

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 de Doctorat

Spécialité : Sciences Chimiques

Présentée par : Merabet Nora

ÉTUDE DES INTERACTIONS DANS LES SYSTEMES HOTE-INVITE

Soutenue le : 14 /12 / 2017

Devant le jury :

Président : R. Merdes	Pr. Université 8 Mai 1945, Guelma
Encadreur: L. Nouar	Pr. Université 8 Mai 1945, Guelma
Co-Encadreur: F. Madi	M.C.A. Université 8 Mai 1945, Guelma
Examineurs: L. Belkheiri	Pr. Université Mantouri, Constantine
A. Gheid	Pr. Université Med Cherif Messaadia, Souk Ahras
Y. Berredjem	MCA Université Med Cherif Messaadia, Souk Ahras

*** Année 2017 ***

*A la mémoire de mes défunts parents,
Que La miséricorde de Dieu soit avec eux !*

A toute ma famille

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

Nora

Remerciements

*Le temps met tout
en lumière.*

Thalès

Tout d'abord, je souhaite exprimer toute ma gratitude à « الله » qui m'a mis sur bon chemin, puis m'a guidé avec sa bienveillance jusqu'à la fin de mon parcours de doctorat.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de de recherche de chimie computationnelle et nanostructure (LCCN) Université 8 Mai 1945 Guelma.

*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à ma directrice de thèse Madame **Nouar Leila**, professeur à l'université 8 Mai 1945 Guelma pour m'avoir guidé durant ces années avec une disponibilité permanente et m'avoir fait bénéficier de ses connaissances et sa grande expérience dans le domaine de la Chimie computationnelle.*

*Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude à Madame **Madi Fatiha** maître de conférence à l'université 8 Mai 1945 Guelma, non seulement pour avoir accepté de co-diriger ce travail de thèse mais aussi pour l'aide précieuse qu'elle m'a constamment apporté pour faciliter la réalisation de ce travail.*

*J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Monsieur **R. Merdes**, Professeur à l'Université 8 Mai 1945, Guelma, qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.*

*Je tiens à remercier chaleureusement Messieurs **L. Belkhiri**, professeur à l'université Mantouri Constantine, **A. Gheid**, professeur à l'université Med Cherif Messaadia Souk Ahras, **Y. Berredjem M.C.A.** à l'Université Med Cherif Messaadia Souk Ahras pour avoir accepté d'examiner cette thèse.*

*Je tiens à adresser un remerciement immense et particulier au Professeur **Djamel-Eddine Khatmi** pour m'avoir guidé au début de mon travail avec une disponibilité sans faille et m'avoir fait bénéficier de ses connaissances à travers les discussions fructueuses*

Enfin, je tiens également à associer à ces remerciements toutes les personnes, thésards notamment, qui m'ont soutenu tout au long de ce travail.

Sommaire

Sommaire	i
Liste des figures	iv
Liste des tableaux	vii
Liste des abréviations	viii
Résumé	x
Préambule	xiii
Introduction Générale	01
Partie 1 : Etat de l'art	04
Chapitre I : Les systèmes Hôte - Invitée	06
I.1. Introduction	06
I.2. Les molécules-cages	06
I.2.1. Les Cyclodextrines	07
I.2.2. Les calixarènes.	08
I.2.3. les fullerènes et Les nanotubes de carbone	09
I.2.4. Les cryptophanes	11
I.2.5. Les carcérands et les hémicarcerands	11
I.2.6. Les Zéolites	12
I.3. Les cucurbituriles	13
I.3.1. Introduction	13
I.3.2. Synthèse des cucurbituriles	15
I.3.3. Propriétés générales des cucurbituriles	18
I.3.3.1. Taille des cucurbituriles	18
I.3.3.2. Propriétés physico-chimiques	18
I.3.4. Propriétés d'encapsulation	19
I.3.4.1. Thermodynamique de la complexation	19
I.3.4.2. Interactions des cucurbituriles avec des composés organiques positivement chargés	19
I.3.4.3. Modes de liaison du complexe cucurbiturile-invité	20
I.3.4.4. Variation du pH	21
I.3.5. Applications des cucurbituriles	21
I.3.5.1. Encapsulation des principes actifs	21
I.3.5.2. Molécules hôtes supramoléculaires	22
I.3.5.3. Utilisation en catalyse	22
I.3.5.4. Etudes d'auto-assemblages	23
➤ Colliers moléculaires	23
➤ Nanoréacteurs moléculaire	23
I.4. L'albendazole	24
I.4.1. Structure de L'albendazole	24

I.4.2. Propriétés de l'albendazole	25
I.4.2.1. Propriétés physiques	25
I.4.2.2. Propriétés chimiques	25
I.4.2.3. Propriétés pharmaceutiques	25
Chapitre II : Les complexes d'inclusion	28
II.1. Introduction	28
II.1.1. Design du système hôte-invité	28
II.1.2. Conséquences de la complexation	29
II.2. Forces impliquées dans les complexes d'inclusion.	30
II.2.1. Les forces électrostatiques	30
II.2.1.1. Les interactions ioniques	30
II.2.1.2. Les interactions de Van der Waals	30
➤ Effet de Keesom (interactions dipôle/dipôle)	31
➤ Effet d'induction de Debye (interactions dipôle/dipôle induit)	31
➤ Effet de dispersion de London (interactions dipôle induit/dipôle induit)	31
II.2.2. Les liaisons hydrogène	31
II.2.3. Les interactions hydrophobes	32
II.3. Méthodes quantiques utilisées	33
II.3.1. Introduction	33
II.3.2 Equation de Schrödinger	33
II.3.3 Approximation de Born-Oppenheimer	34
II.3.4 Approximation orbitalaire	35
II.3.5 Méthodes de champ auto-cohérent (Self consistent Field, SCF)	36
II.3.5.1 Méthodes ab initio	36
a) Méthode Hartree Fock	36
b) Méthodes Post-Hartree-Fock	37
II.3.5.2 La théorie de la fonctionnelle de la densité DFT	37
II.3.5.2.1 Objectif	37
II.3.5.2.2 Approximations en DFT	38
a. Approximation locale de la densité (LDA)	38
b. L'approximation du gradient généralisé (GGA)	38
c. Fonctionnelles hybrides pour le calcul moléculaire	39
II.3.5.3 La fonctionnelle B3LYP	39
II.3.5.4 Bases d'orbitales atomiques	39
II.3.5.5 Méthode d'analyse de la fonction d'onde	40
II.3.5.5.1 Orbitales Frontières HOMO-LUMO	40
II.3.5.5.2. Descripteurs globaux de réactivité dérivant de la DFT	41
II.3.5.5.3. Analyse NBO (Natural bond orbital)	42

II.3.5.5.4. Analyse de Populations de Mulliken	43
II.3.5.6 Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge (GIAO)	44
II.3.5.7 Effets de la solvatation	45
II.3.5.7.1 Solvatation implicite (continuum solvatation)	45
II.3.5.7.2 Solvatation explicite	48
Deuxième partie	49
Chapitre III : Calculs, Résultats et Discussions	50
III.1. Introduction	51
III.2 Modélisation des complexes ABZ/CBn	51
III.3. Recherche conformationnelle	53
III.4 Procédure de l'inclusion	58
III.5 Résultats et discussions	60
III.5.1 Complexation	60
III.5.1.1 Energies de complexation	61
III.5.1.2 Energies HOMO-LUMO	61
III.5.1.3 Les descripteurs globaux	61
III.5.1.4 Moment dipolaire	61
III.5.2 Paramètres géométriques	65
III.5.2.1 Paramètres géométriques de l'ABZ	65
III.5.2.2 Paramètres géométriques des (CBn)	68
III.5.3. Transitions électroniques	72
III.5.4 Analyse NBO	80
III.5.5. Calcul des déplacements chimiques	84
III.5.6 Transfert de charge	85
III.5.7 Structures des complexes optimisés	90
Conclusion générale	94
Références bibliographiques	98
Annexe publication	106

LISTE DES FIGURES

I.1. Structure cyclique des trois principales CDs	7
I.2. Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine	8
I.3. Structure générale d'un calix [4] arène	8
I.4. Structure d'un calix [6] arène	9
I.5. Représentation graphique des structures de quelques fullerènes selon le diagramme de schlegel	10
I.6. Structure nanotubes de carbone	11
I.7. Encapsulation du xénon par le cryptophane A	11
I.8. Carcérand (en haut) et hémicarcérand (en bas) en présence de gaz	12
I.9. Les tétraèdres (T-Site), (a) aluminium- oxygène, (b) silicium-oxygène	13
I.10. Domaines d'application des zéolites	13
I.11. Structure des cucubituriles (de gauche à droite) (CB5), (CB6), (CB7), (CB8) et (CB10)	14
I.12. Préparation générale du glycoluril	15
I.13. Procédé général de préparation du polymère de Behrend [4].	15
I.14. Représentation de la structure du (CB6) déterminée par RX	16
I.15. (en haut) Synthèse d'homologues (CB n) par condensation de glycolurile (1) et du formaldéhyde dans des conditions acides. (Bas) Différentes représentations de la structure (CB7)	16
I.16. Structure cristalline du complexe (CB5)@(CB10) comprenant un anion de chlore	17
I. 17. (à gauche) et le côté (à droite) vue de la structure du complexe Eu^{3+} @ (CB14) Cristalline aux rayons X; des atomes d'hydrogène pour plus de clarté.	17
I.18. Aspects mécanistiques de reconnaissance par le (CB6) 56a (flèche rouge : protonation; flèche bleue : liaison à un cation ; flèche verte : liaison à un ammonium ; flèche bleue claire : liaison à une amine, $M = \text{Na}^+$ ou autre ion)	20
I.19. Rayon-X de la structure cristalline du complexe oxaliplatine/(CB7)	21
I.20. Réaction de Click azoture (2) et alcyne (3) pour former un [1,2,3] triazole (4) catalysée par (CB6)	22
I.21. Préparation du collier moléculaire [4]MN 58	23
I.22. Une paire moléculaire à l'intérieur de la cavité du disjoncteur: Un exemple de nanoréacteur	24
I.23. Le noyau benzimidazole.	24
I.24. Formule chimique de l'albendazole	25
II.1. Complexe d'inclusion (CB7) /BZH+.	28
II.2 : Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO	41
II.3 : Représentation des formes de cavité (a) la molécule est placée dans une sphère (b) la cavité est décrite par un ensemble de sphères atomiques imbriquées les unes dans les autres.	46

II.4 : Représentation de la formes de cavité par une surface divisée en petits éléments = mosaïque de polygones (tessera=tuile).	47
II.5 : Création des boites de solvant : (a) boite d'eau de 20 Å de côté (b) Sphère d'eau de rayon 10 Å	48
III.1. Les structures géométriques initiales de l'ABZ (a), (CB7) (b) et (CB8) (c) Selon.	52
III. 2. Variation de l'énergie potentielle en fonction de l'angle de torsion θ_1 (C8-N10-C11-O12) (b) θ_2 (C8-N10-C11-O13)	54
III. 3. Variation de l'énergie potentielle en fonction de l'angle de torsion (c) θ_3 (N10-C11-O13-C14) (d) θ_4 (O12-C11-O13-C14)	55
III. 4. Variation de l'énergie potentielle en fonction de l'angle de torsion(e) θ_5 (C3-S16-C17-C18) (f) θ_6 (S16-C17-C18-C19)	56
III.5. Les structures géométriques de l'ABZ (a), (CB7) (b) et (CB8) (c) optimisées par DFT (B3LYP/6-31G (d)) et numérotées.	57
III.6. Les deux orientations de l'ABZ (a) et (b) respectivement pour les Complexes C1 et C2.	59
III.7 : Structures géométriques de (CB7) (a) avant et après complexation dans les complexes C1(b) et C2(c) dans l'eau.	70
III.8 : Structures géométriques de (CB8) (a) avant et après complexation dans les complexes C'1(b) et C'2(c) dans l'eau.	71
III.9. Spectre d'absorption des complexes C1(a) et C2(b)	73
III.10 Orbitales frontières HOMO-LUMO de l'ABZ/(CB7) dans l'eau obtenu par (B3LYP/6-31G (d)), HOMO (a) et (c), LUMO (b) et (d)	75
III.11. Spectre d'absorption des complexes C'1(a) et C'2(b)	77
III.12 Orbitales frontières HOMO-LUMO de l'ABZ/(CB8) dans l'eau obtenu par (B3LYP/6-31G (d)), HOMO (a) et (c), LUMO (b) et (d)	79
III.13 Structures géométriques des complexes C1 et C2 dans l'eau optimisées par la méthode NBO. Les liaisons hydrogènes sont représentées en pointillés.	81
III.14 Structures géométriques des complexes C'1 et C'2 dans l'eau optimisées par la méthode NBO. Les liaisons hydrogènes sont représentées en pointillés	83
III.15 : Charges atomiques de Mulliken de l'ABZ isolé et dans les complexes C1 et C2 optimisées par les méthodes B3LYP/6-31G(d) dans l'eau.	88
III.16 : Charges atomiques de Mulliken de l'ABZ isolé et dans les complexes C1 et C2 optimisées par les méthodes (NBO) dans l'eau.	88
III.17 : Charges atomiques de Mulliken de l'ABZ isolé et dans les complexes C'1 et C'2 optimisées par les méthodes B3LYP/6-31G(d) dans l'eau.	89
III.18 : Charges atomiques de Mulliken de l'ABZ isolé et dans les complexes C'1 et C'2 optimisées par les méthodes (NBO) dans l'eau.	89

III.19 Structure des complexes (a) C1, (b) C2, (c) C'1, (d) C'2 dans l'eau optimisées par la méthode (B3LYP/6-31G(d))	91
III.20 Structure des complexes (a, b) C1 vue de profil et de face, (c, d) C2 vue de profil et de face, dans l'eau optimisées par la méthode (B3LYP/6-31G(d))	92
III.21 Structure des complexes (a, b) C'1 vue de profil et de face, (c, d) C'2 vue de profil et de face, dans l'eau optimisées par la méthode (B3LYP/6-31G(d))	93

LISTE DES TABLEAUX

I .1. Dimensions des (CBn)	18
I .2. Propriétés physiques des (CBn)	19
II.1. Principales interactions non-covalentes	32
III.1 Différentes composantes énergétiques des complexes d'inclusion C1, C2 et C'1, C'2 dans la phase gazeuse calculées par la méthode B3LYP/6-31G(d).	62
III.2 Différentes composantes énergétiques des complexes d'inclusion C1, C2 et C'1, C'2 dans l'eau calculées par la méthode B3LYP/6-31G(d).	64
III.3 Paramètres géométriques de l'ABZ avant et après complexation dans le (CB7) calculés par la méthode (B3LYP-6-31G(d) dans l'eau.	66
III.4 Paramètres géométriques de l'ABZ avant et après complexation le dans le (CB8) calculés par la méthode (B3LYP-6-31G(d).) dans l'eau	67
III.5 Distances (Å) entre les atomes de (CB7) avant et après complexation dans les complexes C1 et C2 dans l'eau.	69
III.6 Distances (Å) entre les atomes de (CB8) avant et après complexation dans les complexes C'1 et C'2 dans l'eau.	69
III.7 Différentes transitions impliquées dans le complexe ABZ/(CB7) obtenues par la méthode (B3LYP/6-31G (d))	74
III.8 Différentes transitions impliquées dans le complexe ABZ/(CB8) obtenues par la méthode (B3LYP/6-31G (d))	78
III.9. Orbitales donneuses et acceptrices d'électrons et énergies correspondantes E ⁽²⁾ pour les complexes C1 et C2 dans l'eau.	81
III.10 Orbitales donneuses et acceptrices d'électrons et énergies correspondantes E ⁽²⁾ pour les complexes C'1 et C'2 dans l'eau.	83
III.11 Déplacements chimiques RMN ¹ H (ppm) de l'ABZ avant et après complexation dans le complexe C2 calculés par la méthode GIAO à B3LYP/6-31G(d)	84
III. 12 Charges atomiques de Mulliken de l'ABZ isolé et dans les complexes C1 et C2 optimisées par les méthodes DFT (NBO) dans l'eau	86
III. 13. Charges atomiques de Mulliken de l'ABZ isolé et dans les complexes C'1 et C'2 optimisées par les méthodes DFT (NBO) dans l'eau	87

LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviations	Détails
α CD	Alpha-CycloDextrine
β CD	Bêta-CycloDextrine
γ CD	Gamma- CycloDextrine
ABZ	Albendazole
ADN	Acide DésoxyRibonucléique
ARN	Acide Ribonucléique
B3LYP	Becke 3 Lee-Yang-Parr
CBn	Cucurbiturils (n unités glycoluril)
CB5	Cucurbit[5]uril
CB6	Cucurbit [6]uril
CB7	Cucurbit [7]uril
CB8	Cucurbit [8]uril
CB10	Cucurbit [10]uril
CB5@CB10	Cucurbit[5]uril encapsulé dans le cucurbit[10]uril
CDs	Cyclodextrines
CGTase	Cyclodextrines Glycosyl Transferase
CGTO	Contracted Gaussian Type Orbital
COSMO	Conductor-Like Screening Model
CPCM	Cosmo-Polarisable Continuum Model
DFT	Density Functional theory
DRX	Diffraction des Rayons-X
<i>f</i>	force d'oscillation
FMO	Frontier Molecular Orbital
GIAO	Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge
GGA	Generalized Gradient Approximation
HF	Hartree-Fock
GTO	Gaussian Type Orbital
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LDA	Local Density Approximation
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MPA	Mulliken Population Analysis
NBO	Natural Bond Orbital

NPA	Natural Population Analysis
OA	Orbitale Atomique
OM	Orbitale Moléculaire
PCM	Polarizable Continuum Model
PES	Potential Energy Surface
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RMN ¹H	Résonance Magnétique Nucléaire du proton
SCF	Self Consistent Field
STO	Slater type Orbital
Sp	Single point
TMS	TétraMéthyl Silane
UV	Ultraviolet

Résumé

Dans ce présent travail, nous avons investi théoriquement, la structure et les propriétés électroniques des complexes d'inclusion des cucurbit [7] uril (CB7) et cucurbit [8] uril (CB8) avec l'albendazole (ABZ) en utilisant la méthode DFT.

