and secondary hydroxyls) of β -CD before and after complexation with 1,8-ANS are clearly shown in Table 3. We have noticed that the interactions between host and guest lead to significant alteration of the host cavity compared to the free β -CD. The geometrical changes of β -CD after guest inclusion are shown in Fig. S.1 (Supplementary data). We have found that dotted lines lengths in Fig. S.1.b are shorter or longer than Fig. S.1.a. The round cavity of β -CD turns to an oval shaped cavity. Therefore, the hydroxyl groups of the top/bottom rim of β -CD play a significant role in binding the 1,8-ANS. This result is confirmed by the deformation energy (see Table 1). From these results, it can be concluded that the flexibility of the host molecule may become one of the most structural requirements for inclusion complexes formation.

3.3. Thermodynamic properties

Based on the harmonic vibrational analysis, the standard thermodynamic functions, such as the enthalpy change (ΔH^0), the thermal Gibbs free energy (ΔG^0) and entropy contribution (ΔS^0) for the two complexes at 1 atm and 298.15 K calculated at WB97X-D/6-31G(d) are summarized in Table 4. We deduced that, the two orientations are exothermic judged from the negative enthalpy (ΔH^0) changes and that the formation of the complexes is enthalpically favorable in nature. On the other hand, the enthalpy change for the orientation 2 in both gas and aqueous phases is more negative than that of the orientation 1, which is surely attributed to the more tightly van der Waals interactions. Moreover, it is found that the thermal Gibbs free energy (ΔG^0)

Table 2
Geometrical parameters (bonds, bond angles and dihedral angles) of 1,8-ANS before and after inclusion in β -CD calculated with B3LYP/6-31G(d)//M06-2X/6-31G(d)//WB97X-D/6-31G(d) methods.

| | Free 1,8-ANS | Orientation 1 | Orientation 2 |
|--|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Bond (\AA) | | | |
| N ₁₅₂ -C ₁₆₃ | 1.39/1.39/1.39 | 1.39/1.38/1.38 | 1.40/1.40/1.40 |
| S ₁₄₈ -C ₁₅₆ | 1.83/1.81/1.82 | 1.81/1.80/1.79 | 1.82/1.80/1.80 |
| S ₁₄₈ -O ₁₅₁ | 1.49/1.47/1.47 | 1.49/1.48/1.48 | 1.47/1.47/1.47 |
| S ₁₄₈ -O ₁₄₉ | 1.49/1.47/1.47 | 1.49/1.48/1.47 | 1.50/1.48/1.48 |
| Bond angles ($^\circ$) | | | |
| N ₁₅₂ -C ₁₆₃ -C ₁₆₅ | 124.40/124.24/124.24 | 124.69/125.14/126.47 | 122.89/122.03/122.38 |
| N ₁₅₂ -C ₁₆₃ -C ₁₆₄ | 117.43/117.35/117.47 | 117.02/116.05/115.38 | 118.43/119.015/118.70 |
| S ₁₄₈ -C ₁₅₆ -C ₁₆₀ | 112.58/113.35/113.03 | 112.78/112.74/112.89 | 113.07/114.61/114.23 |
| S ₁₄₈ -C ₁₅₆ -C ₁₅₃ | 126.82/126.01/126.48 | 125.86/125.74/125.53 | 125.87/124.74/125.05 |
| Dihedral angle ($^\circ$) | | | |
| N ₁₅₂ -C ₁₆₃ -C ₁₆₄ -C ₁₅₅ | 167.14/174.99/174.95 | 179.71/158.12/–173.10 | 151.91/136.46/135.95 |
| N ₁₅₂ -C ₁₆₃ -C ₁₆₅ -C ₁₅₅ | –15.707/–6.69/–6.64 | –2.28/–26.08/6.05 | –31.15/–46.38/–46.97 |
| O ₁₅₁ -S ₁₄₈ -C ₁₅₆ -C ₁₅₃ | –60.66/–55.33/–58.79 | –59.62/–55.96/–56.92 | –59.28/–41.05/–44.86 |
| O ₁₅₁ -S ₁₄₈ -C ₁₅₆ -C ₁₆₀ | 116.28/120.36/117.70 | 118.18/119.95/119.75 | 117.26/133.44/129.45 |
| O ₁₅₀ -S ₁₄₈ -C ₁₅₆ -C ₁₅₃ | 60.07/65.47/62.08 | 61.20/64.76/63.27 | 63.55/80.92/76.36 |

Table 3
The selected parameters for free β -CD and complexed forms calculated with B3LYP/6-31G(d)//M06-2X/6-31G(d)//WB97X-D/6-31G(d) methods.

| | Free β -CD | β -CD in orientation 1 | β -CD in orientation 2 |
|----------------------------|------------------|------------------------------|------------------------------|
| Primary hydroxyls | | | |
| O(77)-O(72) | 6.16/5.09/4.99 | 5.49/5.33/5.22 | 6.98/8.20/8.20 |
| O(72)-O(67) | 6.32/5.09/4.99 | 5.32/5.27/5.26 | 5.20/4.53/4.51 |
| O(67)-O(62) | 2.88/2.99/3.24 | 3.04/2.94/2.97 | 3.27/3.50/3.38 |
| O(62)-O(57) | 6.47/6.49/6.41 | 7.37/7.27/7.20 | 6.33/6.36/6.36 |
| Secondary hydroxyls | | | |
| O(49)-O(74) | 8.29/8.24/8.15 | 9.81/8.56/8.68 | 8.93/9.19/9.63 |
| O(74)-O(69) | 5.63/5.78/5.76 | 5.39/5.42/5.44 | 4.83/3.73/3.92 |
| O(69)-O(58) | 9.61/10.30/10.49 | 8.05/7.58/7.62 | 7.99/8.72/8.75 |
| O(58)-O(54) | 5.68/5.71/5.68 | 7.04/6.66/6.72 | 7.79/7.26/7.25 |
| O(54)-O(49) | 7.70/8.11/8.16 | 5.84/5.84/5.87 | 5.54/5.32/5.30 |

for both orientations are negative, which suggests that the complexation of 1,8-ANS with β -CD occurs spontaneously at 1 atm and 298.15 K. The results of our theoretical calculations indicate that there is a good agreement with experimental data [14]. It can be noticed also, that the entropy change (ΔS^0) of orientation 1 and 2 are both negative. This indicates that the formation of the complex becomes an enthalpy-driven process [40]. The negative entropy change (ΔS^0) is the steric barrier caused by molecular geometrical shape and the limit of β -CD cavity to the freedom of shift and rotation of 1,8-ANS molecule [40]. For (ΔS^0), in contrast to our theoretical calculations, the experimental results found that the complexation is accompanied by a positive change in entropy [14].

3.4. Frontier molecular orbitals (FMOs)

In order to understand global stability and chemical reactivity of the two complexes, we have investigated the frontier molecular orbitals. The global indices of reactivity such as, electronegativity (χ), electronic potential (μ), hardness (η) and global electrophilicity index (ω) were calculated with WB97X-D/6-31G(d) method using the following equations:

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

$$\chi = -\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2 \quad (4)$$

$$\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}})/2 \quad (5)$$

$$\omega = \mu^2/2\eta \quad (6)$$

Table 4

Thermodynamic parameters, HOMO, LUMO, Δ (HOMO-LUMO), chemical potential (μ), electronegativity (χ), hardness (η) and electrophilicity (ω) of the 1,8-ANS, β -CD and the inclusion complexes in gas and aqueous phases calculated by WB97X-D/6-31G(d) method.

| | In gas phase | | | | In aqueous phase | | | |
|--------------------------|--------------|------------------|---------------|---------------|------------------|------------------|---------------|---------------|
| | Free 1,8-ANS | Free β -CD | Orientation 1 | Orientation 2 | Free 1,8-ANS | Free β -CD | Orientation 1 | Orientation 2 |
| ΔH^0 (kcal/mol) | – | – | –65.20 | –68.20 | – | – | –36.88 | –39.19 |
| ΔG^0 (kcal/mol) | – | – | –42.02 | –47.10 | – | – | –13.01 | –19.64 |
| ΔS^0 (cal/mol·K) | – | – | –77.75 | –63.48 | – | – | –80.07 | –65.55 |
| HOMO (eV) | –3.54 | –9.25 | –4.90 | –5.17 | –6.80 | –9.25 | –6.80 | –7.07 |
| LUMO (eV) | 3.54 | 3.26 | 2.26 | 2.09 | 0.27 | 3.54 | 0.24 | 0.19 |
| Δ (HOMO-LUMO) | 7.08 | 12.51 | 7.16 | 7.26 | 7.07 | 12.79 | 7.04 | 7.26 |
| μ (eV) | –0.07 | –2.995 | –1.32 | –1.54 | –3.26 | –2.85 | –3.28 | –3.44 |
| χ (eV) | 0.07 | 2.995 | 1.32 | 1.54 | 3.26 | 2.85 | 3.28 | 3.44 |
| η (eV) | 3.54 | 6.255 | 3.58 | 3.63 | 3.53 | 6.39 | 3.52 | 3.63 |
| ω (eV) | 0.0007 | 0.72 | 0.24 | 0.32 | 1.51 | 0.64 | 1.53 | 1.63 |

The results of the HOMO, LUMO energies and reactivity parameters μ , χ , η and ω of inclusion complexes are summarized in Table 4. It is clearly shown, that the HOMO–LUMO energy gap value obtained with WB97X-D/6-31G(d) in gas and aqueous phases are respectively 7.16 and 7.04 eV for orientation 1, 7.26 and 7.26 eV for orientation 2, which advocates that the orientation 2 is more stable than orientation 1. Distribution of HOMO (highest occupied molecular orbital) and LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) are visualized in Fig. 5. According to our observation, we have noticed that the high density of the HOMO distribution in the free state is concentrated on naphthalene group and benzene ring. In the case of LUMO orbital, the low electronic densities are distributed on naphthalene group. In addition, it is clear from the scheme that both orbitals HOMO and LUMO of the two orientations are completely localized on the guest molecule. This result indicates that the encapsulation does not alter the charge distribution of the guest molecule.