Deux modes de complexation ont été pris en considération et l'effet de solvant est pris en compte d'une manière explicite.

Les résultats obtenus par la méthode B3LYP/6-31G (d) indiquent clairement que les complexes formés sont énergiquement favorables avec ou sans solvant C1, C'1 sont les complexes quand l'albendazole entre dans la cavité des (CB7) ou (CB8) par le groupe carbamate et C2, C'2 sont les complexes quand l'albendazole entre dans les cavité des (CB7) et (CB8) par le groupe thiol propyl.

Les résultats indiquent que C2 est le complexe le plus favorable que C'2 C1 et C'1 dans l'air et dans l'eau.

La résonance magnétique nucléaire du proton RMN 1H a été calculée par la méthode (GIAO) et comparée par les valeurs expérimentales.

En fin, les calculs des spectres visibles par la méthode, TD-DFT ont été analysés et discutés.

Les calculs théoriques sont conformes avec ceux obtenus expérimentalement.

Mots clés : (CBn), (ABZ), complexes d'inclusion, DFT, TD-DFT, NBO, GIAO.

Abstract

In the present work, we investigate theoretically, the structure and electronic properties of inclusion complexes of cucurbit [7] uril (CB7) and cucurbit [8] uril (CB8) with Albendazole (ABZ) using DFT calculations. Two modes of complexation were taken into consideration and the effect of solvent is explicitly taken into account. The results obtained with B3LYP/6-31G (d) method clearly indicates that the complexes formed are energetically favored with or without solvent. C1, C'1 are the complexes when Albendazole entering the cavity of (CB7) or (CB8) by carbamate group, and C2, C'2 are the complexes when Albendazole entering the cavity of (Q7) or (CB8) by propyl thiol group.

The results indicate that C2 is more favorable than C'2, C1 and C'1 complexes in vacuum and in water.

¹H nuclear magnetic resonance (NMR) was calculated by the Gauge-Including Atomic Orbital method (GIAO) and compared with available experimental data. Finally, TD-DFT calculations of visible spectra were analyzed and discussed. The theoretical calculation agrees well with that obtained from experimental data.

Keywords: (CBn), (ABZ), inclusion complex, DFT, NBO, GIAO,TD-DFT

ملخص

في هذا العمل قمنا بالدراسة النظرية للهيكل والخصائص الإلكترونية لمجمعات الإدراج لـ (CB7) و (CB8) والألباندازول (ABZ) باستعمال طريقة (DFT). طريقتان لتكوين مجمعات الإدراج أخذنا بعين الاعتبار، وكذا مفعول المذيب.

النتائج المتحصل عليها باستعمال طريقة B3LYP/6-31G (d) تبين بوضوح بأن مجمعات الإدراج المتحصل عليها مجمعات مستقرة بوجود أو عدم وجود المذيب C1 و C'1 هما المجمعات لما يدخل الألباندازول تجويف (CB7) و (CB8) بواسطة مجموعة الكاربامات C2 و C'2 المجمعات لما يدخل الألباندازول تجويف (CB7) و (CB8) بواسطة مجموعة التيول بروبييل. النتائج المتحصل عليها تبين أن C2 هو المجمع الأكثر إيجابية من المجمعات C1، C'1 و C'2 في الماء والهواء.

درست آلية الرنين المغناطيسي النووي للبروتون RMN 1H بواسطة طريقة (GIAO) وقورنت النتائج مع النتائج المتحصل عليها عن طريق التجربة. أخيرا حسابات الطيف المرئي بطريقة TD-DFT حلت ونوقشت. الحسابات النظرية تتوافق مع الحسابات المتحصل عليها تجريبيا.

الكلمات الدالة : مجمعات الإدراج : (CBn), (ABZ), DFT, TD-DFT, NBO, GIAO.

Préambule

Le travail rapporté dans cette thèse, en vue de l'obtention du titre de Docteur à l'université 8 Mai 1945 Guelma, a donné lieu à la publication suivante (voir annexe).

Titre : Density functional study of inclusion complex of Albendazole/cucurbit[7]uril : Structure, electronic properties, NBO, GIAO and TD-DFT analysis.

Réf. Merabet Nora, Madi Fatiha Nouar Leila, Haiahem sakina, Khatmi Djamel eddine. *Journal of Molecular Liquids* 211 (2015) 40-47.

Introduction Générale

Introduction Générale

La chimie supramoléculaire,¹ domaine reposant sur les liaisons non covalentes, a été formalisée par Jean-Marie Lehn qui a été récompensé par le Prix Nobel de Chimie en 1987. Ses travaux pionniers, ainsi que ceux de D. J. Cram et C. J. Pedersen, également récompensés par le Prix Nobel, ont ainsi permis de débiter avec le concept et les relations de type "hôte-invité".²⁻⁵

Communément l'hôte (molécule cage) 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).

Grâce à La modélisation moléculaire et aux développements informatiques actuels des molécules sont construites en utilisant l'interface graphique d'un logiciel adéquat qui assigne les données standards à la structure dessinée et la transforme en une molécule à trois dimensions ; Dans d'autres cas, elles sont extraites d'une banque de données dans laquelle sont stockées les structures établies par radiocristallographie (Cambridge Structural Data, Protein Data Bank). Dans d'autres cas, enfin elles sont construites à partir de données expérimentales c'est-à-dire de résultats de radiocristallographie ou de RMN.

Pour prédire la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. La modélisation moléculaire utilise des méthodes qui peuvent être rangées en trois catégories :⁶

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

Les assemblages supramoléculaires ainsi formés sont judicieusement décrits du point vu structure, propriétés et interactions. Une combinaison entre les approches, expérimentale et théorique, s'est avérée très efficace dans la résolution des problèmes liés à la formation des complexes d'inclusions.

Parmi les molécules-cages les plus utilisées on trouve les cucurbituriles (CBn) qui sont des molécules-cages synthétiques constituées d'un nombre « n » d'unités glycoluril

et dont les applications en chimie, en biologie et en physique ont commencé à être exploitées au début des années 2000. Ces récentes molécules-cages rejoignent le groupe des récepteurs synthétiques comprenant par exemple les calixarènes, les cryptophanes et les cyclodextrines.⁷⁻⁹

Les cucurbituriles (CBn) possèdent une cavité hydrophobe cernée de faces hydrophiles, ils sont abondamment utilisés pour leur aptitude à former des complexes d'inclusion avec des invités variés. Les (CBn) sont par exemple utilisés dans le domaine pharmaceutique comme vecteurs de principes actifs. De nombreux travaux font également état de leur intégration dans des machines moléculaires comme les rotaxanes. Leur utilisation en catalyse supramoléculaire constitue également un axe novateur très étudié. Les capacités d'encapsulations de ces structures ont été largement décrites.^{8,10-12}

Les assemblages hôte-invité non covalents avec les cucurbituriles mettent en évidence une modulation remarquable des propriétés physico-chimiques des molécules invitées telles que la solubilité, la stabilité, le comportement d'agrégation, les constantes d'acidité, l'activité antibactérienne et la cytotoxicité. Des efforts ont également été déployés pour donner des exemples spécifiques d'assemblages invités encapsulés par les cucurbituriles et discuter de leurs applications potentielles en vue d'une absorption contrôlée et d'une libération de médicaments.

L'un des molécules invitées qui peut former un complexe d'inclusion avec les (CBn) est l'albendazole (ABZ) dont la formule chimique est $C_{12}H_{15}N_3O_2S$; c'est le ((propylthio)-5-1, 4-benzimidazole-2) carbamate de méthyle. C'est le chef de file des benzimidazolés. C'est un antihelminthique polyvalent actif contre les nématodes du tube digestif, plus récemment, l'ABZ a été montré pour présenter une activité anti-tumorale significative. Son application clinique en tant qu'agent anti-cancer est limitée par sa faible solubilité aqueuse (0,2 mg / ml dans l'eau à 25 °C).^{13,14}

Les complexes d'inclusion formés à partir des médicaments et les cucurbituriles peuvent parfois diminuer la solubilité des médicaments de façon significative,¹⁵ par contre ceux de l'albendazole / cucurbituriles augmentent la solubilité de l'ABZ complexé avec les (CB6), (CB7) et (CB8) à partir de 3 μ M à 2-7 mM, en fonction du cucurbiturile utilisé.¹⁶

Mais ces études ne fournissent pas des informations suffisantes pour décrire les structures complètes des complexes ABZ/(CBn).

Le but de cette de cette thèse est d'étudier le phénomène d'inclusion de l'albendazole dans la cavité des Cucurbituriles, dans le but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ABZ/(CBn). L'étude est faite dans la phase gazeuse et dans le solvant (eau).

Ainsi, cette thèse commence par une introduction générale ; s'articule autour de deux parties qui seront clôturées par une conclusion générale et un Annexe.

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

Le premier chapitre donnera tout d'abord un aperçu sur les molécules –cages puis exposera les cucurbituriles en tant que molécules Hôtes à travers leur structure, propriétés et leur différents domaines d'application ; l'albendazole qui est notre invité sera aussi décrit.

Le deuxième chapitre sera réservé aux complexes d'inclusion et aux forces impliquées dans ce type d'assemblages, ainsi qu'aux méthodes de chimie quantique.

La deuxième partie comporte le troisième chapitre là, nous présenterons en détail la méthodologie suivie pour la formation des complexes d'inclusion de l'ABZ/(CBn) ainsi que les calculs effectués. Les résultats obtenus ainsi que leur discussions seront aussi présentés.

Partie 1 : Etat de l'Art

Chapitre I
Les systèmes Hôte - Invitée

Chapitre I : Les systèmes Hôte - Invité

1.1. Introduction

La chimie supramoléculaire est l'une des branches fertiles de la chimie, de la physique et de la biologie, elle a connu un essor considérable au cours de ces trois dernières décennies.¹⁷ Alors que la chimie est essentiellement dominée par les liaisons covalentes, la chimie supramoléculaire prolonge ce concept aux interactions intermoléculaires non covalentes entre deux ou plusieurs molécules dans le but de créer une association ou une structure organisée. Ainsi, cette chimie est basée sur des interactions entre molécules où aucune liaison covalente n'est établie entre les espèces qui interagissent.¹⁸ Une définition bien adaptée à cette discipline a ainsi été donnée par Jean-Marie Lehn :¹⁹ 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.

La cohésion des tels assemblages supramoléculaires, constitués de différentes entités (molécules, ions, substrats biologiques), est assurée par des liaisons non covalentes (liaisons de coordination, liaisons hydrogène, forces de Van der Waals...) à l'instar de ce que l'on observe dans les milieux biologiques.²⁰⁻²³

Depuis sa naissance, la chimie supramoléculaire n'a cessé de se développer et de nombreux ensembles complexes aux formes géométriques diverses 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.

1.2. Les molécules-cages

La molécule-cage est une molécule capable d'encapsuler d'autres molécules. En chimie supramoléculaire, la liaison hôte (récepteur) / invité (substrat) fait intervenir les différentes sortes d'interactions non-covalentes déjà citées, en plus des facteurs morphologiques comme les effets de cavité (taille) et les capacités d'entrée et de sortie de l'invité dans la molécule-cage, peuvent également intervenir.

En chimie supramoléculaire, on rencontre plusieurs types de molécules cages naturelles et synthétiques comme les cyclodextrines, les cucurbituriles, les fullerènes ...etc.

I.2.1. Les Cyclodextrines

Les cyclodextrines (CD) sont des molécules cages de grandes potentialités économiques ; ce sont des oligosaccharides cycliques non-réducteurs obtenus industriellement par dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) grâce à une enzyme, «la cyclodextrine glucosyltransférase» (CGTase) d'origine bactérienne. Les trois types de CD les plus rencontrés sont l' α , le β et le γ -CD, qui sont constitués respectivement de 6, 7 et 8 unités D-glucopyranosiques, lié en α -1,4.²⁴⁻²⁶

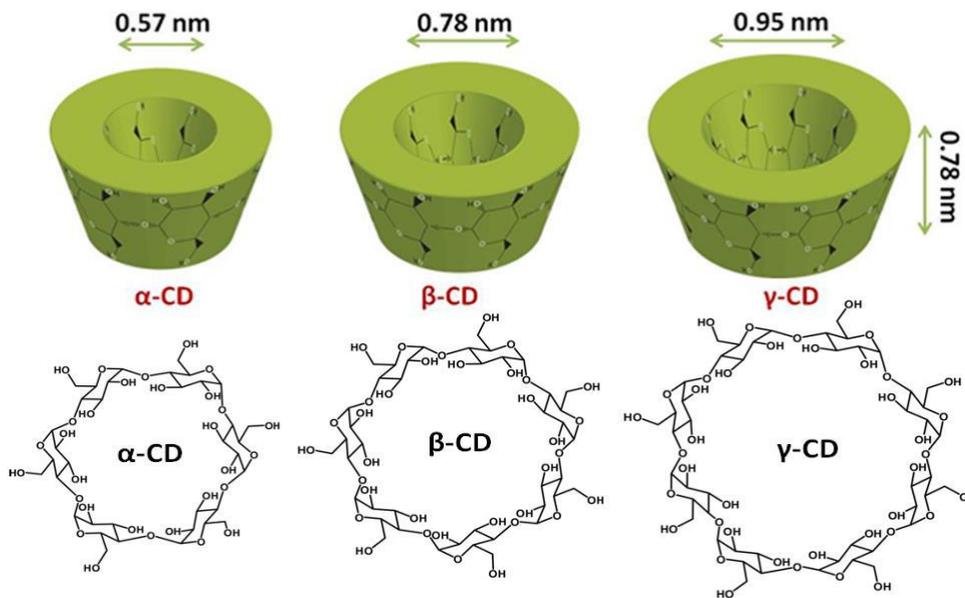


Figure I.1 : Structure cyclique des trois principales CDs

Les CDs ont une structure tridimensionnelle en forme de cylindre conique dont la paroi est constituée par les unités glucoses, en conformation chaise $4C_1$.²⁷ Tous les hydroxyles secondaires (OH-2, OH-3) sont situés sur le grand côté du tronc conique alors que les hydroxyles primaires (OH-6) sont localisés sur le petit côté. La présence de ces groupements hydroxyles sur les deux bords de la couronne confère à la partie extérieure de la CD un caractère hydrophile (surface en contact avec le solvant), tandis que l'intérieur de la cavité, tapissé d'atomes d'hydrogène (H-3, H-5, H-6) et de l'oxygène interglycosidique (O-4), est hydrophobe (surface en contact avec la molécule invitée). De plus, les paires d'électrons non liantes des oxygènes inter-glycosidiques sont dirigées vers l'intérieur de la cavité, y produisant une densité électronique élevée et conférant à la cavité un caractère de *Base de Lewis*.

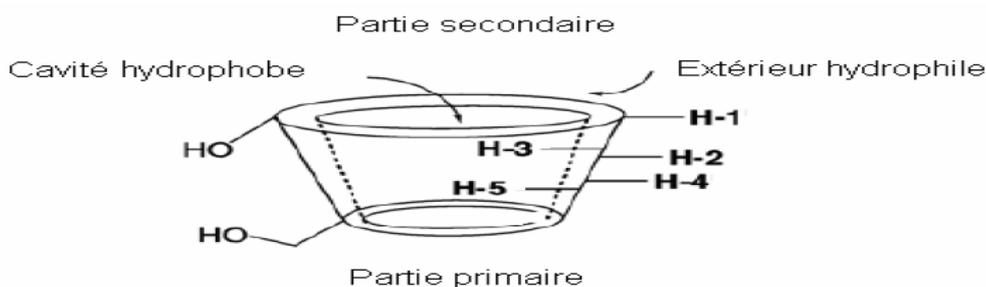


Figure I.2 : Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine

Les cyclodextrines entrent dans la composition de nombreux produits industriels. Elles peuvent être utilisées dans divers domaines à titre d'exemple en pharmacologie, en agroalimentaire, en chimie analytique et en dépollution de l'eau et de l'air...etc.²⁸

I.2.2. Les calixarènes.

En 1978, Gutsche a pu isoler et purifier ces molécules et les a pour la première fois nommées "calixarènes" de par leur structure en forme de calice (vase), du latin "calix" (figure I.3), le suffixe "-arène" provient quant à lui de la présence des unités phénoliques.

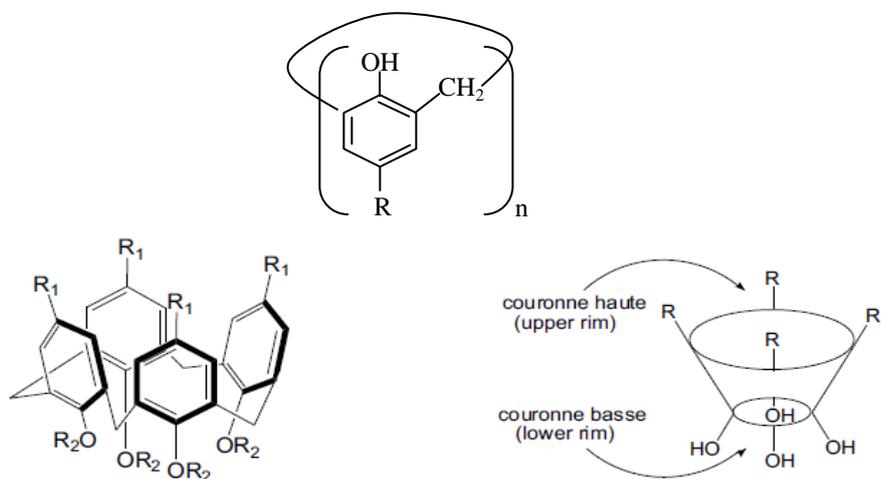


Figure I.3 : Structure générale d'un calix [4] arène

Le nombre (n) d'unités phénoliques constituant la molécule, également appelé degré de condensation, est indiqué entre crochets entre les termes calix et arène. Les calixarènes les plus souvent étudiés comportent 4, 6 ou 8 unités phénoliques, mais le nombre d'unités peut aller jusqu'à 20. La structure des calixarènes se décompose en deux

parties : le bord supérieur et le bord inférieur (figure I.4). La nature des groupements sur le bord supérieur donne à la molécule un caractère hydrophile (par exemple, $R_1 = \text{SO}_3\text{Na}$) ou lipophile (par exemple, $R_1 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$). En revanche, les groupements sur le bord inférieur (OR_2) sont choisis en fonction de leurs propriétés complexantes.

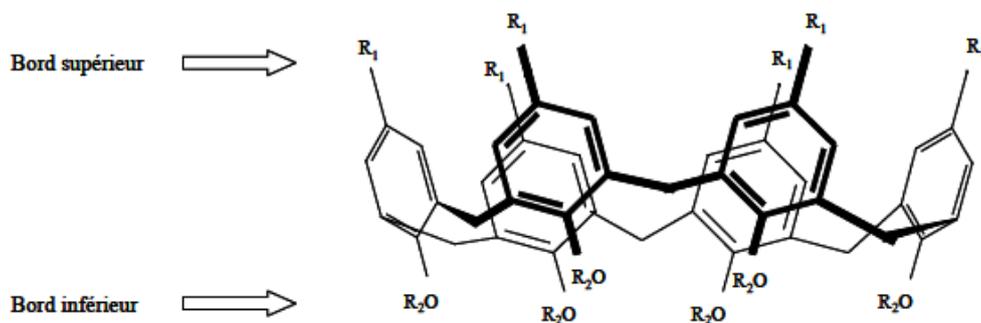


Figure I.4 : Structure d'un calix[6]arène

Les calixarènes sont développés pour des applications biopharmaceutiques, comme la détection de stéroïdes ou le transport de médicaments dans l'organisme. Ils peuvent agir en tant que molécules bio-actives, par exemple des molécules ayant une activité anti-tuberculose ou anti-virale. Ils peuvent également avoir un rôle d'inhibiteur d'enzyme ou un rôle de nano-transporteurs permettant de libérer des molécules bio-actives d'une façon contrôlée dans le sang. Les premières études *in vitro* portant sur la toxicité des calixarènes utilisés dans ces domaines, montrent une faible toxicité au niveau cellulaire, ce qui permet d'envisager une utilisation prometteuse dans le domaine pharmaceutique.

1.2.3. Les fullerènes et les nanotubes de carbone

Les fullerènes sont des molécules de carbone pur, en forme de cage, découvertes en 1996. Les nanomatériaux carbonés fullerènes représentent la troisième forme cristalline du carbone autre que le graphite et le diamant. Ce sont des molécules se présentant sous forme de cages closes, constituées d'amas polyédriques convexes, contenant seulement des atomes de Carbone en nombre pair, supérieur ou égal à 20.^{29,30} Ceux-ci sont répartis aux sommets de pentagones, hexagones et possible d'heptagones ce qui empêche la feuille d'être plate³¹ Ces polygones sont plus stables que ceux à 3,4 ou plus de 7 côtés vu la grande stabilité des liaisons π et la plus faible contrainte de distorsion de la liaison σ .³²

En fait, les fullerènes, comme tout polyèdre convexe vérifient la règle des 12 pentagones i.e. la non adjacence entre deux pentagones qui est à l'origine de leur stabilité³³ (figure 1.5)

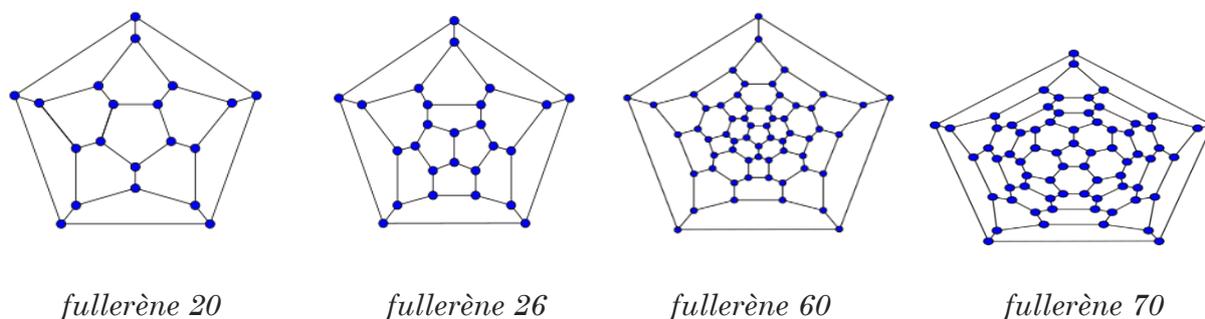
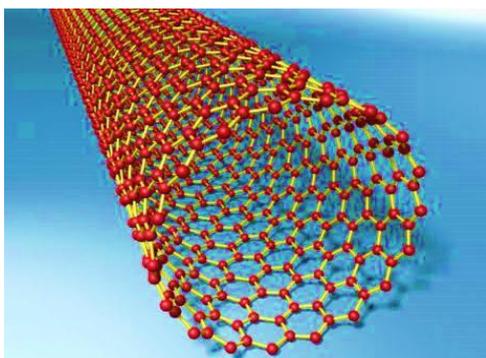


Figure 1.5 : Représentation graphique des structures de quelques fullerènes selon le diagramme de schlegel

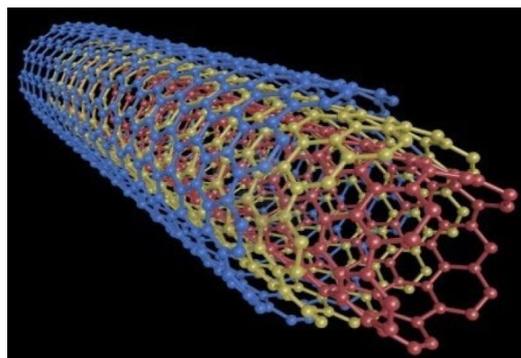
Les fullerènes et plus précisément le C60 et ses dérivés présentent une gamme intéressante d'activités biologiques particulièrement prometteuses. Il peut être utilisé comme capteur de radicaux libres,^{34,35} inhibiteur de la protéase du virus HIV du SIDA,^{36,37} en tant qu'agent anti oxydant³⁸ et neuro protecteur.³⁹ Il peut être également exploité dans la thérapie photo dynamique et de l'ostéoporose,⁴⁰ pour son activité antimicrobienne,⁴¹ ainsi qu'en tant que nano véhicule pour imagerie, diagnostic et microchirurgie.⁴² En effet, dépendant de la nature du métal inclus dans la cage du métallo fullerène endohédral, il peut être exploité en médecine nucléaire ;⁴³ en tant que traceur fluorescent⁴⁴ ou agent de contraste en IRM.⁴⁵ Les fullerènes pourraient être également utilisés comme vecteur de médicaments pour ciblage sélectif de certains tissus

Concernant l'encapsulation de gaz, ils peuvent par exemple trouver leur intérêt dans le stockage de l'hydrogène, notamment dans le cadre des piles à combustible.⁴⁶

Les nanotubes de carbone sont une forme allotropique du carbone, appartenant à la famille des fullerènes. Découverts en 1991, ce sont les matériaux les plus résistants et durs qui existent ; la théorie leur prédit une conductivité électrique et thermique remarquablement élevée. De plus, ce sont les premiers produits industriels issus des nanotechnologies. Il existe deux types de nanotubes de carbone en fonction de l'enroulement du ou des feuillets de graphène et sont alors appelés mono-feuillets et multi-feuillets.



Monofeuillets



Multifeuillets

Figure I.6 : Structure des nanotubes de carbone

I.2.4. Les cryptophanes

Les cryptophanes, synthétisés pour la première fois par l'équipe d'A. Collet,⁴⁷ sont des molécules-cages constituées de deux sous-unités cyclotrivératrylènes (CTV) reliées entre elles par trois chaînes pontantes dont la longueur fait varier la taille de la cavité. Le premier cryptophane synthétisé est le cryptophane A (figure I.7), en 1981.

Le cryptophane 1.1.1 est l'un des plus petits composés de cette famille avec une cavité de 81 Å³. C'est un des derniers cryptophanes découverts et dont la conception a été basée sur l'encapsulation du xénon.⁴⁸

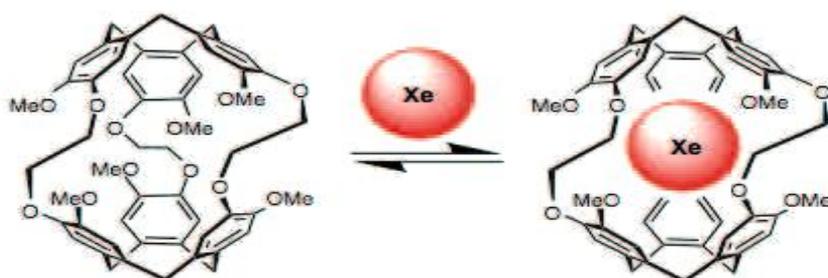


Figure I.7: Encapsulation du xénon par le cryptophane A

I.2.5. Les carcérands et les hémicarcerands

Un carcérand est une molécule-cage capable d'encapsuler totalement un composé, si bien que celui-ci ne pourra plus sortir de la cage, même à haute température. Un carcérand contenant une molécule invitée forme un complexe appelé carceplexe.

Contrairement aux carceplexes, les hémicarceplexes ont des portails plus larges permettant au gaz de s'échapper à haute température. Les hémicarceplexes libres sont

appelés hémicarcérands. Ceux-ci peuvent encapsuler des gaz tels que O₂, N₂ et CO₂ (figure I.8).⁴⁹

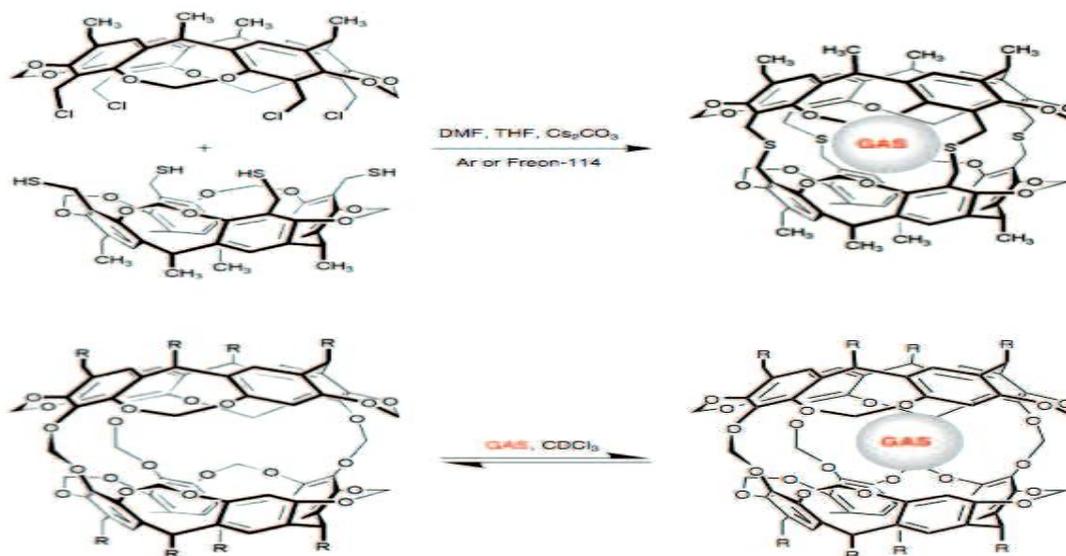


Figure I.8 : Carcérand (en haut) et hémicarcérand (en bas) en présence de gaz

I.2.6. Les zéolites

L'histoire des zéolites a commencé en 1756 quand le minéraliste suédois Cronstedt a découvert la première zéolite « stilbit ». ⁵⁰ Il a reconnu ces solides comme une nouvelle classe de matériaux constitués d'alumino-silicates hydratés de métaux alcalins ou alcalino-terreux. Les premières structures de zéolites ont été déterminées par Taylor⁵¹ et Pauling en 1930.⁵² Mac Bain, en 1932 a introduit le terme de « tamis moléculaires » pour nommer les solides microporeux.⁵³ Au milieu des années 1930, de nombreux travaux concernant les échanges ioniques et la synthèse de zéolites furent entamés.^{54,55}

La zéolite est un alrimino-silicate formé d'un réseau tridimensionnel. Le réseau renferme des tétraèdres de SiO₄ et AlO₄, liés entre eux par les atomes d'oxygène partagés.

La (figure I.9) représente l'architecture structurale des zéolites.⁵⁶ Les charges négatives provenant des substitutions isomorphes, résultant du remplacement de Si⁴⁺ par Al³⁺ au sein d'un certain nombre des motifs tétraédriques, sont compensées par des cations principalement alcalins situées en générale entre les feuillets, dans l'espace inter lamellaire. Les cations compensant les charges négatives du réseau sont échangeables

par d'autres espèces cationiques La charge négative résulte de la différence dans la valence entre les cations de silicium et d'aluminium et sera située sur un des anions de l'oxygène reliés à un cation en aluminium. Généralement, la charge négative est compensée par les cations additionnels de compensation, comme le sodium Na^+ , Ca^{2+} , ...etc.



Figure I.9 : Les tétraèdres (T-Site), (a) aluminium- oxygène, (b) silicium-oxygène

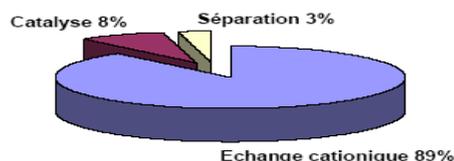


Figure I.10 : Domaines d'application des zéolites

Les zéolites sont utilisées dans le domaine de l'environnement, pour réduire la teneur des oxydes d'azote (NO_x), des composés organiques volatils issus de l'évaporation des solvants, du transport routier, du raffinage de pétrole, ...etc. Elles sont aussi utilisées dans le traitement des eaux résiduaires (station d'épuration), dans l'encapsulation de déchets radioactifs (^{137}Cs),⁵⁷ et dans le domaine de la catalyse; ces matériaux ont remplacé beaucoup de catalyseurs conventionnels de type Friedel et craft (catalyseurs liquide) et acide de Lewis AlCl_3 et Bf_3 .

Parmi les molécules cages synthétiques on rencontre une autre famille « les cucurbituriles » de différentes tailles, cette famille de molécules-cages sera étudiée durant ce travail de thèse elle sera décrite avec un peu de détail dans les paragraphes qui suivent.

1.3. Les cucurbituriles

1.3.1. Introduction

La chimie des cucurbituriles est un domaine en développement rapide, qui a été régulièrement revues de différentes perspectives. Plus récemment, la synthèse de dérivés fonctionnalisés qui a beaucoup progressé.⁵⁸

Les cucurbituriles sont des molécules macrocycliques synthétiques constitués de n ($n = 5-8, 10,14$) unités glycoluril (= $C_4 H_2 N_2 O_4$ =) reliés entre eux par des ponts méthylène ($-CH_2-$). et tiennent leur nom de leur ressemblance avec la citrouille de la famille des cucurbitacées (figure I.11).

Ils sont généralement écrits comme cucurbitacées $[n]$, Uril, où n est le nombre d'unités glycoluril. Deux abréviations courantes sont $CB[n]$, ou simplement (CBn) .

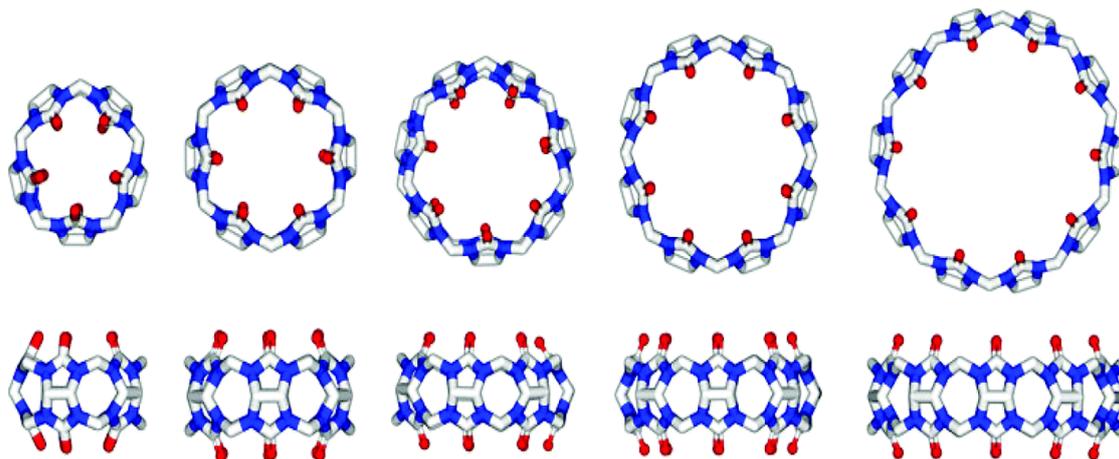


Figure I.11 : Structure des cucurbituriles (de gauche à droite) (CB5), (CB6), (CB7), (CB8) et (CB10)

Leurs applications en chimie, en biologie et en physique ont commencé à être exploitées au début des années 2000.