From Table 4, we have noticed that, the value of electronic chemical potential (μ), hardness (η), electronegativity (χ) and electrophilicity (ω) for these complexes is differing from the individual host and guest molecules. (i) The values of chemical potential of the two inclusion complexes are negative. This indicates that, the encapsulation process is spontaneous. (ii) The electronic chemical potential is related to the charge transfer from a system of higher chemical potential to a system of lower chemical potential [49]. The values of chemical potential of free 1,8-ANS are lower than that of free β -CD. So, we deduce that the charge transfer upon complex formation occurs, in the two orientations,

from β -CD to 1,8-ANS. (iii) When the 1,8-ANS molecule and β -CD are brought together; electrons will flow from lower electronegativity to higher electronegativity [50]. (iv) Chemical hardness has been used as a tool to understand the chemical reactivity and some other properties of a molecular system [51]. In fact, Zhou and Parr [52] reported that the stability of a molecule is related to its chemical hardness. It defines the resistance of the system to charge transfer. The latter is less likely to occur for the higher values of η [51,52]. From the results reported in Table 4, for WB97X-D/6-31G(d) computations in gas phase (and in aqueous phase), we have noticed that, the most important value of chemical hardness for orientation 2 (3.63/3.63 eV) comparatively to orientation 1 (3.58/3.52 eV), which confirms the importance of the charge transfer in orientation 2. (v) Global electrophilicity index (ω) is an important index of electrophilicity and large values are characteristics of most electrophilic systems [53]. The calculated electrophilicity of orientation 1 in gas phase (and in aqueous phase) is 0.24 eV (1.53 eV), which is significantly lower than the value of electrophilicity of orientation 2 with the value of 0.32 eV (1.63 eV). Based on the previous results, we can conclude that the orientation 2 is considered as qualified as the most electrophilic complex.

3.5. Mulliken atomic charges

Atomic charge calculation plays an important role in the applications of quantum chemical calculations to molecular systems; this is because atomic charges affect molecular properties such as dipole moment,

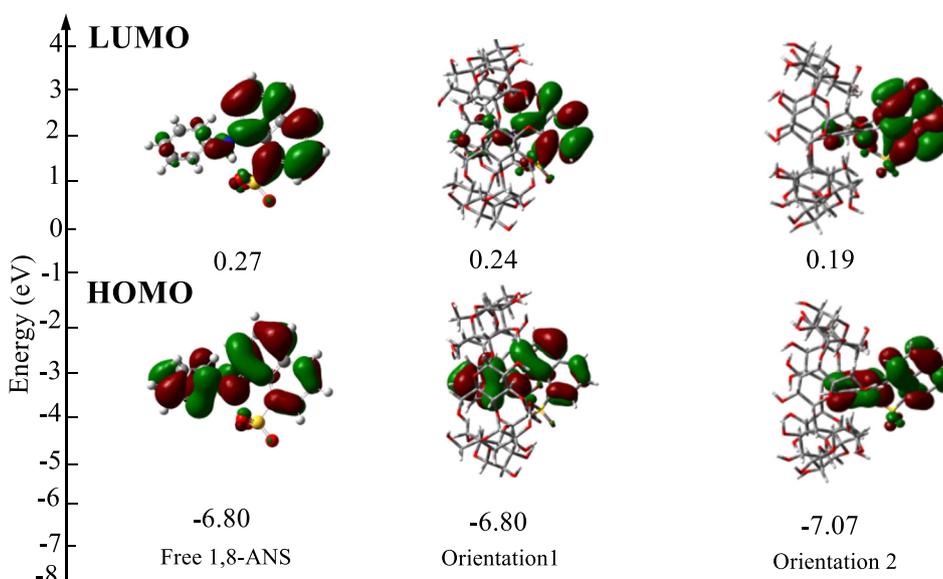


Fig. 5. Typical contour plots of HOMO and LUMO for free and complexed 1,8-ANS in β -CD obtained at WB97X-D/6-31G(d) method in aqueous phase.

Table 5
Variation of Mulliken atomic charges of 1,8-ANS before and after inclusion into β -CD calculated by B3LYP/6-31G(d)//M06-2X/6-31G(d)//WB97X-D/6-31G(d) in aqueous phase.

| Atom | Free 1,8-ANS | Orientation 1 | Orientation 2 |
|-------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| S 148 | 1.124//1.197//1.153 | 1.227//1.302//1.270 | 1.199//1.350//1.327 |
| O 149 | -0.615// -0.643// -0.624 | -0.629// -0.651// -0.625 | -0.650// -0.681// -0.653 |
| O 150 | -0.660// -0.687// -0.699 | -0.637// -0.678// -0.663 | -0.651// -0.688// -0.680 |
| O 151 | -0.626// -0.649// -0.633 | -0.632// -0.655// -0.643 | -0.585// -0.626// -0.613 |
| N 152 | -0.824// -0.823// -0.826 | -0.840// -0.854// -0.864 | -0.821// -0.815// -0.829 |
| C 153 | 0.068//0.059//0.057 | 0.091//0.070//0.073 | 0.079//0.034//0.036 |
| C 154 | 0.116//0.056//0.084 | 0.113//0.053//0.081 | 0.112//0.063//0.088 |
| C 155 | 0.279//0.260//0.270 | 0.272//0.293//0.297 | 0.279//0.297//0.302 |
| C 156 | -0.245// -0.257// -0.256 | -0.235// -0.258// -0.254 | -0.242// -0.255// -0.260 |
| C 157 | -0.215// -0.221// -0.238 | -0.207// -0.223// -0.240 | -0.221// -0.229// -0.249 |
| C 158 | -0.194// -0.214// -0.226 | -0.194// -0.209// -0.232 | -0.187// -0.196// -0.213 |
| C 159 | -0.206// -0.213// -0.227 | -0.196// -0.204// -0.216 | -0.213// -0.211// -0.222 |
| C 160 | -0.185// -0.210// -0.212 | -0.177// -0.201// -0.206 | -0.174// -0.194// -0.196 |
| C 161 | -0.159// -0.191// -0.194 | -0.160// -0.177// -0.178 | -0.162// -0.182// -0.195 |
| C 162 | -0.137// -0.171// -0.177 | -0.135// -0.171// -0.177 | -0.148// -0.161// -0.178 |
| C 163 | 0.352//0.320//0.344 | 0.370//0.319//0.364 | 0.329//0.286//0.309 |
| C 164 | -0.217// -0.234// -0.251 | -0.233// -0.225// -0.252 | -0.213// -0.204// -0.225 |
| C 165 | -0.194// -0.213// -0.321 | -0.204// -0.188// -0.227 | -0.178// -0.159// -0.198 |
| C 166 | -0.152// -0.187// -0.188 | -0.164// -0.187// -0.192 | -0.157// -0.180// -0.186 |
| C 167 | -0.159// -0.193// -0.193 | -0.175// -0.174// -0.178 | -0.158// -0.188// -0.188 |
| C 168 | -0.160// -0.195// -0.203 | -0.170// -0.187// -0.205 | -0.154// -0.190// -0.193 |
| H 169 | 0.144//0.182//0.185 | 0.396//0.186//0.416 | 0.385//0.391//0.391 |
| H 170 | 0.151//0.182//0.187 | 0.151//0.167//0.191 | 0.154//0.190//0.193 |
| H 171 | 0.153//0.190//0.193 | 0.166//0.198//0.186 | 0.153//0.179//0.190 |
| H 172 | 0.389//0.403//0.398 | 0.161//0.413//0.202 | 0.160//0.203//0.205 |
| H 173 | 0.173//0.211//0.211 | 0.185//0.223//0.221 | 0.176//0.204//0.202 |
| H 174 | 0.147//0.186//0.190 | 0.154//0.161//0.169 | 0.151//0.178//0.188 |
| H 175 | 0.151//0.189//0.193 | 0.160//0.199//0.203 | 0.165//0.201//0.203 |
| H 176 | 0.141//0.173//0.177 | 0.158//0.171//0.198 | 0.147//0.176//0.183 |
| H 177 | 0.145//0.174//0.176 | 0.146//0.175//0.175 | 0.146//0.157//0.177 |
| H 178 | 0.140//0.176//0.179 | 0.149//0.179//0.184 | 0.142//0.185//0.189 |
| H 179 | 0.140//0.175//0.178 | 0.166//0.151//0.161 | 0.143//0.172//0.176 |
| H 180 | 0.134//0.170//0.173 | 0.143//0.183//0.184 | 0.137//0.182//0.185 |

polarizability and electronic structure [54]. The charges distribution calculated by the NBO approach at B3LYP/6-31G(d), M06-2X/6-31G(d) and WB97X-D/6-31G(d) methods in gas and in aqueous phases of the atoms for the free 1,8-ANS, charge transfer of the two orientations are listed in Tables 5 and 5.s (Supplementary data). The results show that the positive charges are mainly localized on hydrogen atoms and sulfur atom and the negative charges are localized on oxygen and nitrogen atoms. While the carbon atoms can be found either positive or negative. Charges distribution reveal that the charges of some atoms O149, O150, O151 and N152 of the 1,8-ANS in orientations 1 and 2 are more negative than those in isolated form; while other atoms such as S148 are more positive than those in the isolated 1,8-ANS. In C156, C161 and C162 charges of the atoms of 1,8-ANS were decreased after

complexation. This means that when the guest molecule interacts with β -CD, its charge distribution changes.

3.6. Natural bond orbital analysis

The natural bonding orbital (NBO) calculations were performed using the NBO 3.1 program as implemented in the Gaussian 09 package [46] at the B3LYP, M06-2X and WB97X-D methods with 6-31G(d) level basis set. The larger $E^{(2)}$ value, the more intensive is the interaction between electron donors and electron acceptors, i.e., the more donating tendency from electron donors to electron acceptors, the greater extent of conjugation of the whole system [55].