Ils sont particulièrement intéressants pour les chimistes, car ils sont des hôtes convenables pour un éventail d'espèces neutres et cationiques. Ils 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

Parmi les qualités que présentent les cucurbituriles nous pouvons citer :

- Quatre homologues de tailles différentes : les (CB5), (CB6), (CB7) et (CB8) sont commerciaux
- Des encapsulations de hautes affinité et sélectivité,
- Un contrôle de la taille, de la forme et des substitutions éventuelles sont possibles lors de leurs synthèses,
- Une haute intégrité structurale,
- Des cinétiques d'association et de dissociation contrôlées,

I.3.2. Synthèse des cucurbituriles

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.12).⁶⁰

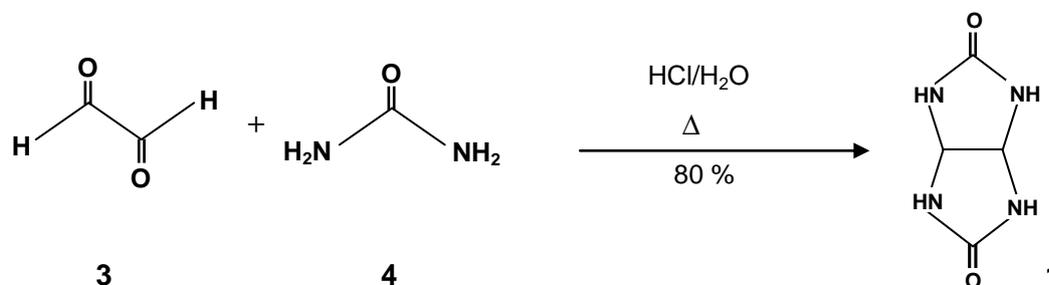


Figure I.12. Préparation générale du glycoluril

En 1905, Behrend⁶¹ 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.13).

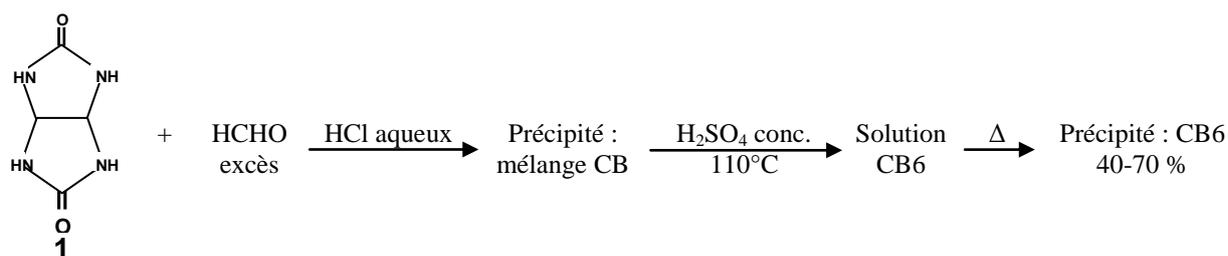


Figure I.13 : Procédé général de préparation du polymère de Behrend [4].

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

La caractérisation de ce polymère n'a été rapportée qu'en 1981 par Mock et son équipe. Un complexe de cette molécule a pu être cristallisé en présence de CaSO₄ dans une solution d'acide sulfurique, et il a été analysé par diffraction des rayons X.

Cette technique a permis d'identifier sa structure comme étant un hexamère cyclique de diméthanoglycoluril, dont la cavité interne et les portails ont des tailles respectives de 5,5 Å et 4 Å; c'était la vraie naissance de parent (CB6) (figure I.14)

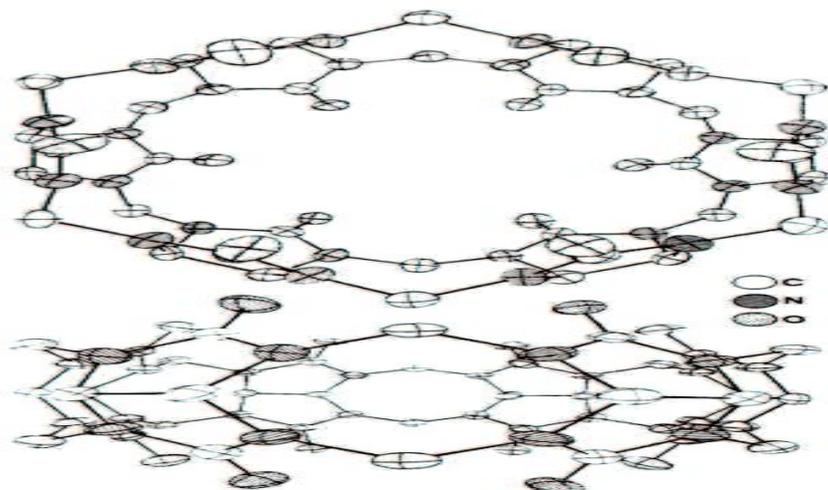


Figure I.14 : Représentation de la structure du (CB6) déterminée par RX

Quelques années plus tard, des analogues structuraux de taille différente du (CB6), appelés (CB5), (CB7), (CB8) et (CB10) ont pu être identifiés lors de la réaction de formation du (CB6). Ils présentent 5, 7, 8 et 10 motifs glycolurils, et sont obtenus avec un rendement de 10 %, 20 %, 10 % et 2 % respectivement.

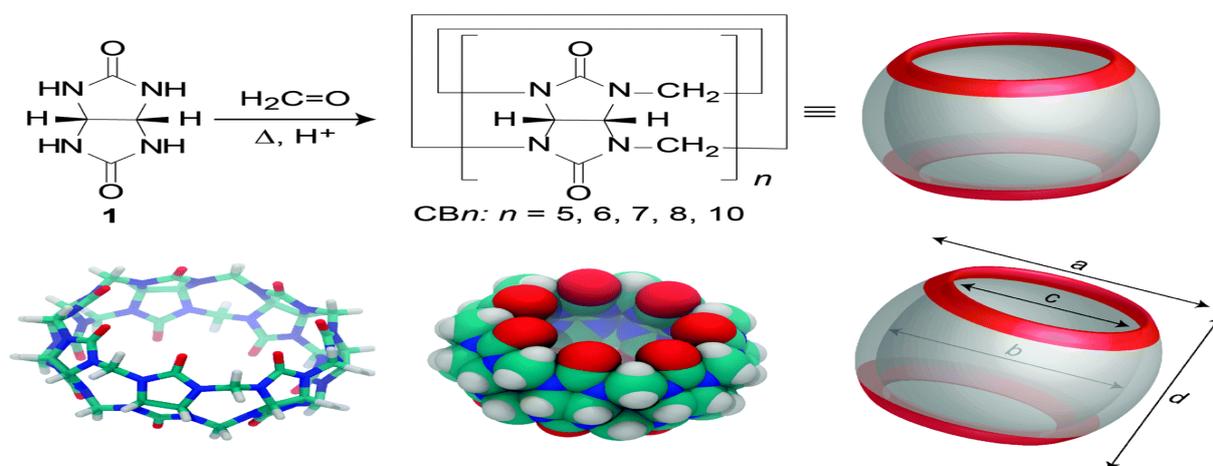


Figure I.15 (en haut) Synthèse d'homologues (CB n) par condensation de glycolurile (1) et du formaldéhyde dans des conditions acides. (Bas) Différentes représentations de la structure (CB7)

L'équipe de Day a également rapporté en 2001 la synthèse sélective du (CB6) et de ses différents analogues en fonction du solvant utilisé, de la quantité d'acide et de la température.⁶²

Le (CB10) est particulièrement difficile à isoler. Il a été découvert par Day et ses collègues en 2002⁶³ comme un complexe d'inclusion contenant (CB5) par cristallisation

fractionnée du mélange de réaction de cucurbiturile. Le (CB5) @ (CB10) a été identifié par un monocristal aux rayons X. (figure II.6)

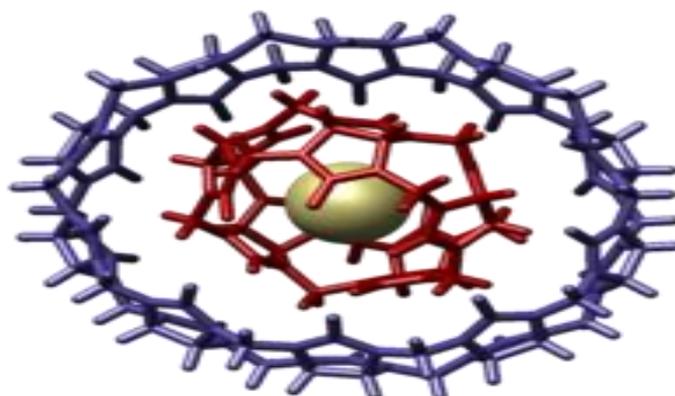


Figure.I.16 : Structure cristalline du complexe (CB5)@(CB10) comprenant Un anion de chlore

Le (CB10) pure a été isolé par Isaacs et ses collègues en 2005 en introduisant une invitée de plus forte liaison (mélamine diamine) qui est capable de déplacer le (CB5).⁶⁴ La mélamine diamine a été ensuite séparée de la (CB10) par réaction avec l'anhydride acétique .

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.

En 2013, la structure du plus grand (CBn) (CB14) a été rapportée avec 14 unités de glycolurile normales reliées par 28 ponts méthylène (figure II.7).⁶⁵

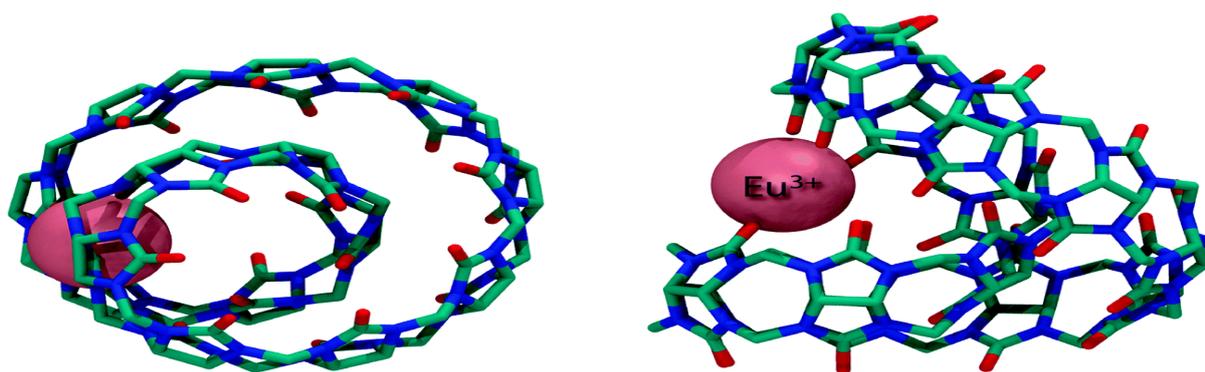


Figure. I. 17 : (à gauche) et le côté (à droite) vue de la structure du complexe Eu^{3+} @ (CB14) Cristalline aux rayons X; des atomes d'hydrogène pour plus de clarté.

I.3.3. Propriétés générales des cucurbituriles

I.3.3.1. Taille des cucurbituriles

Les différents cucurbituriles (CB5) à (CB10) présentent une hauteur d 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. Le tableau I.1 résume les dimensions des cucurbituriles.

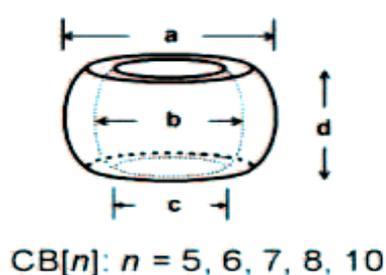


Tableau I.1 : Dimensions des (CBn)

	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 (CB6) et le (CB8) sont pratiquement insolubles dans l'eau ($< 10^{-5}$ M) alors que le (CB5) et le (CB7) le sont modestement ($2,3 \cdot 10^{-2}$ 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 exemple, la solubilité du (CB6)

augmente considérablement dans les solutions aqueuses de Na₂SO₄ (66 milli Mole), KCl (37 milli Mole), et de CaCl₂ (70 milli Mole).

Par ailleurs, les (CB5) à (CB7) ont une stabilité thermique très élevée : le chauffage jusqu'à 370°C n'a montré aucune dégradation.⁶⁶ à l'inverse, les (CB8) et (CB10) se dégradent, à haute température, en analogues plus petits (CB5) à (CB7).

Tableau I .2: Propriétés physiques des (CBn)

	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	-

1.3.4. Propriétés d'encapsulation

1.3.4.1. Thermodynamique de la complexation

Le (CB6) est une base faible protonable en milieu moyennement acide. Ainsi, lorsque les études de complexation sont menées en milieu acide fort (par exemple HCOOH/H₂O:1/1), le proton (H⁺) entre en compétition avec l'invité.

1.3.4.2. Interactions des cucurbituriles avec des composés organiques positivement chargés

Mock et son équipe ont mis en évidence, par une série d'expériences de compétition en RMN du proton, que les amines protonées se lient très fortement au (CB6) dans un mélange HCOOH / H₂O 1:1.⁶⁷

Cette série d'expériences a montré une grande spécificité des cucurbituriles pour les ions diammonium traduite par un phénomène d'attraction électrostatique ion-dipôle. Concrètement, les ions diammonium avec une chaîne alkyle entre les deux amines entraînent la formation de complexes plus stables car les deux groupements ammonium se placent au niveau des portails et interagissent avec les groupements carbonyle de la molécule-cage. Dans le cas d'une mono-amine, les complexes d'encapsulation sont moins stabilisés car un portail interagit avec l'ammonium et l'autre conserve son interaction avec les ions du milieu.

Ces expériences ont montré aussi que :

- Le (CB6) est également sélectif de la taille de ses invités :
- Le (CB6) encapsule également sélectivement certaines molécules en fonction de leur forme
- Le (CB6) reconnaît sélectivement les groupes fonctionnels.

Une autre étude sur l'encapsulation des alkylamines et des alcanes diamines met en évidence l'influence de la longueur de la chaîne des amines sur l'affinité de liaison avec le (CB6). Ainsi, le (CB6) a une affinité maximale pour la butylamine, la pentanediamine et l'hexanediamine.⁶⁸

En conclusion, les alcanediammoniums qui possèdent une chaîne carbonée à 6 atomes entre les deux amines protonées, provoquent une stabilisation optimale du complexe d'encapsulation formée avec le (CB6).

1.3.4.3. Modes de liaison du complexe cucurbiturile-invité

Mock et Shih ont décrit deux modes de liaison possibles au (CB6) pour un invité de type ion ammonium G : la formation d'un complexe d'inclusion et d'un complexe d'exclusion (CB6.GH⁺in et CB6 .GH⁺out) (Figure I. 18)⁶⁸ L'équilibre entre ces deux complexes dépend principalement de la taille et de la forme des groupements alkyle de l'ion ammonium.

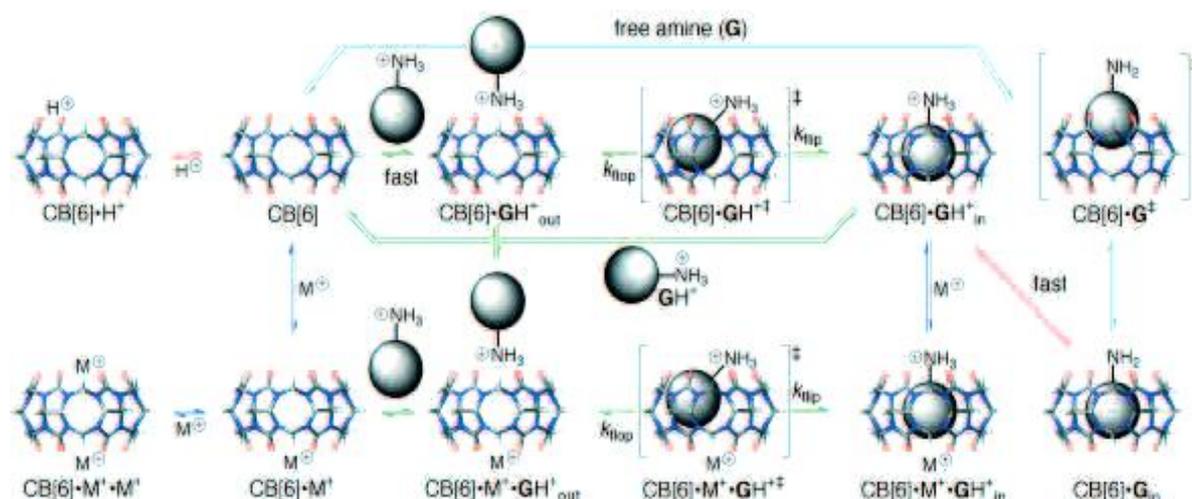


Figure I.18: Aspects mécanistiques de reconnaissance par le CB6 56a
 (flèche rouge : protonation ; flèche bleue : liaison à un cation ; flèche verte :
 liaison à un ammonium ; flèche bleue claire : liaison à une amine, M = Na⁺ ou
 autre ion)

Nau et son équipe ont récemment suggéré que l'état de transition reliant le complexe d'exclusion à celui d'inclusion peut être expliqué par un mécanisme de type "flip-flop" dans lequel les groupements alkyle de l'ion ammonium pivotent à l'intérieur de la cavité sans casser les liaisons hydrogène des groupements NH de l'ion avec les groupements carbonyle des fonctions urée du (CB6).⁶⁹

1.3.4.4. Variation du pH

La complexation du (CB6) avec la cyclohexylméthylamine en fonction du pH, de la température (25-72°C), du type et de la concentration en cations utilisés a été étudiée.^{70, 71} Les auteurs observent que non seulement la complexation peut être activée ou inhibée par des changements de pH, mais aussi que la vitesse peut être modifiée.