Table 6
Stabilization energy $E^{(2)}$ (kcal/mol) of the most important donor–acceptor interactions calculated by B3LYP/6-31G(d)//M06-2X/6-31G(d)//WB97X-D/6-31G(d) for both orientations.

| Orbital donor | Orbital acceptor | $E^{(2)}$ (kcal/mol) | | |
|--------------------------|----------------------------|----------------------|-----------------|------------------|
| | | B3LYP/6-31G(d) | M06-2X/6-31G(d) | WB97X-D/6-31G(d) |
| Orientation 1 | | | | |
| σ (C 9 - H 87) | σ^* (N 152 - H 169) | 0.11 | 0.25 | 0.14 |
| LP (O150) | σ^* (O 48 - H 130) | 4.03 | 4.88 | 4.85 |
| LP (O150) | σ^* (C 15 - H 94) | 0.24 | 0.74 | 0.97 |
| LP (O 151) | σ^* (C21 - H 101) | 0.49 | 0.70 | 0.97 |
| Total | | 4.87 | 6.57 | 6.93 |
| Orientation 2 | | | | |
| σ (C 23 - H 102) | σ^* (C 168 - H 180) | 0.13 | 0.15 | 0.12 |
| σ (O 47 - H 128) | σ^* (S 148 - O 150) | 0.23 | 0.23 | 0.23 |
| σ (C 168 - H 180) | σ^* (C 23 - H 102) | 0.26 | 0.37 | 0.30 |
| LP (O63) | σ^* (C 167 - H 179) | 0.83 | 0.92 | 1.25 |
| LP (O150) | σ^* (O 47 - H 128) | 5.73 | 4.74 | 7.91 |
| LP (O149) | σ^* (C 42 - H 125) | 0.22 | 0.31 | 0.48 |
| Total | | 7.4 | 6.72 | 10.29 |

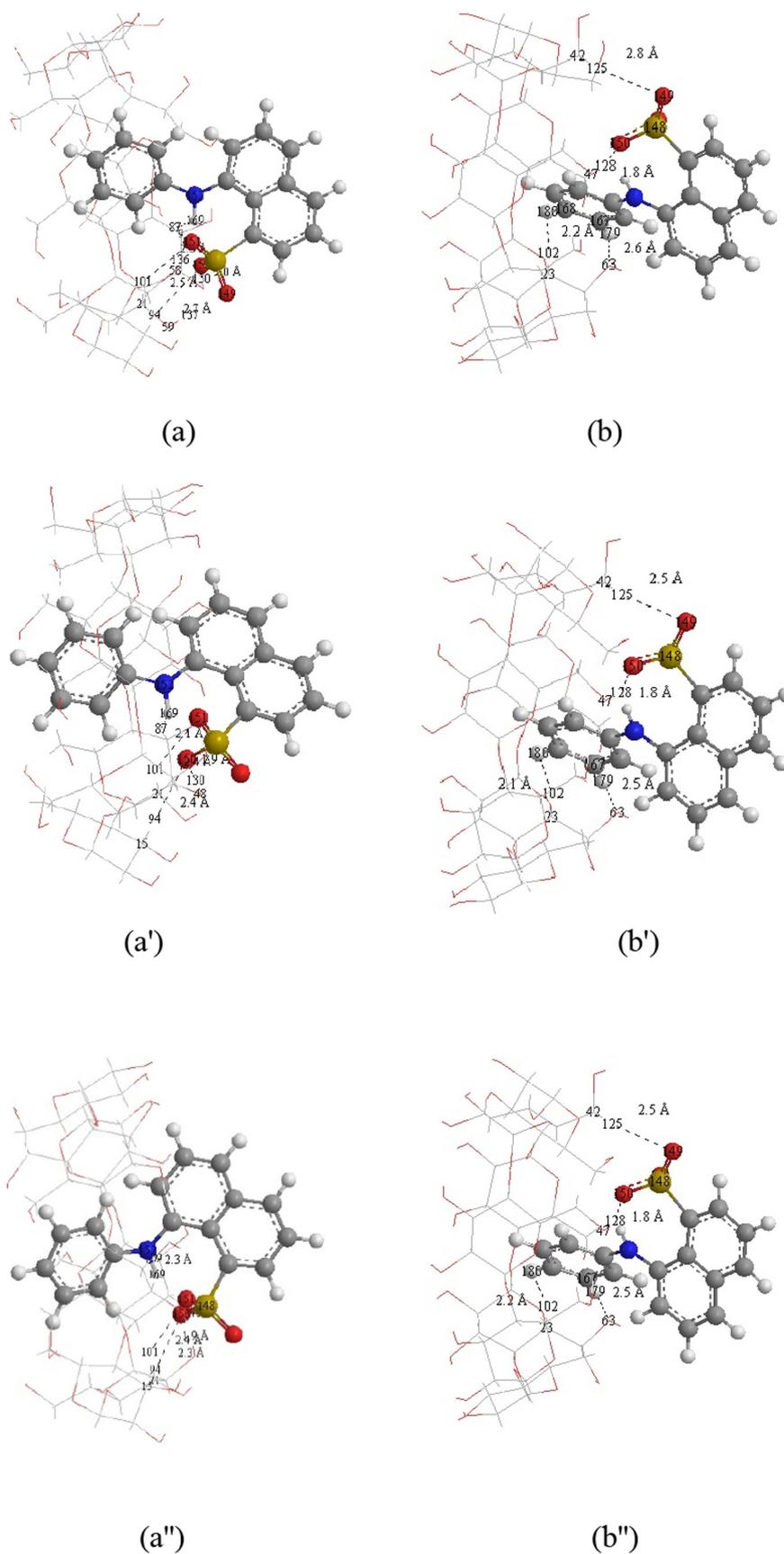


Fig. 6. Structures of the NBO calculations at B3LYP/6-31G(d); (a, b), M062X/6-31G(d); (a', b') and WB97XD; (a'', b'') for orientation 1 and 2. Dotted lines are intermolecular hydrogen bonds.

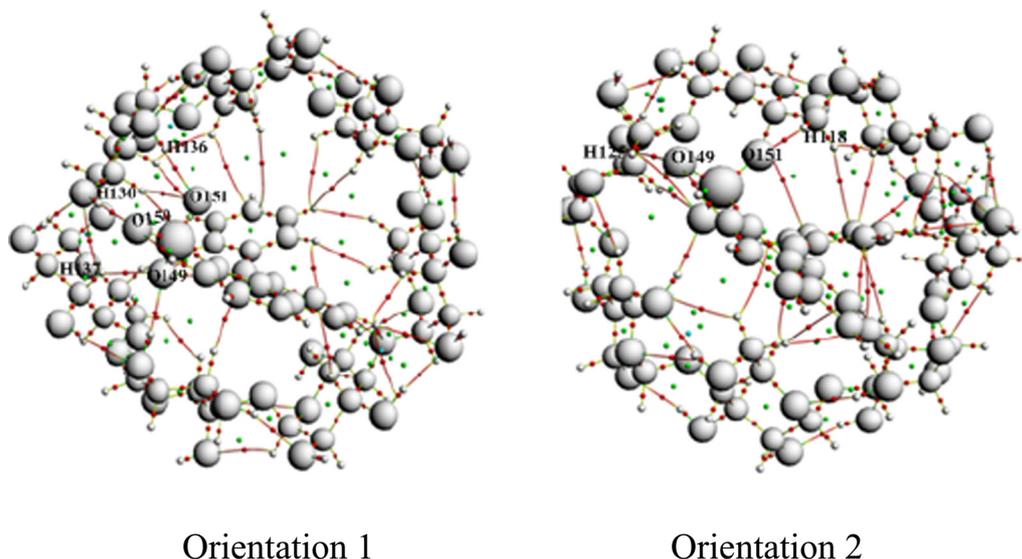


Fig. 7. QTAIM Molecular graphs of 1,8-ANS@β-CD complex for both orientations at WB97X-D/6-31G(d) level.

Delocalization of electron density between occupied Lewis-type (bond or lone pair) NBO orbitals and formally unoccupied (antibond or Rydberg) non-Lewis NBO orbitals correspond to a stabilizing donor-acceptor interaction [56]. For each donor (i) and acceptor (j), the stabilization energy $E^{(2)}$ [57] associated with the delocalization $i \rightarrow j$ is estimated according to Eq. (7):

$$E^{(2)} = qi F(i, j) / (\epsilon_i - \epsilon_j) \quad (7)$$

where qi is the donor orbital occupancy, ϵ_i and ϵ_j are diagonal elements and Fij is the off diagonal NBO Fock matrix element.

The significant interactions and their corresponding $E^{(2)}$ energies for the two orientations are mainly presented in Table 6. The stabilization energy $E^{(2)}$ varies from 0.11 to 4.03, 0.25 to 4.88 and 0.14 to 4.85 kcal/mol for orientation 1 and from 0.13 to 5.73, 0.15 to 4.74 and 0.12 to 7.91 for orientation 2 with B3LYP, M06-2X and WB97X-D methods, respectively. From Table 6, it is observed that WB97X-D gives the greatest $E^{(2)}$ values. As illustrated in Table 6 and Fig. 6, the results of NBO analysis for orientation 1 show that, both lone pair (LP) donor orbital on the oxygen atom O150 interact with the antibonding orbital $\sigma^*(O48-H130)$ and $\sigma^*(C15-H94)$ of the hydroxyls groups of β-CD with a stabilization energy $E^{(2)}$ of 4.85 and 0.97 kcal/mol, respectively at WB97X-D/6-31G(d) calculations. However, the interaction of the same lone pair of O150 atom with the antibonding acceptor orbital $\sigma^*(O47-H128)$ in orientation 2 is estimated with higher energy value 7.91 kcal/mol. Two other interactions are observed: the first between O63 and $\sigma^*(C167-H179)$ and the second between O149 and $\sigma^*(C42-H125)$ with a stabilization energy $E^{(2)}$ of 1.25 and 0.48 kcal/mol, respectively. According to the results obtained from NBO calculations, we can conclude that the charge transfer between occupied and unoccupied

orbitals of host/guest and the intermolecular hydrogen interactions are the major contributions of the stabilization of the complex.

3.7. QTAIM analysis

The applications of QTAIM analysis are increased for studying intra and inter molecular interactions, especially Hbond interaction. The QTAIM analysis was obtained from ADF package [58]. Important topological parameters; total electronic density $\rho(r)$ and its Laplacian $\nabla^2\rho(r)$ were obtained from QTAIM calculations to give more information about properties of bond critical points BCPs [59–62]. This two parameters; total electronic density $\rho(r)$ and its Laplacian $\nabla^2\rho(r)$ are very important at Hbond critical points (3,−1), they should be positive and comprised from 0.002 to 0.04 and from 0.024 to 0.139 for $\rho(r)$ and $\nabla^2\rho(r)$ respectively according to Bader theory (Figs. 6 and 7).