1.3.5. 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.

1.3.5.1. Encapsulation des principes actifs

La haute stabilité thermique, l'absence de toxicité ou de cytotoxicité⁷² et la grande affinité des cucurbituriles pour des composés organiques en font des candidats de choix pour des applications biomédicales. Des études ont récemment révélé que les cucurbituriles montrent de bons résultats en tant que "véhicules" pour la libération retardée d'anticancéreux à base de platine, d'antituberculeux,⁷³ d'anesthésiques⁷⁴ et de fongicides agricoles.⁷⁵

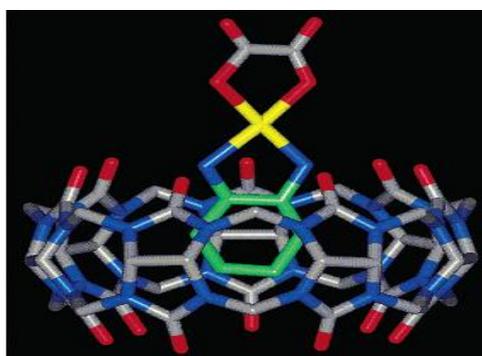
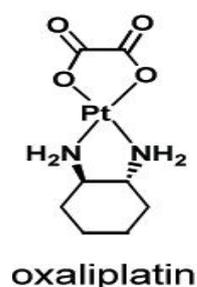


Figure. I.19. Rayon-X de la structure cristalline du complexe oxaliplatine/(CB7)

Par ailleurs, il a également été démontré qu'ils sont de bons stabilisants pour des médicaments comme la ranitidine⁷⁶ ou l'oméprazole.⁷⁷

Dans le domaine pharmaceutique, les cucurbituriles ont un avenir prometteur, comme "véhicules" de principes actifs pour des applications ciblées et non toxiques.

1.3.5.2. Molécules hôtes supramoléculaires

Les Cucurbituriles sont des molécules d'accueil efficaces dans la reconnaissance moléculaire ils ont une affinité particulièrement élevée pour les composés chargés positivement ou cationiques. Les constantes d'association élevées avec des molécules chargées positivement sont attribuées aux groupes carbonyle qui bordent chaque extrémité de la cavité et peuvent interagir avec des cations de la même façon pour former des éthers couronnes. L'affinité des cucurbituriles peut être très élevée.

1.3.5.3. Utilisation en catalyse

Un des défis de la chimie supramoléculaire consiste en la mise au point de catalyseurs. Mock et son équipe ont montré que le (CB6) était idéal pour cet objectif, en raison de la présence de ses deux portails, qui peuvent potentiellement reconnaître deux ions ammonium formant ainsi un complexe termoléculaire capable de rapprocher et d'orienter convenablement les substrats en vue d'une réaction chimique.⁷⁸

La catalyse par le (CB6) de la cycloaddition dipolaire (première réaction rapportée à se produire à l'intérieur de la cavité de (CB)).⁷⁹ Entre un azide 2 et un alcyne 3, (acétylène) une réaction classique de la chimie "click" permettant de former le noyau triazole 4, a été rapportée (figure I.20).

Les auteurs montrent qu'en présence de (CB6), la réaction est hautement sélective et sa vitesse est accélérée d'un facteur $5,5 \cdot 10^4$ par comparaison à la réaction bimoléculaire.⁸⁰⁻⁸¹

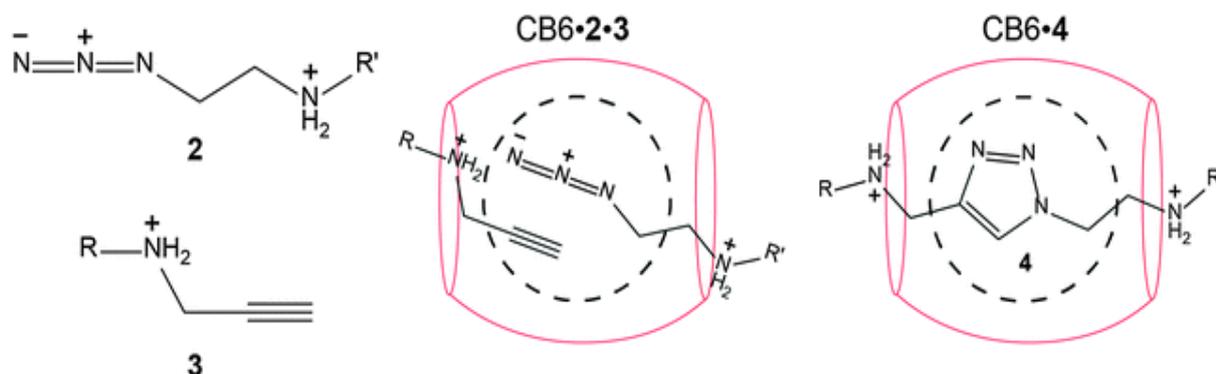


Figure I.20 : Réaction de Click azoture (2) et alcyne (3) pour former un [1, 2,3] triazole (4) catalysée par (CB6)

Cette réaction a ouvert la voie à plusieurs types de réactions catalytiques comme la photodimérisation, l'oxydation, la photolyse, la photofragmentation...etc. Les catalyseurs utilisés sont généralement (CB6), (CB7), (CB8).

1.3.5.4. Etudes d'auto-assemblages

Plusieurs équipes décrivent l'utilisation des cucurbituriles dans les processus d'autoassemblages multicomposants en solution et en phase solide. Les cucurbituriles font en effet l'objet d'un très grand nombre d'études dans ce domaine par exemple les colliers moléculaires et les Nanoréacteurs moléculaire.

➤ Colliers moléculaires

Kim et son équipe ont démontré l'utilité des cucurbituriles en tant que "perle" moléculaires dans la formation de colliers moléculaires.⁸² Citons par exemple le [4]MN58.

L'interaction du composé diammonium 56 avec le (CB6) résulte en la formation d'un pseudorotaxane. Lors de ce processus, le "linker" butanediammonium est rigidifié dans sa conformation tout trans avec les groupements pyridyle figés dans des directions opposées. Le chauffage à reflux dans l'eau de ce pseudorotaxane en présence du dérivé du platine 57 entraîne la formation du collier [4]MN 58 via la coordination des groupements pyridyle au platine (figure I.21).

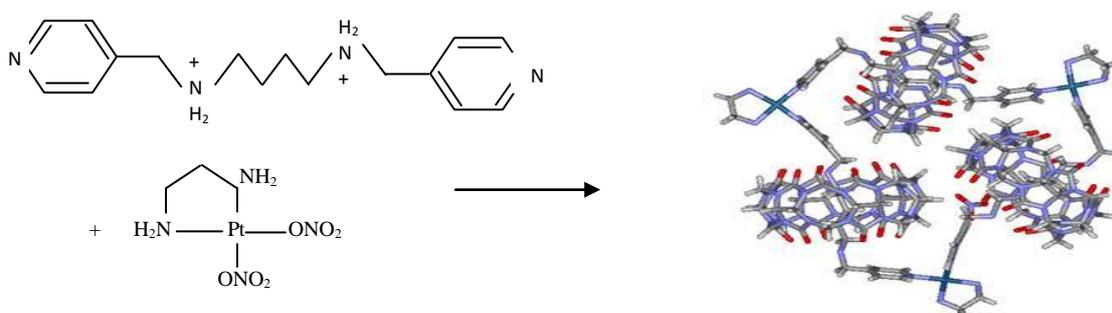
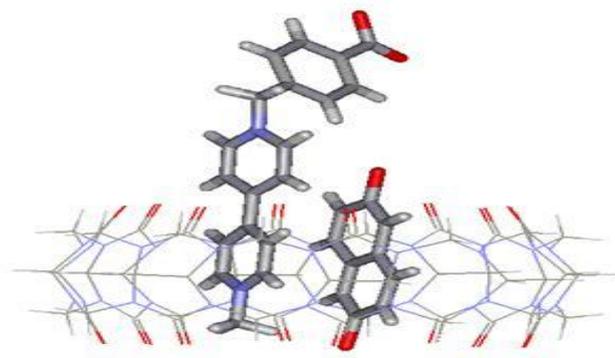


Figure I.21 : Préparation du collier moléculaire [4]MN 58

➤ Nanoréacteurs moléculaire

L'espace prévu par la cavité des (CBn) peut être exploité pour accueillir des paires moléculaires sélectionnées, comme le montre la (figure I.22).⁸³ Les molécules aromatiques introduites à proximité peuvent donc être activées soit par voie électrochimique ou photochimique pour donner des produits qui sont susceptibles de différer de ceux obtenus sans présence du macrocycle. Par conséquent, les macrocycles

de cucurbituriles peuvent être utilisés comme nanochambres ou nanoréacteurs moléculaires.



**Figure I.22 : Une paire moléculaire à l'intérieur de la cavité du disjoncteur:
Un exemple de nanoréacteur**

Dans ce qui suit, nous allons décrire l'albendazole qui va former les complexes d'inclusion avec les (CBn) de stœchiométrie (1 :1).

I.4 L'albendazole

I.4.1 .Structure de L'albendazole

Les benzimidazoles (Albendazole, Fenbendazole et Oxfendazole) présentent tous une structure bicyclique comprenant un noyau benzène associé à un hétérocycle imidazole. Un hétérocycle imidazole est composé de cinq chaînons dont 2 Azotes (figure I.23).

Les différentes molécules qui en dérivent proviennent de l'ajout sur les Carbones 2 ou 5 de divers substituants. La majorité des substitutions se réalisent sur C5 par un groupement carbamate. Les produits sont alors dénommés les benzimidazoles méthylcarbamates. Dans ce cas, R₂ est un groupement -NH-CO₂-CH₃.⁸⁴

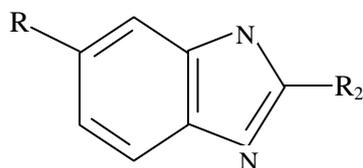


Figure I.23: Le noyau benzimidazole.

L'albendazole est : le N (propylthio-5, benzimidazolyl) 2, carbamate de méthyle ou le méthyl [5-(propylthio)-1H-benzimidazol-2-yl] carbamate (figure I.24). Il a été découvert en 1976 par Theodorides et col.⁸⁵

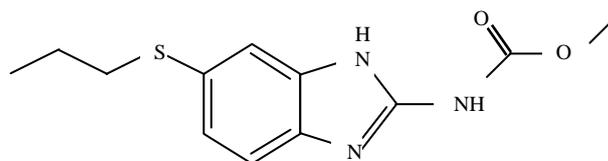


Figure I .24 : Formule chimique développée de l'albendazole

1.4.2 Propriétés de l'albendazole

1.4.2.1 Propriétés physiques

L'albendazole se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche, il est pratiquement insoluble dans l'eau, sa solubilité est de 0.2 mg/ml.

1.4.2.2 Propriétés chimiques

Le noyau possède une structure doublement aromatique, il est donc très stable. La fonction carbamate méthylcarbamates est, en revanche, facilement hydrolysable ce qui diminue sa stabilité.⁸⁶ La fonction basique la plus importante est portée par l'atome d'Azote en position 3 (pKa=7,8). L'albendazole est une base de force moyenne. Leur utilisation se fera donc sous forme de base.⁸⁴

Cette molécule a une importance non seulement en médecine vétérinaire mais aussi en médecine humaine.

1.4.2.3 Propriétés pharmaceutiques

C'est le chef de file des benzimidazolés. C'est un antihelminthique polyvalent actif contre les nématodes (vers ronds) du tube digestif, aussi bien à l'état adulte que larvaire. Il occupe une place très importante dans la thérapie des infections à cestodes systémiques, spécialement dans les cas inopérables ou disséminés de l'hydatidose. Plus récemment, ABZ a été montré pour présenter une activité anti-tumorale significative. Son application clinique en tant qu'agent anti-cancer est limitée par sa faible solubilité aqueuse (0,2 mg / ml dans l'eau à 25°C)

Du point de vu pharmacocinétique, Il est faiblement absorbé après administration orale. Sa prise au cours des repas riches en lipides améliore sa résorption et sa tolérance digestive son métabolisme est intestinal et hépatique et conduit à la formation d'un métabolite actif, le sulfoxyde ABZ, dont le pic plasmatique est atteint au bout de 2 heures. Pour des doses ingérées de 10 à 14 mg/Kg/j.

Il présente sur le plan pharmacologique de nombreux avantages. Cependant, la faible biodisponibilité de l'Albendazole diminue l'efficacité de cette drogue.

Plusieurs études ont été faites pour améliorer la solubilité et de moduler les variations pharmacocinétique de l'Albendazole. Parmi ces études La synthèse de nouveaux dérivés ou des analogues plus solubles et la formation des Complexes d'inclusion Albendazole-Cyclodextrine, ou Albendazole- cucurbituriles.^{87, 93}

Chapitre II
Les complexes d'inclusion

Chapitre II : Les complexes d'inclusion

II.1. Introduction

De part leurs structures et leurs cavités les (CBn) peuvent former des complexes d'inclusion avec un grand nombre de molécules (neutres, chargées, polaires ou apolaires).

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 » (figure II.1).

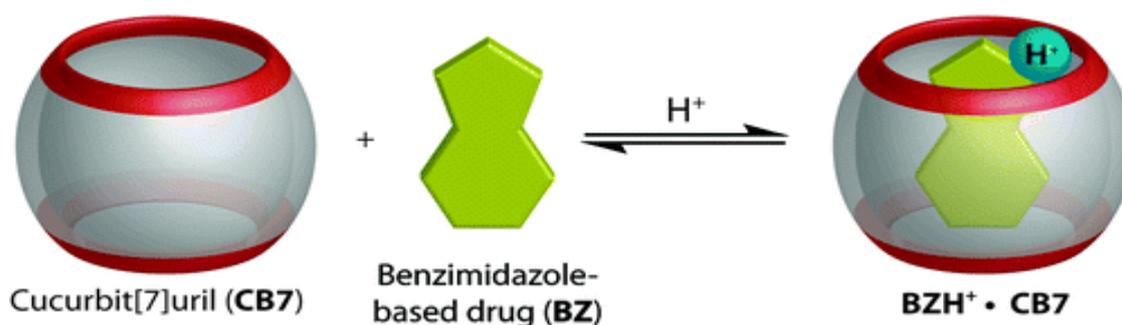


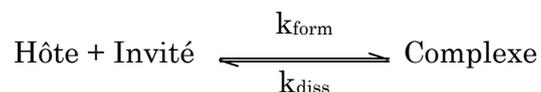
Figure II.1 : Complexe d'inclusion (CB7) /BZH⁺.

II.1.1. Conception du système hôte-invité

Les associations entre une molécule hôte et une molécule invitée sont généralement basées sur des interactions non covalentes multiples et simultanées entre plusieurs sites de ces molécules. Il est également possible que ces interactions soient en fait une combinaison d'interactions non covalentes telles que cation / anion, liaisons hydrogène ...etc.

Ainsi, dans le but d'obtenir et de favoriser la formation d'un complexe entre deux molécules, il est utile de multiplier les interactions entre les deux molécules. En effet les interactions non covalentes ont une énergie de liaison plus faible que les liaisons covalentes et une stabilisation du complexe passe donc par l'établissement d'un grand nombre d'interactions entre la molécule hôte et la molécule invitée. Ce principe de complexation multi-sites est ainsi très courant dans le monde du vivant et assure l'efficacité et le bon déroulement de nombreux phénomènes biologiques telles que dans les systèmes enzyme-substrat ou anticorps-antigène.

Par ailleurs, il est aussi important de prendre en compte la cinétique de complexation, qui devra permettre un échange rapide entre l'hôte et l'invité, et l'équilibre entre le complexe formé et les molécules libres dans le système. Ainsi l'équilibre s'établissant lors de la complexation entre les différentes espèces peut être caractérisé par la constante d'équilibre K_{comp} qui est déterminée à partir des vitesses de formation (k_{form}) et de dissociation du complexe (k_{diss}).



$$K_{\text{Comp}} = \frac{k_{\text{form}}}{k_{\text{diss}}}$$

En plus de ces différentes considérations, le solvant utilisé lors de l'étape de complexation joue un rôle extrêmement important. En effet le gain d'énergie libre lors du processus de complexation dépend fortement de la qualité du solvant qui favorise ou limite l'association et la stabilité du système hôte-invité.

Il faut alors considérer lors de la conception d'un système hôte-invité un troisième élément qui est le rôle fondamental du solvant. Ainsi un hôte spécifique qui complexe un invité complémentaire dans un certain solvant peut n'avoir aucune activité complexante dans un autre solvant. Ce concept n'a été pris en compte qu'assez récemment du fait de la métaphore « clé serrure » développée par Fisher⁹⁴ qui donnait un rôle prépondérant aux géométries complémentaires des systèmes hôte-invité dans leurs affinités thermodynamiques. Ainsi l'étude de ce type de système doit, en plus des composantes enthalpiques et entropiques dues aux interactions entre l'hôte et l'invité, tenir compte des contributions et des interactions du solvant avec le système afin de permettre une compréhension adéquate.

II.1.2. Conséquences de la complexation

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité des molécules hôtes constitue une encapsulation moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés physicochimiques modifiées. Parmi ces modifications, on peut citer :⁹⁵⁻⁹⁷

- L'amélioration de la dissolution et de la solubilité du soluté et l'augmentation de sa biodisponibilité (dans le cas de principes actifs),
- La modification de ses propriétés spectrales (déplacements chimiques en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en UV, intensité de la fluorescence, etc.),

- La modification de sa réactivité (en règle générale diminuée). Le soluté bénéficie ainsi d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse et voit sa stabilité accrue,
- La diminution de sa diffusion et de sa volatilité.

II.2 Forces impliquées dans les complexes d'inclusion

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

Les liaisons faibles ou non covalentes constituent la « boîte à outils » de la chimie supramoléculaire.⁹⁸ 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.

II.2.1. Les forces électrostatiques

II.2.1.1. Les interactions ioniques

Les interactions ioniques jouent un rôle primordial aussi bien dans les systèmes supramoléculaires synthétiques que dans de nombreux processus biologiques.⁹⁹ 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, ...). Elles sont régies par l'énergie de Coulomb.

II.2.1.2. Les interactions de Van der Waals

Les interactions entre molécules neutres se forment à partir d'interactions électrostatiques entre dipôles permanents et/ou dipôles 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 intermoléculaires : les effets de Keesom, d'induction de Debye et de dispersion de London.¹⁰⁰

➤ **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 interatomiques dans les systèmes supramoléculaires fait que les forces de London jouent un rôle important dans la détermination de leurs conformations.

II.2.2. Les liaisons hydrogène

L'origine de la liaison hydrogène est essentiellement électrostatique et de type dipôle/dipôle induit.¹⁰¹ L'énergie totale d'une liaison hydrogène est en fait décomposée en plusieurs contributions de nature différente : électrostatique, polarisation, transfert de charge, dispersion,¹⁰² 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 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.

II.2.3. Les interactions hydrophobes

Les effets hydrophobes sont également à prendre en considération.¹⁰³ 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 et peuvent être divisés en deux composantes : entropique et enthalpique.

- L'effet hydrophobe enthalpique consiste en la stabilisation des molécules d'eau qui ne solvatent plus l'hôte après la complexation avec le substrat.
- L'effet hydrophobe entropique consiste en la plus grande continuité dans la structure du solvant après complexation entre la molécule hôte et la molécule invitée.

Tableau II.1 : Principales interactions non-covalentes¹⁰⁴

Interactions	Description
Interaction ionique	Interaction de type coulombienne, entre un anion et un cation, d'énergie variant de 100 à 350 kJ.mol ⁻¹
Van der Waals	Interaction entre dipôle permanent et dipôle induit, d'énergie se situant entre 1 à 10 kJ.mol ⁻¹
π - π ^{105, 106}	Interaction entre systèmes aromatiques principalement due à des effets électrostatiques et de Van der Waals (0 à 50 kJ.mol ⁻¹)
π -cation ¹⁰⁵	Interaction essentiellement électrostatique qui stabilise couramment la face d'un système π (aromatique, alcyne...) et un cation de petite taille. Son énergie se situe entre 20 et 500 kJ.mol ⁻¹
Liaison halogène ¹⁰⁷	Interaction entre un halogène pauvre en électron et une base de Lewis, elle est proche de la liaison hydrogène en terme de géométrie et d'énergie (20 à 80 kJ.mol ⁻¹)
Liaison hydrogène	Liaison essentiellement électrostatique de type dipôle/dipôle entre un atome d'hydrogène porté par un atome fortement électronégatif et un donneur doté d'un doublet non liant. Son énergie est d'environ 60 à 250 kJ.mol ⁻¹
Effet hydrophobe	Interaction très présente dans les systèmes biologiques (cohésion de la membrane cellulaire). Elle tient à une répulsion entre les systèmes apolaires et les systèmes polaires tels que l'eau. Son énergie est comprise entre 100 et 200 J.mol ⁻¹ .

II.3.Méthodes quantiques utilisées

II.3.1 Introduction

Les travaux effectués au début du vingtième siècle par Planck, Einstein, Bohr, De Broglie, Schrödinger, et Heisenberg ont abouti à l'élaboration de la mécanique quantique.

L'application des principes de cette mécanique aux systèmes chimiques (molécules) a donné naissance à une nouvelle discipline, appelée aujourd'hui, chimie quantique.

La chimie quantique décrit la structure moléculaire comme une série de noyaux atomiques autour desquels gravitent des électrons. Elle s'appuie sur la résolution de l'équation de Schrödinger décrivant les interactions électroniques à l'intérieur d'une structure moléculaire.

L'un des principaux avantages de la mécanique quantique, par rapport aux autres techniques de modélisation moléculaire, est qu'elle ne fait appel qu'à un nombre minimal d'approximations et considère de manière explicite les électrons de la molécule étudiée. Cela permet le calcul ab-initio (c'est-à-dire à partir des fondements de la mécanique quantique) de propriétés importantes telles que les charges atomiques, la topologie et l'énergie des orbitales frontières, les populations de recouvrement interatomiques ou encore le potentiel électrostatique moléculaire.

Les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique visent à décrire le système étudié par une fonction d'onde Ψ . Celle-ci n'a pas de signification physique en tant que telle, mais son carré caractérise la probabilité de trouver un électron dans un volume donné.

II.3.2 Equation de Schrödinger

La chimie quantique repose essentiellement sur les méthodes basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger,¹⁰⁸ qui décrit le mouvement des électrons et des noyaux d'un système moléculaire. Cette équation dans le cas stationnaire indépendante du temps s'écrit :

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1)$$

Où

- \hat{H} est l'opérateur hamiltonien non relativiste du système,
- Ψ est la fonction d'onde du système,
- E est l'énergie totale du système.

L'hamiltonien exact d'un système comportant N noyaux et n électrons, s'écrit:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} = \hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{V}_{nn} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{ne} \quad (2)$$

Où

- \hat{T} : L'opérateur de l'énergie cinétique.
- \hat{V} : L'opérateur de l'énergie potentielle.
- \hat{T}_n : L'énergie cinétique des noyaux.
- \hat{V}_e : L'énergie cinétique des électrons.
- \hat{V}_{nn} : L'énergie de répulsion entre les noyaux.
- \hat{V}_{ee} : L'énergie de répulsion entre les électrons.
- \hat{V}_{ne} : L'énergie de l'attraction entre noyaux et électrons.

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{r=1}^M \frac{\Delta_A}{M_A} - \frac{\hbar^2}{2} \sum_{i=1}^N \frac{\Delta_i}{m_e} + \sum_{A=1}^M \sum_{B=1}^M \frac{Z_A Z_B e^2}{4\pi\epsilon_0 R_{AB}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{Ai}} \quad (3)$$

\hbar est la constante de Planck universelle, m_e est la masse de l'électron, e est la charge de l'électron, M_A est la masse du noyau A, r_{Ai} 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 . Δ_i est le laplacien de l' i ème électron.

L'utilisation des unités atomiques, permet de simplifier cette expression :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{r=1}^M \Delta_i - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{\Delta_A}{M_A} + \sum_{A=1}^M \sum_{B \neq A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{r_{Ai}} \quad (4)$$

L'équation permettant d'obtenir les états stationnaires du système, est ainsi donnée par:

$$\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \Delta_i \Psi_k + \sum_{A=1}^M \frac{\Delta_A \Psi_k}{2M_A} + \left(E_k - \sum_{A=1}^M \sum_{B \neq A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{r_{Ai}} \right) \Psi_k = 0 \quad (5)$$

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées par la résolution de l'équation de Schrödinger sont la géométrie moléculaire, et donc les stabilités relatives, les spectres de vibrations, les moments dipolaires et quadripolaires, les spectres électroniques et aussi des fonctions descriptives de la réactivité, telles que les charges atomiques et les fonctions de Fukui. Toutefois, la précision avec laquelle on peut espérer calculer ces quantités est très variable en fonction de la nature de ces propriétés.

On constate que l'équation de Schrödinger, basée sur cet opérateur hamiltonien, est difficilement applicable à des molécules poly atomiques; on doit donc introduire des approximations telles que l'approximation de Born-Oppenheimer, l'approximation orbitale, pour la résoudre.

II.3.3 Approximation de Born-Oppenheimer

La première approximation utilisée dans la chimie quantique est celle de Born-

Oppenheimer.¹⁰⁹ M. Born et R. Oppenheimer se sont basés sur le fait que les noyaux sont environ 1836 fois plus lourds que les électrons. Ainsi, le noyau peut être considéré comme quasiment immobile par rapport aux électrons. L'approximation B-O consiste à négliger le terme d'énergie cinétique des noyaux T_N . Ainsi les coordonnées des noyaux deviennent des paramètres de l'équation de Schrödinger. Le terme d'interaction des noyaux V_{NN} devient constant. Nous pouvons alors séparer l'hamiltonien en deux termes, l'hamiltonien électronique et un terme d'interaction électrostatique entre les noyaux :

$$H = \hat{H}_{el} + \hat{V}_{NN} \quad (6)$$

$$\text{Où : } \hat{H}_{el} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{Ne}$$

Dans cette équation, V_{Ne} perd son caractère corrélé, les fonctions électroniques et nucléaires sont découplées. H_{el} est appelé "Hamiltonien électronique". Dans cette approximation, nous devons résoudre l'équation de Schrödinger pour déterminer les "fonctions d'ondes électroniques" $\psi(\mathbf{r})$ qui ne dépendent que des électrons. Ils seront solutions de cette équation qui nous donne une description du mouvement des électrons dans un champ fixe de noyaux :

$$\hat{H}_{el}\Phi(\mathbf{r}) = E_{el}\Phi(\mathbf{r}) \quad (7)$$

L'énergie totale du système E_{syst} sera la somme de l'énergie électronique E_{el} et de la valeur propre du potentiel d'énergie électrostatique d'interaction des noyaux V_{NN} . Par la suite, nous nous placerons dans cette approximation et nous utiliserons implicitement l'hamiltonien H comme étant l'hamiltonien électronique H_{el} .

II.3.4 Approximation orbitale

L'hamiltonien électronique n'est encore solvable que pour les systèmes hydrogénoïdes, c'est-à-dire ne possédant qu'un électron. Pour résoudre des systèmes possédant n électrons, nous allons transformer l'équation de Schrödinger électronique en un système d'équations monoélectroniques en considérant un modèle de particules indépendantes.

L'approximation orbitale, introduite par Hartree en 1928,¹¹⁰ consiste à écrire la fonction d'onde pour un système polyélectronique sous forme de produit de spin-orbitales monoélectroniques supposées normalisées.

$$\Psi_e(1,2,3,\dots,n_e) = \Phi_1(1), \Phi_2(2), \Phi_3(3), \dots, \Phi_{n_e}(n_e) \quad (8)$$

Sachant que chaque spin-orbitale est le produit d'une fonction de position de l'électron Φ_i et d'une fonction de spin $\eta(s_i)$.

$$\Phi_i(n_i) = \Phi_i(r_i).\eta(s_i) \quad (9)$$

On associe à la fonction de spin η (s_i) deux formes : α pour le spin $+1/2$ et β pour le spin $-1/2$.

En 1930, Fock démontre que la méthode de Hartree ne respecte pas le principe d'antisymétrie de la fonction d'onde.¹¹¹ En effet, d'après le principe d'exclusion de Pauli, deux électrons ne peuvent pas être simultanément dans le même état quantique. Ainsi Slater propose d'écrire la fonction d'onde comme un déterminant des n spin-orbitales.
Méthodes de champ auto-cohérent : (Self consistent Field, SCF)

II.3.5 Méthodes de champ auto-cohérent (Self consistent Field, SCF)

II.3.5.1 Méthodes *ab initio*

a) Méthode Hartree Fock

La méthode de Hartree-Fock¹¹² permet une résolution approchée de l'équation de Schrödinger d'un système quantique à n électrons et N noyaux dans laquelle la fonction d'onde poly-électronique Ψ_{HF} est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater composé de spinorbitales mono-électroniques qui respecte l'antisymétrie de la fonction d'onde :

$$\Psi_{\text{HF}} = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \Phi_1(1) & \Phi_2(1) & \cdots & \Phi_n(1) \\ \Phi_1(2) & \Phi_2(2) & \cdots & \Phi_n(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \Phi_1(n) & \Phi_2(n) & \cdots & \Phi_n(n) \end{vmatrix} \quad (10)$$

Les spinorbitales $\Phi_i(i)$ sont les solutions de l'équation de Hartree-Fock :

$$\hat{F}\Phi_i(i) = \varepsilon_i \Phi_i(i) \quad (11)$$

Où \hat{F} est l'opérateur de Hartree-Fock défini pour un électron par :

$$\hat{F}(1) = \hat{T}_e(1) + \hat{V}_{\text{Ne}}(1) + \sum_i (\hat{J}_i(1) - \hat{K}_i(1)) \quad (12)$$

$\hat{J}_i(1) = \int \Phi_i^*(2) \frac{1}{|\vec{r}_2 - \vec{r}_1|} \Phi_i(2) d\vec{r}_2$ est l'opérateur coulombien et représente le potentiel moyen créé par les autres électrons.

$\hat{K}_i(1)\Phi_j(1) = \Phi_i(1) \int \Phi_i^*(2) \frac{1}{|\vec{r}_2 - \vec{r}_1|} \Phi_j(2) d\vec{r}_2$ est l'opérateur d'échange défini par son action sur une spinorbitale Φ .

L'équation (12) suggère que l'opérateur de Fock dépend explicitement de ses solutions. Cette méthode itérative est connue sous le nom de méthode du champ auto-cohérent (SCF). Toutefois, la méthode de Hartree-Fock souffre d'un inconvénient majeur:

dès lors que la répulsion électronique est moyennée, une partie de la corrélation électronique est négligée.

b) Méthodes Post-Hartree-Fock

Les méthodes post HF sont un ensemble de méthodes développées afin d'améliorer la méthode HF. Elle y ajoutant la corrélation électronique en incluant les répulsions entre e- que dans la méthode HF sont seulement moyennées.

II.3.5.2 La théorie de la fonctionnelle de la densité DFT

Au cours des trente dernières années, la Théories de la Fonctionnelle de la Densité DFT (Density Functional Theory), venant compléter les méthodes HF et Post HF, s'est révélée comme particulièrement performante. Cette approche présente plusieurs avantages qui facilitent son utilisation dans différents domaines, surtout en chimie et sciences des matériaux.

- D'abord, elle inclut dans son formalisme une grande part de la corrélation électronique.
- Elle peut être appliquée à des systèmes aussi différents que les matériaux covalents, ioniques.
- L'aspect mono-électronique permet de donner une interprétation chimique de la fonction d'onde.

Dans le cas des méthodes Hartree-Fock, il s'agissait d'exprimer l'énergie du système en fonction de la fonction d'onde Ψ , alors que dans le cas de la DFT, l'énergie sera une fonctionnelle de la densité électronique ρ du système.

II.3.5.2 .1 Objectif

L'objectif principal de la théorie de la fonctionnelle de la densité est de remplacer la fonction d'onde multiélectronique par la densité électronique en tant que quantité de base pour les calculs. Alors que la fonction d'onde multiélectronique dépend de $3N$ variables (où N est le nombre total de particules du système), la densité est seulement fonction de trois variables ; il s'agit donc d'une quantité plus facile à traiter tant mathématiquement que conceptuellement.

Le principe de la DFT consiste en une reformulation du problème quantique à N corps en un problème monocorps (ou, à la rigueur, bi-corps si l'on considère les problèmes de spin) avec pour paramètre la densité électronique. L'idée centrale de la DFT est que la seule densité électronique de l'état fondamental du système détermine entièrement les valeurs moyennes des observables, comme l'énergie.¹¹³

La DFT trouve ses origines dans le modèle développé par Llewellyn Thomas et Enrico Fermi à la fin des années 1920. Néanmoins il faudra attendre le milieu des années 1960 et les contributions de Pierre Hohenberg, Walter Kohn et Lu Sham pour que soit établi le formalisme théorique sur lequel repose la méthode actuelle.¹¹⁴

II.3.5.2 Approximations en DFT

a. Approximation locale de la densité (LDA)

La fonctionnelle d'échange-corrélation est une grandeur physique dépendante de plusieurs paramètres comme la densité électronique, l'énergie cinétique, etc.

Afin d'obtenir une bonne approximation de cette fonction, elle doit reproduire au mieux les caractéristiques physiques du trou d'échange-corrélation. Elle se base sur les propriétés d'un gaz homogène d'électrons ; la densité électronique et la fonction d'onde sont considérées localement comme constantes.

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. L'énergie de corrélation d'un gaz uniforme d'électrons n'est pas déterminée exactement. Cependant, certaines expressions approchées permettent de décrire les densités électroniques faibles ou élevées. Cette approximation considérée localement permet de décrire correctement les systèmes ayant une densité électronique variant faiblement dans l'espace.¹¹⁵

b. L'approximation du gradient généralisé (GGA)

Ainsi une amélioration peut donc être apportée sur ce point en utilisant des corrections qui prennent en compte les variations locales de la densité (gradient). Ces approximations sont définies comme semi-locales et sont regroupées sous le nom de GGA (Generalized Gradient Approximation). Les variations semi-locales impliquent à la fois l'échange et la corrélation.