The selected topological parameters are the electron density $\rho(r)$, Laplacian of electron density $\nabla^2\rho(r)$ and eigenvalues (λ_i) of Hessian (a. u), Hydrogen bond distance, ellipticity index ϵ .

$$\epsilon = (\lambda_1/\lambda_2) - 1 \quad (8)$$

It is observed from QTAIM calculations presented in Table 7, that in all optimized structures obtained by WB97X-D/6-31G(d) level of theory in both 1 and 2 orientations there is establishment of H-bond interaction between 1,8-ANS and β-CD. All obtained values of $\rho(r)$ and $\nabla^2\rho(r)$ are respectively ranged between 0.0043 and 0.0133 and 0.0153

Table 7
Topological parameters calculated by quantum theory of atoms in molecules (QTAIM).

| Interaction | Distance (Å) | $\rho(r)$ | $\nabla^2\rho(r)$ | λ_1 | λ_2 | λ_3 | ϵ |
|---------------|--------------|-----------|-------------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| Orientation 1 | | | | | | | |
| O151...H136 | 1.86 | 0.0078 | 0.0272 | −0.0055 | −0.0037 | 0.0364 | 0.4864 |
| O150...H130 | 1.82 | 0.0133 | 0.0479 | −0.0133 | −0.0126 | 0.0739 | 0.0555 |
| O149...H137 | 1.99 | 0.0102 | 0.0356 | −0.0106 | −0.0088 | 0.0550 | 0.2045 |
| Orientation 2 | | | | | | | |
| O151...H118 | 2.84 | 0.0043 | 0.0153 | −0.0025 | −0.0007 | 0.0184 | 0.9996 |
| O149...H125 | 2.52 | 0.0055 | 0.0159 | −0.0037 | −0.0023 | 0.0219 | 0.6086 |

Table 8
¹H NMR chemical shifts (ppm) of 1,8-ANS before and after complexation calculated by GIAO method at B3LYP/6-31G(d).

| Protons | Calculated | | | Experimental [17] | |
|---------|-------------------------------------|--|--|----------------------------|----------------------------------|
| | B3LYP δ_{free} 1,8-ANS | $\delta_{1,8-ANS}$ in orientation 1 | $\delta_{1,8-ANS}$ in orientation 2 | δ_{free} 1,8-ANS | $\delta_{1,8-ANS}$ in complex |
| H(170) | 7.20 | 7.42 | 7.63 | 7.85 | 7.85 |
| H(171) | 7.51 | 7.73 | 7.69 | 8.09 | 8.10 |
| H(172) | 7.64 | 7.84 | 9.36 | 7.45 | 7.43 |
| H(173) | 7.95 | 8.01 | 7.98 | 7.42 | 7.38 |
| H(174) | 7.33 | 7.50 | 7.36 | 7.29 | 7.30 |
| H(175) | 7.33 | 7.42 | 7.36 | 7.31 | 7.32 |
| H(176) | 6.71 | 6.96 | 6.74 | 6.90 | 6.90 |
| H(177) | 7.27 | 7.29 | 7.36 | 6.90 | 6.90 |
| H(178) | 7.20 | 7.10 | 7.18 | 7.08 | 7.04 |
| H(179) | 7.10 | 7.50 | 7.63 | 7.08 | 7.04 |
| H(180) | 6.66 | 6.46 | 6.64 | 6.70 | 6.67 |

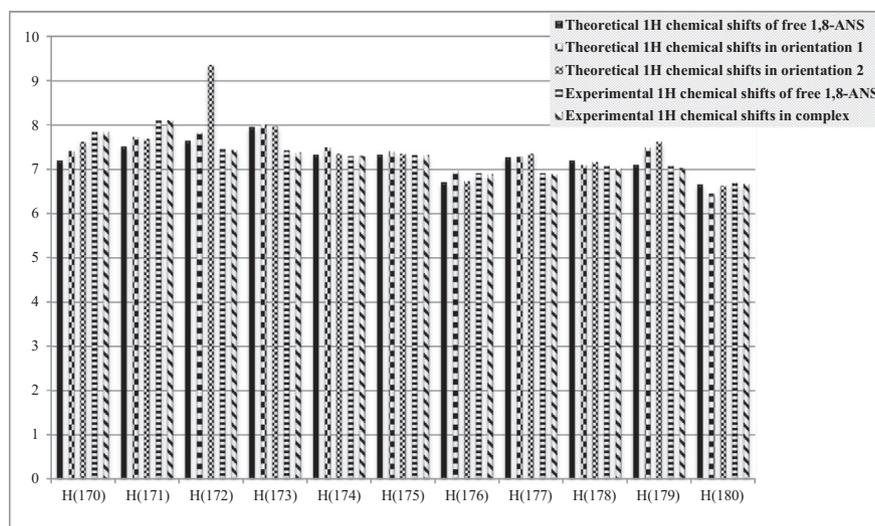


Fig. 8. Experimental [17] and calculated ^1H chemical shifts of free 1,8-ANS and the inclusion complexes of 1,8-ANS@ β -CD at B3LYP/6-31G(d).

to 0.0479 and respecting Bader criteria for establishment of Bonds. Interestingly, the maximum of electron density $\rho(r)$ and Laplacian of electron density $\nabla^2\rho(r)$ were observed with O150...H130 Hbond with the lowest inter molecular distance 1.82 Å.

The sum of negative curvatures ($\kappa_1 + \kappa_2$) as well as the positive ones (κ_3) decreases with H...O distances, where $\kappa_1 < \kappa_2 < 0 < \kappa_3$ are the Hessian eigenvalues of the electron density at BCP. This indicates that depletion of electron density along the bond path is accompanied with accumulation of electron density in the plane perpendicular to the bond path. The lower values of ellipticity index confirm that there is electron delocalization through the corresponding atoms.

3.8. ^1H NMR analysis

In this paper, the independent atomic orbital method, GIAO was used for evaluate the chemical shifts (δ) for selected hydrogen atoms obtained on the δ -scale relative to the TMS [63,64]. B3LYP/6-31G(d) methodology was performed via single-point calculations on WB97X-D/6-31G(d) optimized geometries, once it has been shown to be appropriated for the theoretical NMR spectra of organic molecules [65,66]. NMR chemical shifts (δ) are calculated by subtracting the nuclear magnetic shielding tensors of protons in molecules of interest from those in tetramethyl silane, TMS (as a reference), using the gauge invariant atomic orbital method.

$$\delta = \sigma_{\text{TMS}} - \sigma \quad (9)$$

^1H NMR calculation of isolated guest and its complexed form were presented in Table 8 and in Fig. 8.

Inclusion of 1,8-ANS in β -CD cavity is put in evidence by the change in chemical shifts of the guest protons, in comparison with the chemical shifts of the same protons in the free component. In Table 8, we reported and compared the values of NMR chemical shifts (δ) computed with B3LYP/6-31G(d) method to those obtained from experimental data. As can be seen from Table 8, the calculated protons signals H178 and H180 of 1,8-ANS after complexation shifted to a low field. Whereas the signals of the other protons have largest chemical shifts changes. From Table 8, the largest difference between the theoretical chemical shifts and experimental chemical shifts is seen in protons H172 of orientation 2 (see in Fig. 8).

The obtained results correspond well to the experimental results [14,17], where the insertion of the benzene ring in the host cavity is

confirmed. Proton NMR spectroscopy is employed in order to provide further evidence for the inclusion of 1,8-ANS inside the β -CD cavity, as well as to obtain information about the geometry and orientation of the incorporated guest molecule. From ^1H NMR results the aromatic protons are shifted, confirming that the benzene ring is included in the β -CD cavity but the naphthalene group remains outside. It must be remembered that the two theoretical structures presenting the energy minima are both possible, but on the basis of our theoretical results, the orientation 2 can be considered as the most favorable structure. We notice that the results obtained from B3LYP/6-31G(d) computations of DFT combinations agree with those obtained by experimental.

4. Conclusion

This paper reported a detailed study of the inclusion complex of 1,8-ANS@ β -CD using the following functionals, B3LYP, M06-2X and WB97X-D with the split valence double zeta 6-31G(d).

- Orientation 2 is more favored than orientation 1 in both gas and aqueous phases, and the best results are obtained with WB97X-D/6-31G(d) calculations.
- The optimized geometries of orientation 2 were in good agreement with experimental values.
- The statistical thermodynamic calculations suggest that the formation of the inclusion complex is an enthalpy-driven process.
- The charges distribution calculated by the NBO method indicated that when the guest molecule interacts with β -CD, its charges distribution changes.
- The results of the investigation of deformation energy in gas and aqueous phases, demonstrated that the β -CD deformation energy seems to be one of the driving factors leading to the formation of inclusion complexes.
- NBO and AIM analyses were performed to confirm the existence of hydrogen bonding between host and guest.
- Finally, the results of GIAO NMR calculations agree well with the experimental data.

Acknowledgments

This study was supported by the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research and the General Direction of Scientific Research as part of the project CNEPRU (No E01520140081).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.01.019>.