Ces fonctionnelles améliorent dans de nombreux cas les résultats structuraux et énergétiques. Les plus utilisées sont celles proposées par Perdew (P86),¹¹⁶ Becke (B88),¹¹⁷ Perdew et Wang (PW86 et PW91)¹¹⁸ et par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) sous sa forme initiale¹¹⁹ ainsi que sous sa forme modifiée. La fonctionnelle d'échange corrélation reste la seule approximation liée à la DFT, même si sa qualité s'améliore constamment avec par exemple l'apparition de fonctionnelles non locales.¹²⁰ Mais d'autres approximations sont nécessaires pour l'étude de nos systèmes.

c. Fonctionnelles hybrides pour le calcul moléculaire

Les fonctionnelles hybrides, quant à elles, reprennent l'énergie d'échange calculée par méthode HF qui peut être calculée de façon exacte contrairement aux fonctionnelles approximatives d'échange disponible en DFT. Elles reprennent également une partie des énergies d'échange et de corrélation de fonctionnelles LDA et GGA, le tout pondéré par des coefficients bien déterminés.

II.3.5.3. La fonctionnelle B3LYP

La fonctionnelle B3LYP est comptée parmi les fonctionnelles hybrides les plus utilisées pour l'étude de systèmes moléculaires.

II.3.5.4. 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).¹²¹ 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 :¹²² 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 gaussienne 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 coeur ; (ii) deux fonctions de base approchées respectivement par 3 et 1 gaussiennes pour décrire les électrons de valence. Voici un exemple

- La base 6-31G(+)

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 minérale 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.3.5.5. Méthode d'analyse de la fonction d'onde

Après la résolution de l'équation de Schrödinger, il faut donner un sens chimique à ces résultats. Il existe plusieurs méthodes pour relier la fonction d'onde et l'énergie, par exemple, la notion de distribution de charge moléculaire ou encore à différents termes d'interaction énergétiques entre fragments d'une même molécule. Nous allons présenter quelques méthodes d'analyse de la fonction d'onde dans ce qui suit.

II.3.5.5.1. 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 antiliante). Si n_A et n_B sont les nombres des OM de A et B, le calcul des OM revient alors à traiter $n_A n_B$ problème à deux orbitales.

Une première simplification peut être faite en remarquant qu'une interaction à 2 électrons est stabilisante et une interaction à 4 électrons est déstabilisante.

Fukui (prix Nobel 1981) a alors introduit en 1952 une approximation¹²³ puisque plus les orbitales sont proches, plus leur interaction est forte, on ne considèrera que les interactions correspondantes aux deux paires d'OM occupées/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.2).

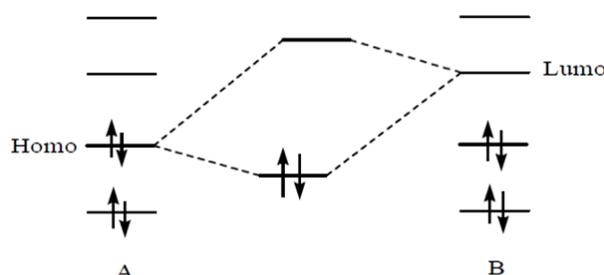


Figure II.2 : Approximation des orbitales frontières HOMO-LUMO

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

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

II.3.5.5.2. Descripteurs globaux de réactivité dérivant de la DFT

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) 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)

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

$$\mu = \frac{1}{2}[\text{PI} + \text{AE}] = \frac{1}{2}[E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}] = -\chi \quad (13)$$

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.

$$\eta = \frac{1}{2}[E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}] \quad (14)$$

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. 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 :

$$s = \frac{1}{\eta} \quad (15)$$

Des études expérimentales menées en 1998, ont conduit à penser que l'indice d'électrophilicité (ω) pouvait être un bon descripteur de la réactivité d'une molécule. L'électrophilicité (équation 16) 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.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (16)$$

II.3.5.5.3. Analyse NBO (Natural bond orbital)

Dans l'analyse NBO, les interactions donneur–accepteur (liant–antiliant) sont prises en considération en examinant les interactions possibles entre les NBOs occupés (donneurs) type de Lewis et les NBOs inoccupés (accepteurs) non-Lewis et l'estimation

de leurs énergies par la théorie de la perturbation de deuxième ordre. Pour chaque NBO (i) donneur et NBO (j) accepteur, l'énergie de stabilisation E liée à la délocalisation de i vers j , est explicitement estimée par l'équation suivante :¹²⁴

$$E(2) = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{E_i - E_j} \quad (17)$$

Où : q_i est l'occupation de l'orbitale donneur, $F(i,j)$ est l'opérateur de Fock et e_i, e_j sont les énergies des orbitales NBOs.

II.3.5.5.4. 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 .

$$\text{Sa formulation mathématique est donc : } q_i = Z_i \left[\sum_{\mu \in i} (\text{DS})_{\mu\mu} + \frac{1}{2} \sum_{\nu \neq \mu} (\text{DS})_{\mu\nu} \right] \quad (18)$$

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.¹²⁵ 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.¹²⁶ 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).¹²⁷

II.3.5.6. 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 London¹²⁸ dans le cadre de la théorie des susceptibilités magnétiques. Un peu plus tard, Pople^{129, 130} en fit usage pour le calcul des déplacements chimiques de RMN. Les premiers calculs magnétiques de type 'ab initio' ont été menés par Hameka¹³¹ pour la molécule d'Hydrogène, puis par Zeroka et Hameka¹³² 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.¹³³ La même année, Pople¹³⁴ suggéra l'appellation 'gauge-dependant atomic orbital'.

II.3.5.7 Effets de la solvation

Les méthodes expérimentales permettant d'étudier l'hydratation sont actuellement de plus en plus précises. Cependant, elles posent des difficultés d'interprétation, et elles ne permettent le plus souvent que d'obtenir des informations partielles sur l'hydratation des molécules biologiques. Il est donc nécessaire d'envisager des méthodes théoriques permettant d'étudier de façon plus exhaustive les processus de solvation et de confirmer et compléter les résultats issus des méthodes expérimentales.¹³⁵

Les méthodes théoriques, telles que la modélisation moléculaire permettent aujourd'hui de préciser au niveau atomique et de mieux rationaliser la relation structure/fonction des systèmes biologiques complexes dont les études expérimentales ne sont pas toujours simples à mettre en œuvre, ni évidentes à interpréter. L'eau joue un rôle très important dans la structure des édifices biomoléculaires et il apparaît donc essentiel de bien représenter le solvant autour des solutés dans les études de modélisation moléculaire.

Deux grandes stratégies se distinguent pour représenter le solvant en modélisation, les méthodes explicites, qui représentent le solvant de façon microscopique, et les méthodes implicites, qui représentent les effets du solvant de façon macroscopique.¹³⁶

II.3.5.7.1 Solvation implicite (continuum solvation)

Cette méthode est souvent utilisée pour estimer l'énergie libre du soluté - solvant et des interactions dans les processus chimiques structurales, comme le pliage ou les transitions de conformation des protéines, ADN, ARN, et polysaccharides, association de macromolécules biologiques avec des ligands, ou du transport des médicaments à travers des membranes biologiques.¹³⁷

Le modèle solvation implicite est justifiée dans des liquides, où le potentiel de force moyenne peut être appliqué pour rapprocher le comportement moyenné de beaucoup de molécules dissolvantes fortement dynamiques. Cependant, on peut aussi considérer les intérieurs de membranes biologiques ou des protéines comme des médias avec solvation spécifique ou des propriétés diélectriques. Ces médias sont continus,

mais non nécessairement uniforme, puisque leurs propriétés peuvent être décrites par des fonctions analytiques différentes, comme "des profils de polarité" de double couche de lipide.¹³⁸

Le modèle de type "continuum" implique toute sorte 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.

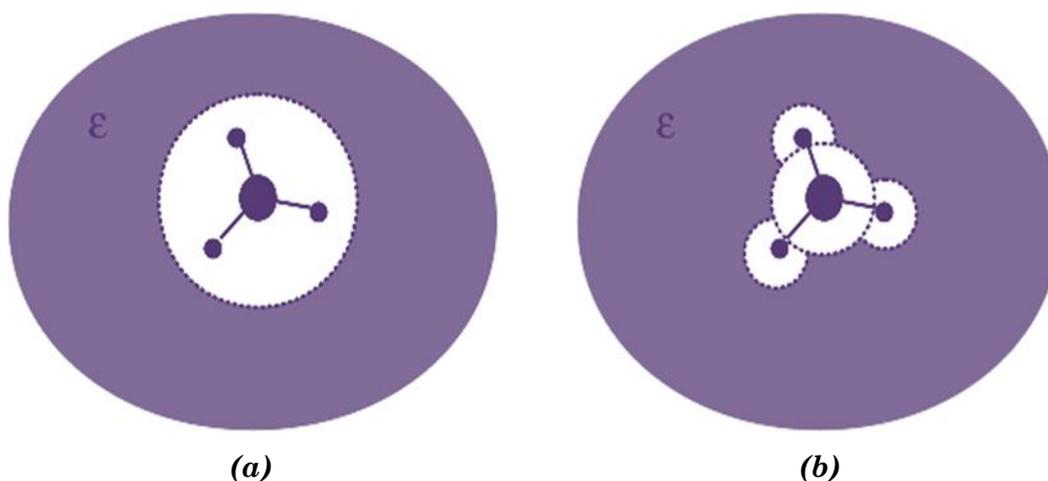


Figure II.3 : Représentation des formes de cavité (a) la molécule est placée dans une sphère (b) la cavité est décrite par un ensemble de sphères atomiques imbriquées les unes dans les autres.

Le modèle de solvant selon Onsager est implémenté en standard dans les programmes comme *Gaussian* en utilisant les particularités suivantes :

- Utilisation d'une cavité sphérique,
- Le potentiel électrostatique du soluté est représenté par sa charge (dans le cas d'un ion) ou par son moment dipolaire.

D'autres méthodes ont été développées avec des cavités sphériques plus proches de la réalité (une surface découpée en mosaïque constituée de petits polygones à courbure sphérique) (figure II.4). Ainsi, L'interaction électrostatique entre le soluté et le solvant est dans ce cas décrite par un ensemble de charges ponctuelles, placées au centre de chaque petit élément de surface. Ce modèle permet une description plus précise de la

cavité en ce qui concerne l'énergie résultant de l'interaction électrostatique entre le soluté et le milieu environnant.

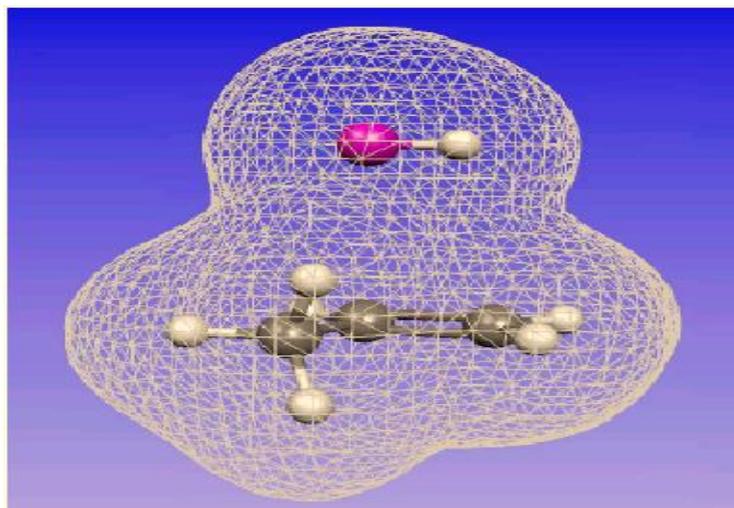


Figure II.4 : Représentation de la formes de cavité par une surface divisée en petits éléments = mosaïque de polygones (tessera=tuile).

Parmi ces méthodes il y a :

- la méthode PCM "Polarizable Continuum Model",¹⁴⁰⁻¹⁴²
- la méthode COSMO-PCM (CPCM) basée sur l'implémentation du *Conductor like Screening Model (COSMO)*.^{139,140} Dans le modèle COSMO, des charges de polarisation apparaissent aussi à la surface de la cavité. Mais, celles-ci sont définies de manière à annuler sur la surface le potentiel électrostatique total. C'est cette condition limite qui fait l'originalité et la simplicité de ce modèle.
- les méthodes hybrides prennent en compte l'aspect moléculaire du solvant tout en restant implicites, et d'autre part les méthodes reposant sur la théorie de la densité fonctionnelle des liquides, qui prennent en compte les variations de la densité du solvant.¹⁴³

Ces modèles ont cependant de nombreuses limitations ; l'une des plus importantes est 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 afin d'améliorer les énergies et les géométries des espèces chimiques intervenant dans les mécanismes réactionnels.^{144,}

II.3.5.7.2 Solvatation explicite

Traiter le solvant de manière explicite, c'est-à-dire ajouter les molécules de solvant au système étudié, est très certainement la manière la plus rigoureuse d'appréhender le comportement d'une molécule. Cependant le coût calculatoire est extrêmement important puisqu'il faut tenir compte dans le calcul de la fonction d'énergie potentielle, non seulement des termes qui concernent le soluté, mais aussi de ceux qui concernent le solvant, entraînant ainsi des temps de calcul autrement plus longs que ceux résultant d'un simple traitement implicite du solvant. De plus, il est nécessaire d'avoir les paramètres physico-chimiques de la molécule de solvant calculés spécifiquement pour le champ de forces que l'on a utilisé.¹⁴⁵

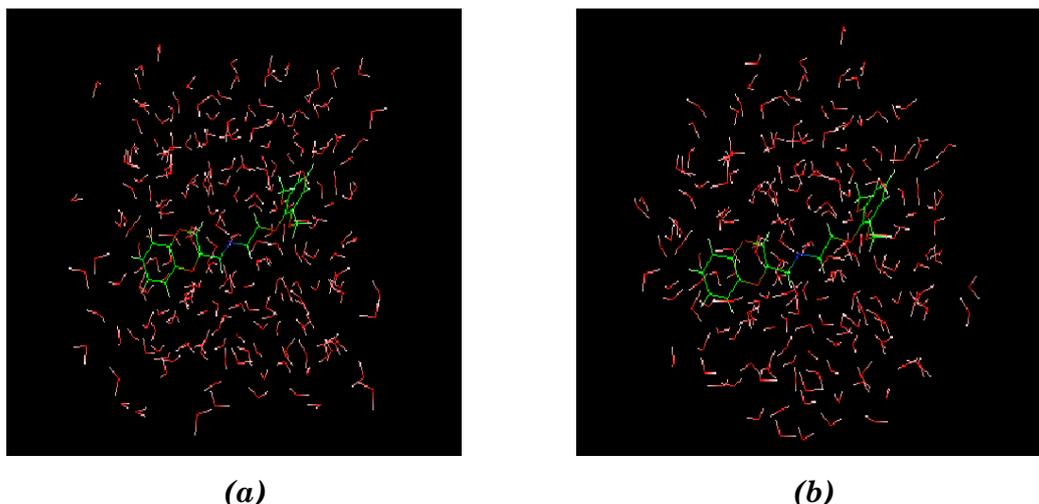
Pour étudier une molécule en solvant explicite, il est nécessaire de la solvater, c'est-à-dire de la plonger entièrement dans une "boite de solvant". Cette boite de solvant, quelle que soit sa forme (cubique, parallélépipédique ou octaédrique tronquée) (figure II.4) doit avoir une densité très proche de la valeur expérimentale du solvant. Pour cela, il est nécessaire que le nombre de molécules N de solvant soit calculé précisément

suivant le volume désire de la boite de solvant :
$$N = \frac{N_0 \cdot d \cdot V}{M}$$

Avec N_0 : nombre d'Avogadro, d : densité du solvant, V : volume de la boite de solvant et M : masse molaire du solvant.

Par exemple, dans le cas d'une boite d'eau cubique de 50 (Å) d'arête, le nombre de molécules d'eau nécessaires pour avoir une densité d'eau = 1.0 (conditions standard) est :

$$N = \frac{6,02 \cdot 10^{23} \times 1,0 \times (50 \cdot 10^{-9})^3}{18 \cdot 10^{-3}} \approx 4181 \text{ molécules d'eau}$$



**Figure II.5 : Création des boites de solvant : (a) boite d'eau de 20 Å de côté
(b) Sphère d'eau de rayon 10 Å**

Deuxième Partie

Chapitre III
Calculs, Résultats et Discussions

III.1 Introduction

Dans cette optique, nous nous sommes inspirés d'une étude expérimentale réalisée par Na'il Saleh et ses collaborateurs¹⁴⁶ qui porte sur la préparation et la caractérisation du complexe d'inclusion de l'ABZ/(CB7) dans une solution aqueuse. D'après cette étude basée sur les techniques spectrales de RMN ¹H et FT-IR les auteurs ont confirmé la formation d'un complexe d'inclusion avec une stœchiométrie 1:1, où l'albendazole était partiellement encapsulé dans la cavité du (CB7).