References

- [1] S.M.O. Lyng, M. Passos, J.D. Fontana, Bixin and α -cyclodextrin inclusion complex and stability tests, *Process Biochem.* 40 (2005) 865–872.
- [2] E.M.M. Del Valle, Cyclodextrins and their uses: a review, *Process Biochem.* 39 (2004) 1033–1046.
- [3] J. Szejtli, Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry, *Chem. Rev.* 98 (1998) 1743–1753.
- [4] F. Vögtle, *Supramolecular Chemistry: An Introduction*, Wiley, New York, 1991.
- [5] J. Zheng-yu, *Cyclodextrin Chemistry - Preparation and Application*, World Scientific Publishing Company, 2013.
- [6] K. Anzai, H. Kono, J. Mizoguchi, T. Yanagi, F. Hirayama, H. Arima, K. Uekama, Two dimensional C13–H1 heteronuclear correlation NMR spectroscopic studies for the inclusion complex of cyclomaltoheptaose (β -cyclodextrin) with a new *Helicobacter pylori* eradicating agent (TG44) in the amorphous state, *Carbohydr. Res.* 341 (2006) 499–506.
- [7] W. Saenger, Cyclodextrin inclusion compounds in research and industry, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 19 (1980) 344–362.
- [8] J. Szejtli, *Cyclodextrin Technology*, Kluwer Academic, Dordrecht, 1988.
- [9] E.M. Kosower, H. Dodiuk, K. Tanizawa, M. Ottolenghi, N. Orback, Intramolecular donor-acceptor systems. Radiative and nonradiative processes for the excited states of 2-N-arylamino-6-naphthalenesulfonates, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 2167–2177.
- [10] E.M. Kosower, H. Dodiuk, Intramolecular donor-acceptor systems. 3. A third type of emitting singlet state for N-alkyl-6-N-arylamino-2-naphthalenesulfonates. Solvent modulation of substituent effects on charge-transfer emissions, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 4173–4179.
- [11] H.J. Buschmann, T. Wolff, Fluorescence of 1-anilinonaphthalene-8-sulfonate in solid macrocyclic environments, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* 121 (1999) 99–103.
- [12] L. Stryer, The interaction of a naphthalene dye with apomyoglobin and apohemoglobin: a fluorescent probe of non-polar binding sites, *J. Mol. Biol.* 13 (1965) 482–495.
- [13] N. Poklar, J. Lah, M. Salobir, P. Macek, G. Vesnaver, pH and temperature-induced molten globule-like denatured states of equinatoxin II: a study by UV-melting, DSC, far- and near-UV CD spectroscopy, and ANS fluorescence, *Biochemistry* 36 (1997) 14345–14352.
- [14] J. Nishijo, M. Nagai, Inclusion complex of 8-anilinonaphthalene-1-sulfonate with β -cyclodextrin, *J. Pharm. Sci.* 80 (1991) 58–62.
- [15] B.D. Wagner, S.J. Fitzpatrick, A comparison of the host-guest inclusion complexes of 1,8-ANS and 2,6-ANS in parent and modified cyclodextrins, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 38 (2000) 467–478.
- [16] Y. Sueshiki, T. Fujita, S. Nakatani, N. Inazumi, Y. Osawa, The enhancement of fluorescence quantum yields of anilinonaphthalene sulfonic acids by inclusion of various cyclodextrins and curcubit[7]uril, *Spectrochim. Acta* 114 (2013) 344–349.
- [17] J. Nishijo, M. Yasuda, M. Nagai, M. Sugiura, Inclusion mode of 8-anilino-1-naphthalenesulfonate (ANS) in the ANS- β -cyclodextrin complex, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 65 (1992) 2869–2871.
- [18] J.K. Labanowski, J.W. Andzelm (Eds.), *Density Functional Methods in Chemistry*, Springer-Verlag, New York, 1991.
- [19] R.G. Parr, W. Wang, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, Oxford, 1989.
- [20] W. Koch, M.C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH, New York, 2001.
- [21] V. Polo, L.R. Domingo, J. Andres, Better understanding of the ring-cleavage process of cyanocyclopropyl anionic derivatives. A theoretical study based on the electron localization function, *J. Organomet. Chem.* 71 (2006) 754–762.
- [22] N.X. Wang, A.K. Wilson, The behavior of density functionals with respect to basis set. I. The correlation consistent basis sets, *J. Chem. Phys.* 121 (2004) 7632–7646.
- [23] Y. Zhao, D.G. Truhlar, Comparative assessment of density functional methods for 3d transition-metal chemistry, *J. Phys. Chem. A* 124 (2006) 224105.
- [24] Y. Zhao, D.G. Truhlar, Hybrid meta density functional theory methods for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions: the MPWB1B95 and MPWB1K models and comparative assessments for hydrogen bonding and van der Waals interactions, *J. Phys. Chem. A* 108 (2004) 6908–6918.
- [25] Y. Zhao, D.G. Truhlar, Design of density functionals that are broadly accurate for thermochemistry, thermochemical kinetics, and nonbonded interactions, *J. Phys. Chem. A* 109 (2005) 5656–5667.
- [26] Y. Zhao, N.E. Schultz, D.G. Truhlar, Exchange-correlation functional with broad accuracy for metallic and nonmetallic compounds, kinetics, and noncovalent interactions, *J. Chem. Phys.* 123 (2005), 161103.
- [27] Y. Zhao, N.E. Schultz, D.G. Truhlar, Design of density functional by combining the method of constraint satisfaction with parametrization for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions, *J. Chem. Theory Comput.* 2 (2006) 364–382.
- [28] Y. Zhao, D.G. Truhlar, Assessment of model chemistries for noncovalent interactions, *J. Chem. Theory Comput.* 2 (2006) 1009–10018.
- [29] Y. Zhao, D.G. Truhlar, A new local density functional for main group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions, *J. Chem. Phys.* 125 (2006) (194101(1–18)).
- [30] Y. Zhao, D.G. Truhlar, Density functional for spectroscopy: no long-range self-interaction error, good performance for Rydberg and charge-transfer states, and better performance on average than B3LYP for ground states, *J. Phys. Chem. A* 110 (2006) 13126–13130.
- [31] Y. Zhao, D.G. Truhlar, The M06 suite of density functional for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functional, *Theor. Chem. Accounts* 120 (2008) 215–241.
- [32] Y. Zhao, D. Truhlar, Theoretical chemistry accounts: theory, computation, and modeling, *Theor. Chim. Acta* 120 (2008) 215.
- [33] J.-D. Chai, M. Head-Gordon, Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals, *J. Chem. Phys.* 128 (2008) (084106(1–15)).
- [34] J.-D. Chai, M. Head-Gordon, Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections, *J. Chem. Phys.* 10 (2008) 6615–6620.
- [35] J.-D. Chai, M. Head-Gordon, Long-range corrected double hybrid density functionals, *J. Chem. Phys.* 131 (2009) (174105(1–13)).
- [36] E.E. Bolton, Y. Wang, P.A. Thiessen, S.H. Bryant, R.A. Wheeler, D.C. Spellmeyer, Integrated platform of small molecules and biological activities, *Annual Reports in Computational Chemistry*, 4, Elsevier 2008, pp. 217–241.
- [37] Chem-Office 3D Ultra, Version 10 Cambridge Software 2006.
- [38] L. Liu, Q.X. Guo, Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 50 (2004) 95–103.
- [39] S.M.R. De Sousa, L. Guimarães, J.L. Ferrari, W.B. De Almeida, C.S. Nascimento Jr., A DFT investigation on the host/guest inclusion process of prilocaine into β -cyclodextrin, *Chem. Phys. Lett.* 652 (2016) 123–129.
- [40] M. Rahim, F. Madi, L. Nouar, A.E. Bouhadiba, S. Haiahem, D.E. Khatmi, Y. Belhocine, Driving forces and electronic structure in β -cyclodextrin/3,3'-diaminodiphenylsulfone complex, *J. Mol. Liq.* 199 (2014) 501–510.
- [41] I. Djilani, F. Madi, L. Nouar, S. Haiahem, M. Rahim, D.E. Khatmi, A. Bouhadiba, Theoretical investigation to characterize the inclusion complex of α -lipoic acid and β -cyclodextrin, *C. R. Chim.* 18 (2015) 170–177.
- [42] James J.P. Stewart, Optimization of parameters for semiempirical methods, *J. Comput. Chem.* 10 (2) (1989) 209–220.
- [43] M.J. Jenita, A.A.M. Prabhu, N. Rajendiran, Theoretical study of inclusion complexation of tricyclic antidepressant drugs with β -cyclodextrin, *Indian J. Chem.* 51A (2012) 1686–1694.
- [44] A.A. Rafati, S.M. Hashemianzadeh, Z.B. Nojini, M.A. Safarpour, Theoretical study of the inclusion complexes of α and β -cyclodextrins with decyltrimethylammonium bromide (DTAB) and tetradecyltrimethylammonium bromide (TTAB), *J. Mol. Liq.* 135 (2007) 153–157.
- [45] James J.P. Stewart (Ed.), *MOPAC2016*, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, 2016 <http://OpenMOPAC.net>.
- [46] Gaussian 09, Revision A.1., Gaussian, Inc., Wallingford, 2009 (CT, GaussView v 5.0.9 Visualizer and Builder).
- [47] S. Chadhuri, S. Charaborty, P.K. Sengupta, Encapsulation of serotonin in β -cyclodextrin nano-cavities: fluorescence spectroscopic and molecular modeling studies, *J. Mol. Struct.* 975 (2010) 160–165.
- [48] Y. Umar, S. Abdalla, DFT study of the molecular structure, conformational preference, HOMO, LUMO, and vibrational analysis of 2-, and 3-furoyl chloride, *J. Solut. Chem.* 46 (2017) 741–758.
- [49] R.G. Parr, R.A. Donnelly, M. Levy, W.E. Palke, Electronegativity, the density functional viewpoint, *J. Chem. Phys.* 68 (1978) 3801–3807.
- [50] R.G. Parr, R.G. Pearson, Absolute hardness: companion to absolute electronegativity, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7512–7516.
- [51] Z. Zhou, R.G. Parr, Activation hardness: new index for describing the orientation of electrophilic aromatic substitution, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 5720–5724.
- [52] R.G. Parr, L.V. Szentpaly, S. Liu, Electrophilicity index, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 1922–1924.
- [53] Ö. Tamer, D. Avci, Y. Atalay, Calculations of electronic structure and nonlinear optical parameters of 4-methoxybenzaldehyde-n-methyl-4-stilbazolium tosylate, *J. Appl. Spectrosc.* 80 (2014) 971–982 (Russian Original. 80 (2013)).
- [54] M. Zabolli, H. Raisi, The analysis of electronic structures, adsorption properties, NBO, QTAIM and NMR parameters of the adsorbed hydrogen sulfide on various sites of the outer surface of aluminum phosphide nanotube: a DFT study, *Struct. Chem.* 26 (2015) 1059–1075.
- [55] Y. Erdogdu, D. Manimaran, M.T. Güllüoğlu, M. Amalanathan, I. Hubert Joe, S. Yurdakul, FT-IR, FT-Raman, NMR Spectra and DFT Simulations of 4-(4-Fluorophenyl)-1H-imidazole, *Opt. Spectrosc.* 114 (2013) 525–536.
- [56] A.E. Reed, L.A. Curtiss, F. Weinhold, Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor view point, *Chem. Rev.* 88 (1988) 899–926.
- [57] ADF2017, SCM, theoretical chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands, 1990 <http://www.scm.com>: (E.J. Baerends, T. Ziegler, A.J. Atkins, J. Autschbach, O. Baseggio, D. Bashford, A. Bérces, F.M. Bickelhaupt, C. Bo, P.M. Boerrigter, L. Cavallo, C. Daul, D.P. Chong, D.V. Chulhai, L. Deng, R.M. Dickson, J.M. Dieterich, D.E. Ellis, M. van Faassen, L. Fan, T.H. Fischer, C. Fonseca Guerra, M. Franchini, A. Ghysels, A. Giammona, S.J.A. van Gisbergen, A. Goetz, A.W. Götz, J.A. Groeneveld, O.V. Gritsenko, M. Grüning, S. Gusarov, F.E. Harris, P. van den Hoek, Z. Hu, C.R. Jacob, H. Jacobsen, L. Jensen, L. Joubert, J.W. Kaminski, G. van Kessel, C. König, F. Kootstra, A. Kovalenko, M.V. Krykunov, E. van Lenthe, D.A. McCormack, A. Michalak, M. Mitoraj, S.M. Morton, J. Neugebauer, V.P. Nicu, L. Noodleman, V.P. Osinga, S. Patchkovskii, M. Pavanello, C.A. Peeples, P.H.T. Philipsen, D. Post, C.C. Pye, H. Ramanantoanina, P. Ramos, W. Ravenek, J.I. Rodríguez, P. Ros, R. Rüger, P.R.T. Schipper, D. Schlüß, H. van Schoot, G. Schreckenbach, J.S. Seldenthuis, M. Seth, J.G. Snijders, M. Solà, M. Stener, M. Swart, D. Swerhone, V. Tognetti, G. te Velde, P. Vernooijs, L. Versluis, L. Visscher, O. Visser, F. Wang, T.A. Wesolowski, E.M. van Wezenbeek, G. Wiesenekker, S.K. Wolff, T.K. Woo, A.L. Yakovlev).

- [59] R.F.W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford, 1990.
- [60] C.F. Matta, R.J. Boyd, *The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design*, Wiley, Weinheim, 2007.
- [61] P.S.V. Kumar, V.R. Vendra, V. Subramanian, Bader's theory of atoms in molecules (AIM) and its applications to chemical bonding, *J. Chem. Sci.* 10 (2016) 1527–1536.
- [62] H.A. Yahia, O.A. Yahia, D.E. Khatmi, R. Belghiche, A. Bouzitouna, Quantum chemical investigations on hydrogen bonding interactions established in the inclusion complex β -cyclodextrin/benzocaine through the DFT, AIM and NBO approaches, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* (2017)<https://doi.org/10.1007/s10847-017-0753-1>.
- [63] G. Schreckenbach, T. Ziegler, Calculation of NMR shielding tensors using gauge-including atomic orbitals and modern density functional theory, *J. Phys. Chem.* 99 (1995) 606–611.
- [64] P. Pulay, J.F. Hinton, Shielding theory: GIAO method, *Encyclopedia. Magn. Reson.* John Wiley & Sons, Ltd., 2007<https://doi.org/10.1002/9780470034590.emrstm0501>.
- [65] M.V. De Almeida, et al., Experimental and theoretical investigation of epoxide quebrachitol derivatives through spectroscopic analysis, *Org. Lett.* 12 (2010) 5458–5461.
- [66] M.V. De Almeida, et al., ^1H NMR analysis of O-methyl-inositol isomers: a joint experimental and theoretical study, *Magn. Reson. Chem.* 50 (2012) 608.

Annexe

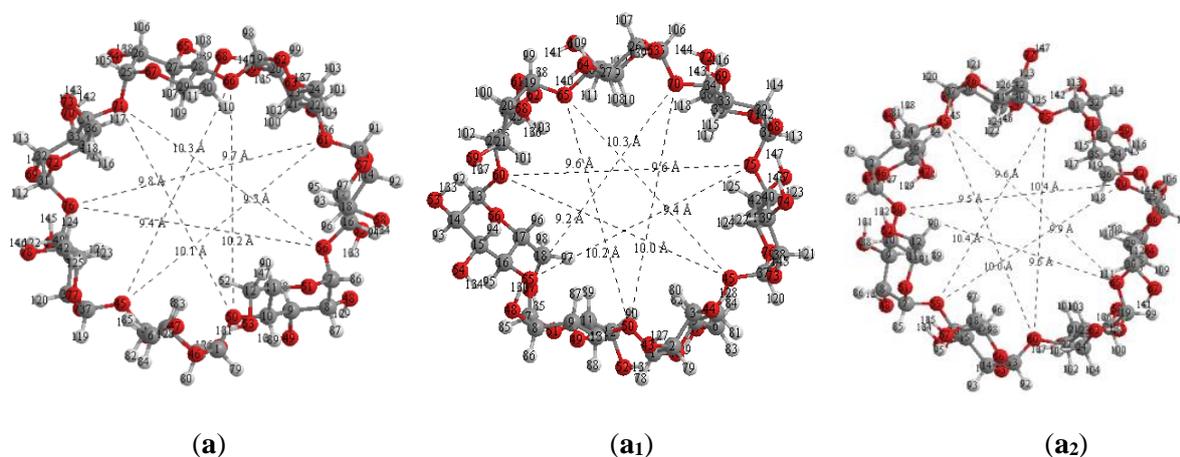


Fig III.S.1

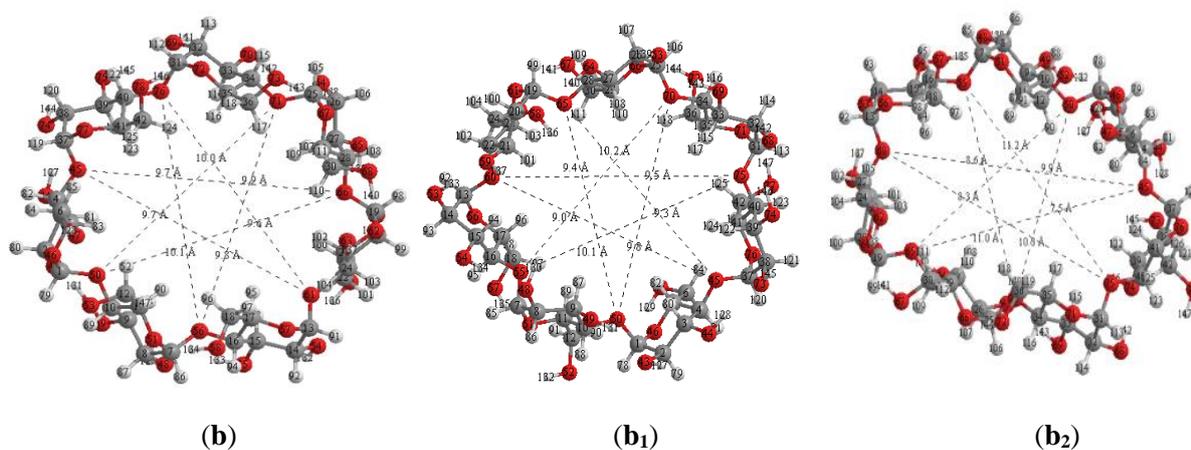


Fig III.S.1.a

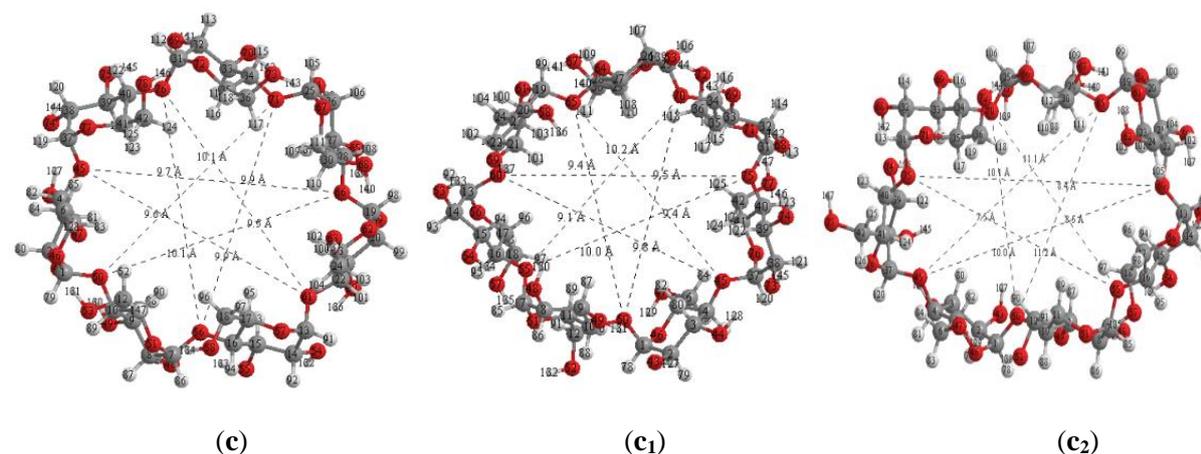


Fig III.S.1.b

Figure III.S.1, S.1.a, S.1.b: Structures optimisées de β -CD libre et après élimination de 1, 8-ANS en phase aqueuse dans les deux orientations calculées par B3LYP/6-31G(d); (a, a₁, a₂), M06-2X/6-31G(d); (b, b₁, b₂) et WB97X-D/6-31G(d); (c, c₁, c₂). Les lignes en pointillés représentent la longueur entre quelques atomes.

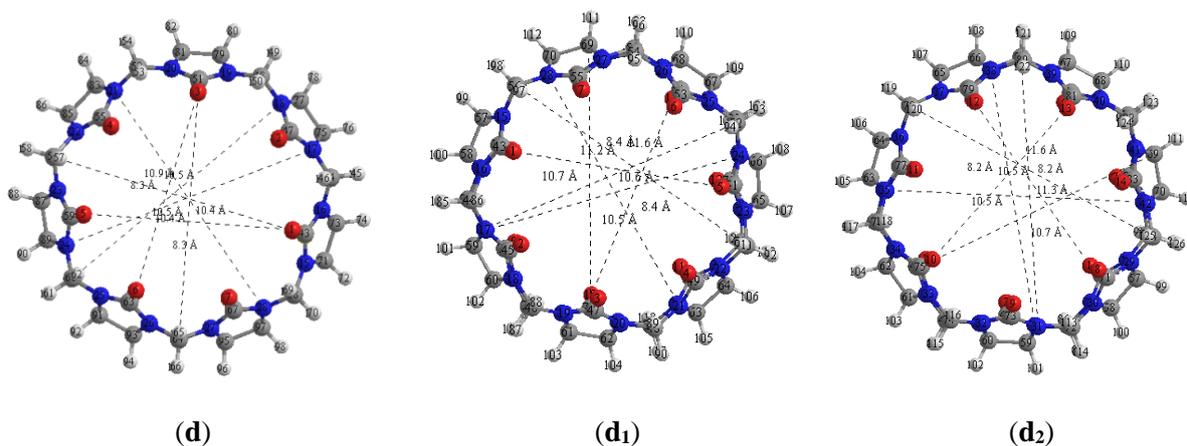


Fig III. S'.1

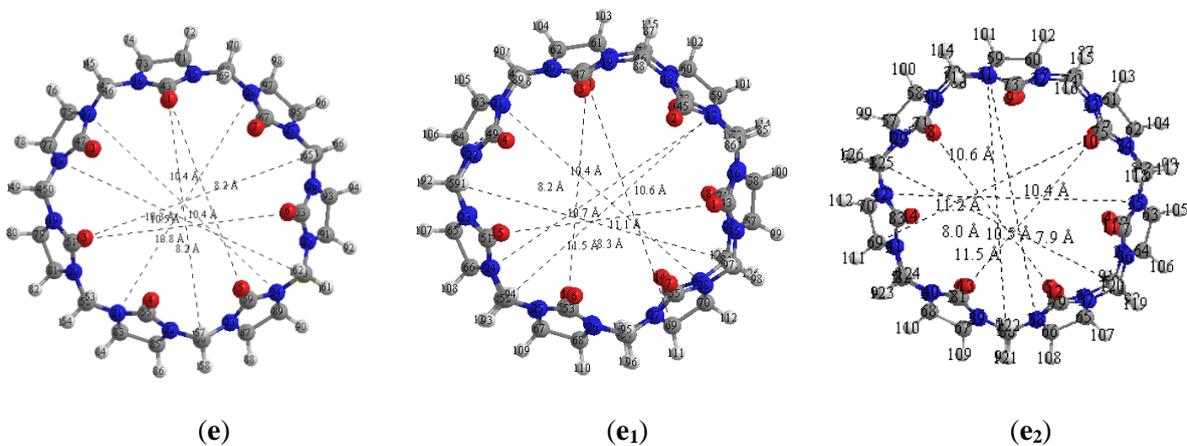


Fig III. S'.1.a

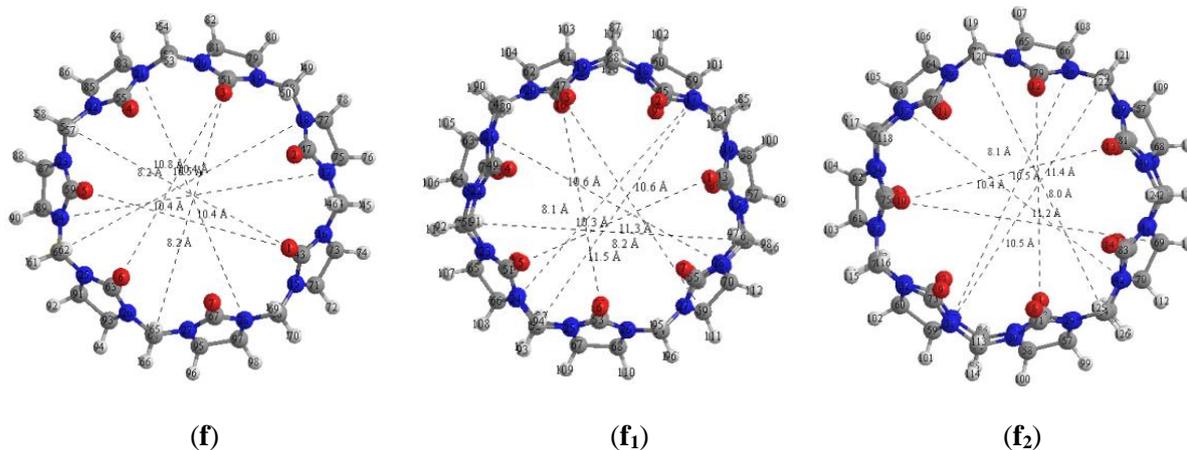


Fig III. S'.1.b

Figure III.S'.1, S'.1.a, S'.1.b: Structures optimisées de CB[7] libre et après élimination de 1, 8-ANS en phase aqueuse dans les deux orientations calculées par B3LYP/6-31G(d); (d, d₁, d₂), M06-2X/6-31G(d); (e, e₁, e₂) et WB97X-D/6-31G(d); (f, f₁, f₂). Les lignes en pointillés représentent la longueur entre quelques atomes.

Tableau III. 4S: Paramètres thermodynamiques, HOMO, LUMO, Δ (HOMO-LUMO), potentiel chimique (μ), électronégativité (χ), dureté (η) et électrophilicité (ω) du 1,8-ANS, β -CD et des complexes d'inclusion dans les phases gazeuse et aqueuse calculées par les méthodes B3LYP/6-31G(d) et M06-2X/6-31G(d).

| | phase gazeuse | | | | Phase aqueuse | | | |
|---------------------------|---------------|-------------------|---------------|---------------|---------------|-------------------|---------------|---------------|
| | 1,8-ANS libre | β -CD libre | Orientation 1 | Orientation 2 | 1,8-ANS libre | β -CD libre | Orientation 1 | Orientation 2 |
| <i>B3LYP/6-31G(d)</i> | | | | | | | | |
| ΔH^0 (kcal/mol) | - | - | -36.45 | -36.88 | - | - | -12.42 | -12.58 |
| ΔG^0 (kcal/mol) | - | - | -17.04 | -14.87 | - | - | 4.98 | 7.73 |
| ΔS^0 (cal/mol. K) | - | - | -65.09 | -98.46 | - | - | -58.37 | -68.15 |
| HOMO | -1.80 | -6.53 | -3.26 | -2.99 | -4.84 | -6.80 | -5.17 | -4.90 |
| LUMO | 1.91 | +1.09 | +0.27 | +0.54 | -1.09 | 1.36 | -1.36 | -1.36 |
| Δ (HOMO- LUMO) | 3.71 | 7.62 | 3.53 | 3.53 | 3.75 | 8.16 | 3.81 | 3.54 |
| μ (eV) | 0.055 | -2.72 | -1.49 | -1.22 | -2.96 | -2.72 | -3.26 | -3.13 |
| χ (eV) | -0.055 | 2.72 | 1.49 | 1.22 | 2.96 | 2.72 | 3.26 | 3.13 |
| S (eV) | 0.53 | 0.26 | 0.57 | 0.57 | 0.53 | 0.24 | 0.52 | 0.56 |
| η (eV) | 1.855 | 3.81 | 1.76 | 1.76 | 1.87 | 4.08 | 1.90 | 1.77 |
| ω (eV) | 0.0009 | 0.97 | 0.63 | 0.42 | 2.34 | 0.91 | 2.797 | 2.76 |
| <i>M06-2X/6-31G(d)</i> | | | | | | | | |
| ΔH^0 (kcal/mol) | - | - | -48.90 | -53.34 | - | - | -21.26 | -26.79 |
| ΔG^0 (kcal/mol) | - | - | -26.36 | -34.73 | - | - | 1.08 | -8.29 |
| ΔS^0 (cal/mol. K) | - | - | -75.62 | -62.42 | - | - | -74.92 | -62.06 |
| HOMO | -2.99 | -8.71 | -4.08 | -4.35 | -5.98 | -8.71 | -6.26 | -6.26 |
| LUMO | +2.45 | +2.17 | +1.36 | +1.09 | -0.27 | 2.45 | -0.54 | -0.81 |
| Δ (HOMO- LUMO) | 5.44 | 10.88 | 5.44 | 5.44 | 5.71 | 11.16 | 5.72 | 5.45 |
| μ (eV) | -0.27 | -3.27 | -1.36 | -1.63 | -3.12 | -3.13 | -3.40 | -3.53 |
| χ (eV) | 0.27 | 3.27 | 1.36 | 1.63 | 3.12 | 3.13 | 3.40 | 3.53 |
| S (eV) | 0.37 | 0.18 | 0.37 | 0.37 | 0.35 | 0.19 | 0.35 | 0.37 |
| η (eV) | 2.72 | 5.44 | 2.72 | 2.72 | 2.85 | 5.27 | 2.86 | 2.72 |
| ω (eV) | 0.01 | 0.98 | 0.34 | 0.49 | 1.71 | 0.93 | 2.02 | 2.28 |

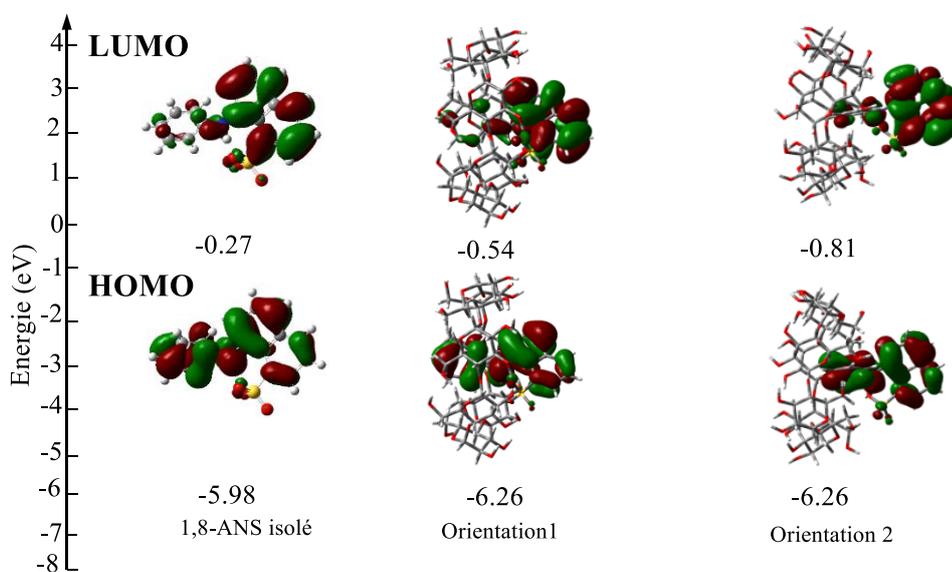
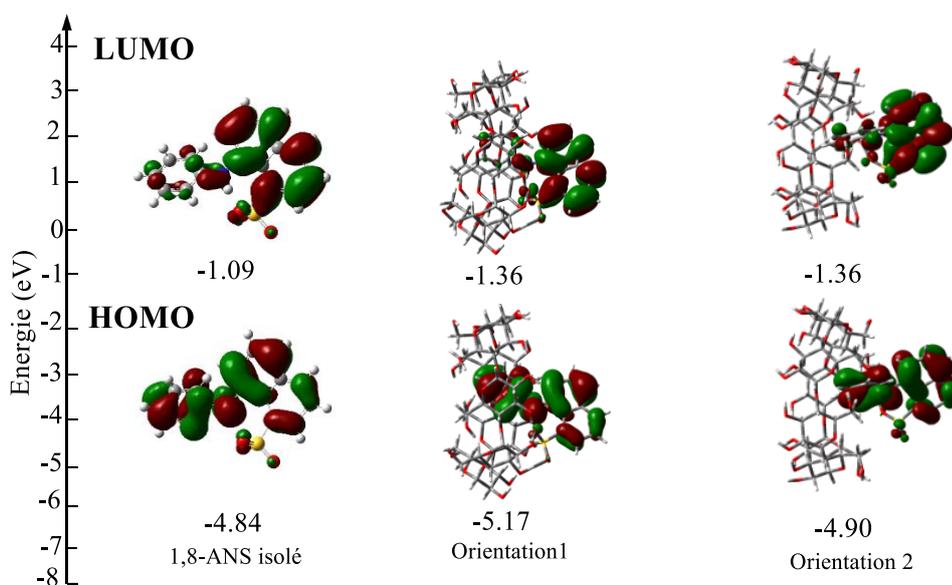
Fig III.5.S₁Fig III.5.S₂

Figure III. 5S₁, 5S₂: Orbitales frontières HOMO et LUMO pour la forme libre de 1,8-ANS et la forme complexée dans la β -CD obtenue selon les méthodes respectivement M06-2X/6-31G(d) et B3LYP/6-31G(d) en phase aqueuse.

Tableau III.4'S: Paramètres thermodynamiques, HOMO, LUMO, Δ (HOMO-LUMO), potentiel chimique (μ), électronégativité (χ), dureté (η) et électrophilicité (ω) du 1,8-ANS, CB[7] et des complexes d'inclusion dans les phases gazeuse et aqueuse calculées par les méthodes B3LYP/6-31G(d) et M06-2X/6-31G(d).

| | phase gazeuse | | | | Phase aqueuse | | | |
|---------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|
| | 1,8-ANS libre | CB[7] libre | Orientation 1' | Orientation 2' | 1,8-ANS libre | CB[7] libre | Orientation 1' | Orientation 2' |
| B3LYP/6-31G(d) | | | | | | | | |
| ΔH^0 (kcal/mol) | - | - | -25.05 | -25.09 | - | - | -4.20 | -4.20 |
| ΔG^0 (kcal/mol) | - | - | -16.01 | -16.17 | - | - | 5.36 | 5.36 |
| ΔS^0 (cal/mol. K) | - | - | -29.70 | -29.92 | - | - | -32.01 | -32.08 |
| HOMO | -1.80 | -6.26 | -2.99 | -2.45 | -4.84 | -6.53 | -4.90 | -4.90 |
| LUMO | 1.91 | +0.54 | +0.98 | +1.11 | -1.09 | 0.54 | -1.22 | -1.22 |
| Δ (HOMO- LUMO) | 3.71 | 6.8 | 3.97 | 3.56 | 3.75 | 7.07 | 3.70 | 3.70 |
| μ (eV) | 0.055 | -2.86 | -1.00 | -0.67 | -2.96 | -2.99 | -3.06 | -3.06 |
| χ (eV) | -0.055 | 2.86 | 1.00 | 0.67 | 2.96 | 2.99 | 3.06 | 3.06 |
| S (eV) | 0.53 | 0.29 | 0.50 | 0.56 | 0.53 | 0.28 | 0.54 | 0.54 |
| η (eV) | 1.855 | 3.4 | 1.98 | 1.78 | 1.87 | 3.53 | 1.84 | 1.84 |
| ω (eV) | 0.0009 | 1.20 | 0.25 | 0.12 | 2.34 | 1.27 | 2.54 | 2.54 |
| M06-2X/6-31G(d) | | | | | | | | |
| ΔH^0 (kcal/mol) | - | - | -33.17 | -33.48 | - | - | -12.13 | -12.14 |
| ΔG^0 (kcal/mol) | - | - | -28.48 | -29.01 | - | - | -21.20 | -21.23 |
| ΔS^0 (cal/mol. K) | - | - | -13.96 | -16.76 | - | - | -19.60 | -19.66 |
| HOMO | -2.99 | -2.99 | -3.81 | -3.81 | -5.98 | -8.16 | -6.26 | -6.26 |
| LUMO | +2.45 | 1.63 | +1.82 | +1.90 | -0.27 | 1.63 | +0.49 | +0.46 |
| Δ (HOMO- LUMO) | 5.44 | 4.62 | 5.63 | 5.71 | 5.71 | 9.79 | 5.77 | 5.80 |
| μ (eV) | -0.27 | -0.68 | -0.99 | -0.95 | -3.12 | -3.26 | -3.37 | -3.36 |
| χ (eV) | 0.27 | 0.68 | 0.99 | 0.95 | 3.12 | 3.26 | 3.37 | 3.36 |
| S (eV) | 0.37 | 0.43 | 0.35 | 0.35 | 0.35 | 0.20 | 0.35 | 0.34 |
| η (eV) | 2.72 | 2.31 | 2.81 | 2.85 | 2.85 | 4.89 | 2.88 | 2.90 |
| ω (eV) | 0.01 | 0.10 | 0.17 | 0.16 | 1.71 | 1.09 | 1.97 | 1.94 |

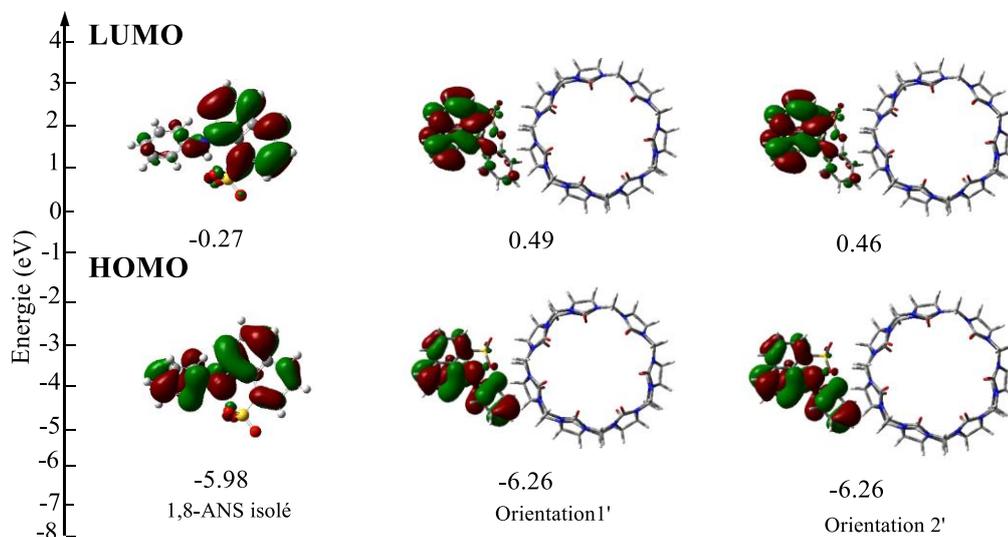
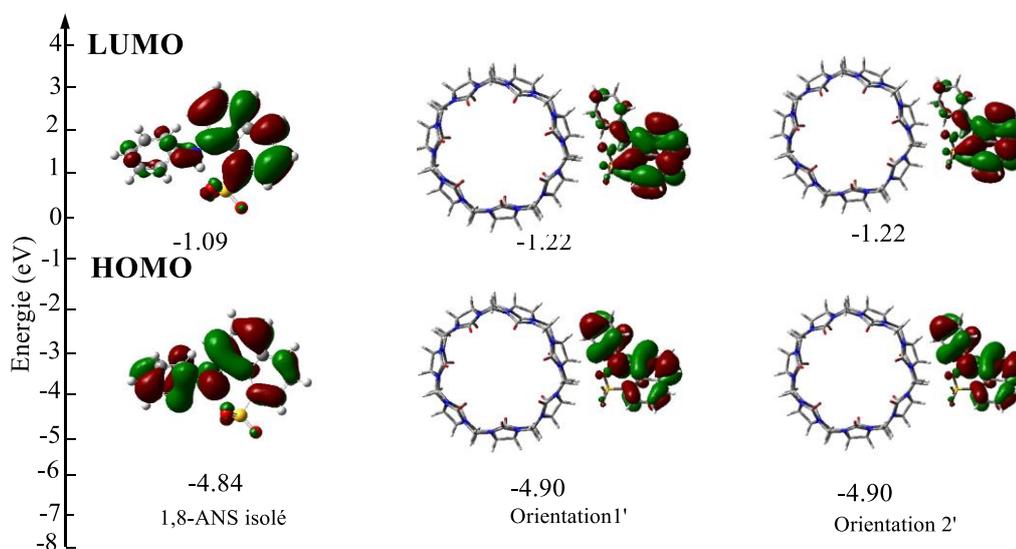
Fig III.5'.S₁Fig III.5'.S₂

Figure III. 5'S₁, 5'S₂: Orbitales frontières HOMO et LUMO pour la forme libre de 1,8-ANS et la forme complexée dans la CB[7] obtenue selon les méthodes respectivement M06-2X/6-31G(d) et B3LYP/6-31G(d) en phase aqueuse.