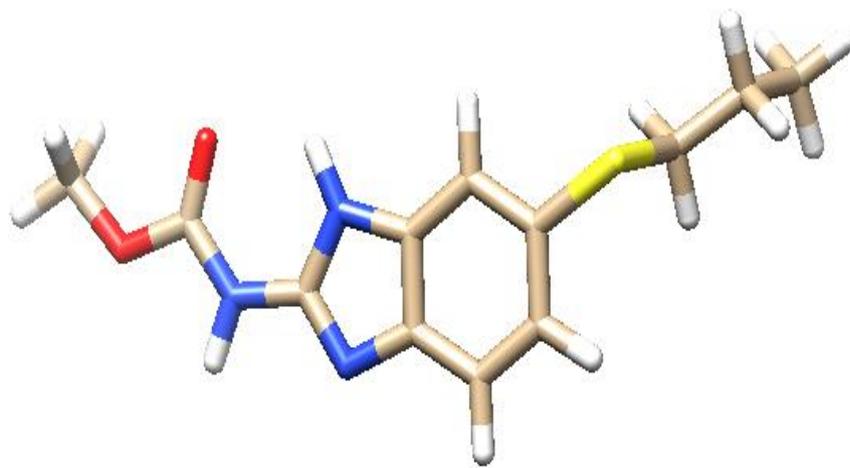
Cependant, leurs résultats ne peuvent pas expliquer clairement la nature des liaisons intermoléculaires impliquées dans la formation de ce complexe.

Ainsi, en complément de ces résultats, vient notre contribution qui est une étude théorique basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité pour suggérer une structure définitive des complexes d'inclusions formés de ABZ/(CB7), et ABZ/(CB8) et expliquer clairement la nature des interactions intermoléculaires impliquées dans la formation de ces derniers.

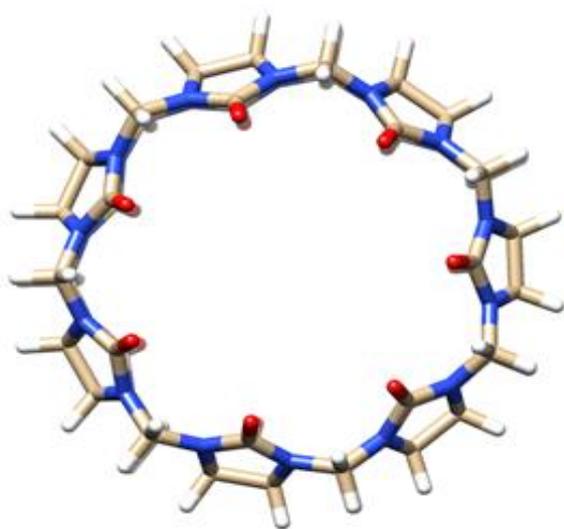
III.2 Modélisation des complexes ABZ/CBn

La modélisation d'un complexe d'inclusion passe par plusieurs étapes ; construction des molécules qui le forme, optimisation des géométries et recherche de la structure du complexe le plus stable et enfin l'analyse des résultats.

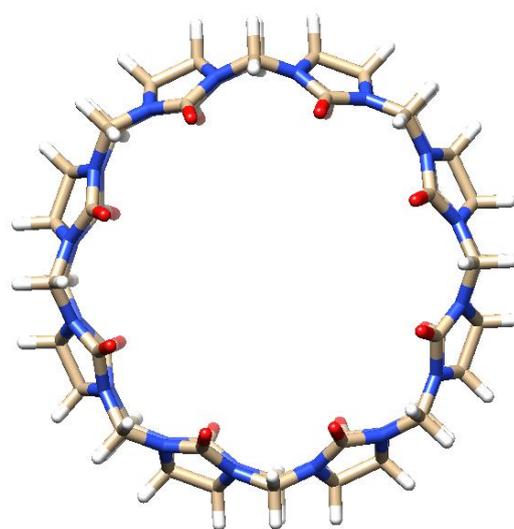
La structure initiale de l'ABZ (Figure III.1.a) et des (CBn) (Figure .III.1.b et 1.c) ont été construites par le module de construction implémenté dans le logiciel Hyperchem 7.5 (package de modélisation moléculaire),¹⁴⁷ le programme assigne des données standards à la structure dessinée (angles, longueur,...) et la transforme en une molécule à trois dimensions.



(a)



(b)



(c)

Figure.III.1. Les structures géométriques initiales de l'ABZ (a), (CB7) (b) et (CB8) (c) Selon¹⁴⁸.

III.3. Recherche conformationnelle

Comme l'ABZ présente une chaîne latérale et possède plusieurs angles de torsion, donc sa structure possède plusieurs conformations stables pour cela, il nous a paru évident de trouver la structure la plus stable (minimum global) parmi ses conformations pour construire le complexe d'inclusion.

La détermination du minimum global consiste en la réalisation d'une recherche conformationnelle, qui se base sur le calcul de l'énergie de l'ABZ en fonction de l'angle de torsion. Six angles de torsions sélectionnés dans l'ABZ : θ_1 (C8-N10-C11-O12), θ_2 (C8-N10-C11-O13), θ_3 (N10-C11-O13-C14), θ_4 (O12-C11-O13-C14), θ_5 (C3-S16-C17-C18) et θ_6 (S16-C17-C18-C19).

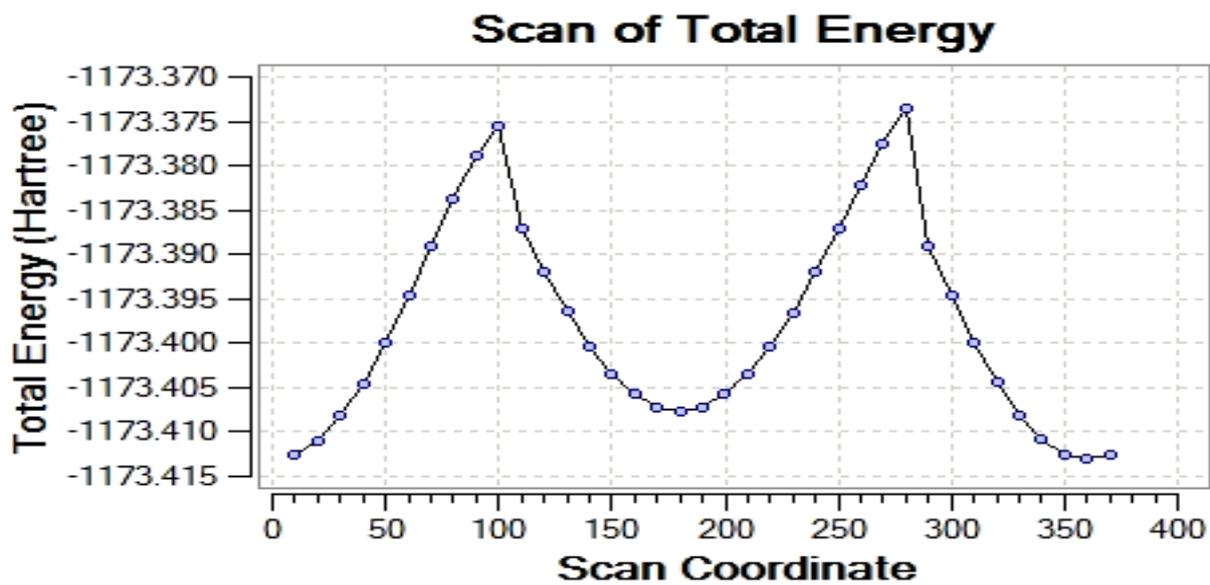
Pour notre molécule ABZ, son énergie a été calculée pour chaque angle de torsion qui a été varié de 0° à 360° par un pas de 30° .

Les calculs de la mécanique quantique ont été réalisés avec la théorie de la fonctionnelle de la densité incorporant trois paramètres de Beck¹⁴⁹ couplé avec la corrélation fonctionnelle Lee, Yang, et Parr (B3LYP)¹⁵⁰ avec la base 6-31G(d) ont été utilisées pour optimiser les géométries et calculer les différentes propriétés.

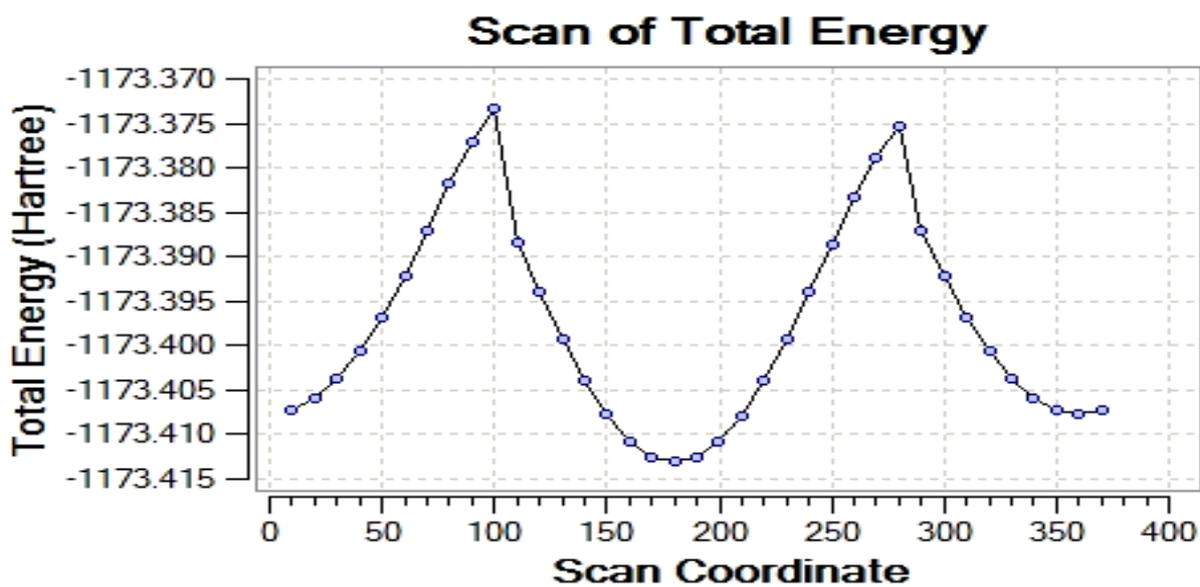
- **B3LYP** : représente la fonctionnelle hybridé la plus populaire de la chimie computationnelle.
- **Base 6-31G(d)** : La base 6-31G est constituée de deux familles de fonctions :(i) une fonction de base approchée par 6 gaussiennes pour décrire les électrons de cœur ; (ii) deux fonctions de base approchées respectivement par 3 et 1 gaussiennes pour décrire les électrons de valence.
- **(d)** : indique que des fonctions de polarisation y sont ajoutées

Le conformère avec la plus basse énergie a été obtenu à 180° pour l'angle dièdre θ_2 (C8-N10-C11-O13) (figure .III. 3. b). Ensuite, cette structure a été utilisée comme la structure de départ pour créer des complexes d'inclusion avec les (CBn), qui sont eux aussi optimisés par la même méthode quantique (*DFT (B3LYP/6-31G (d))*).

Les résultats de la recherche conformationnelle de l'ABZ obtenus et des structures de (CB7) et de (CB8) optimisées sont récapitulés ci-dessous.



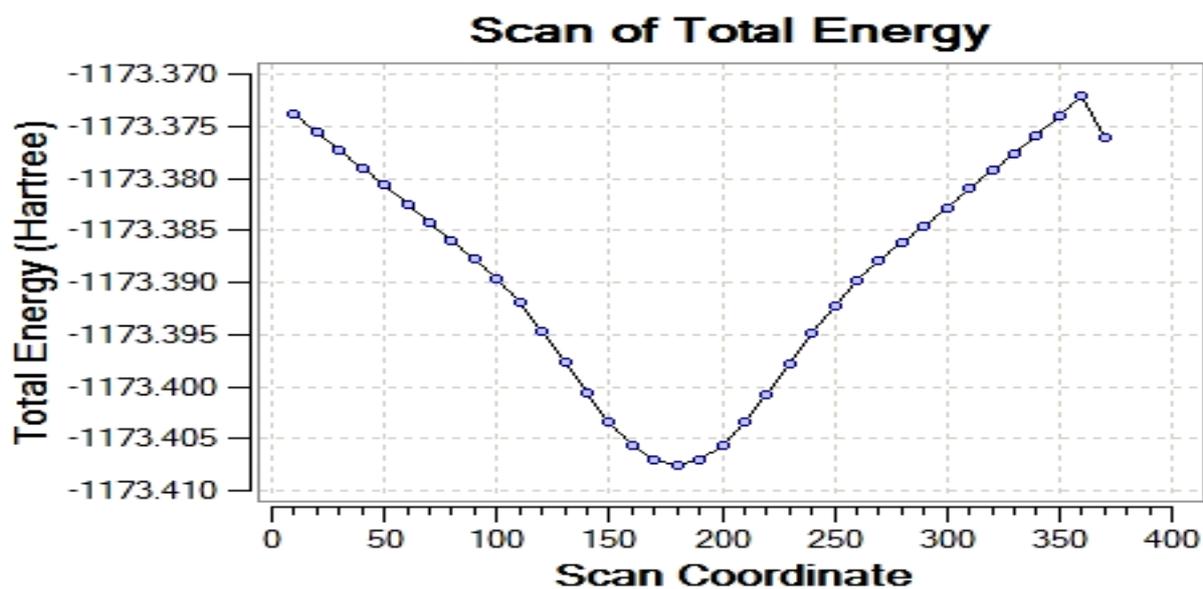
(a)



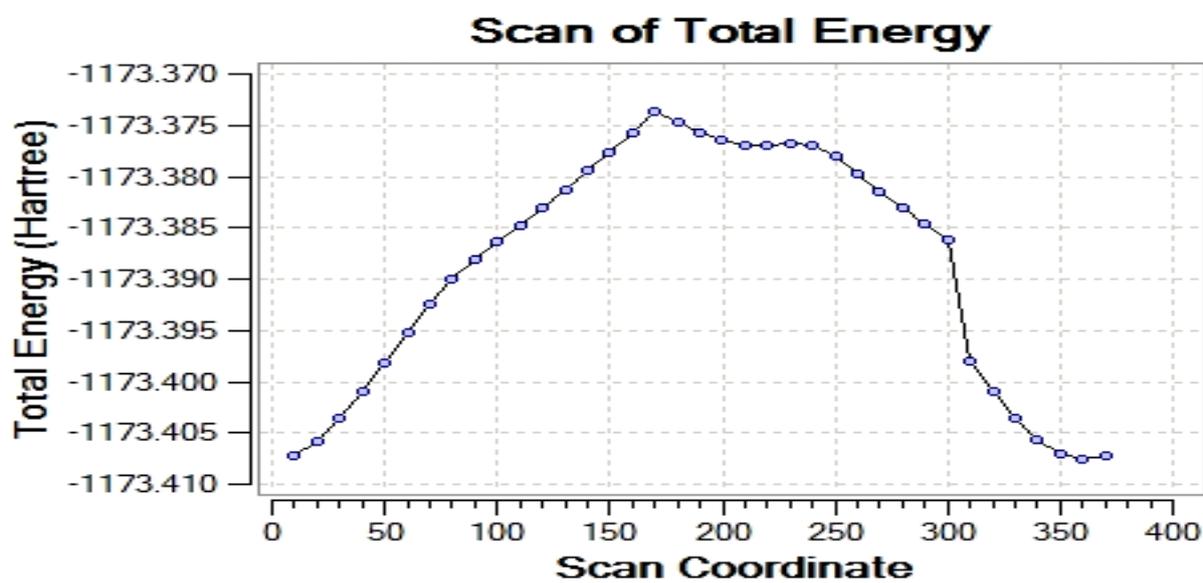
(b)

Figure III. 2. Variation de l'énergie potentielle en fonction de l'angle de torsion

(a) θ_1 (C8-N10-C11-O12) (b) θ_2 (C8-N10-C11-O13)

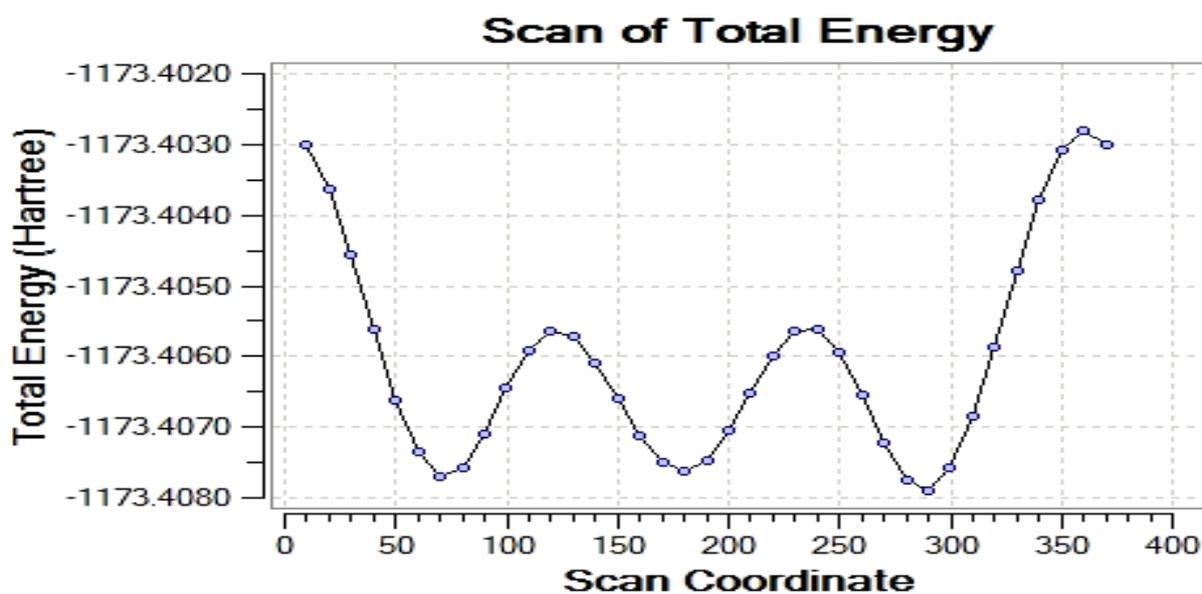


(c)

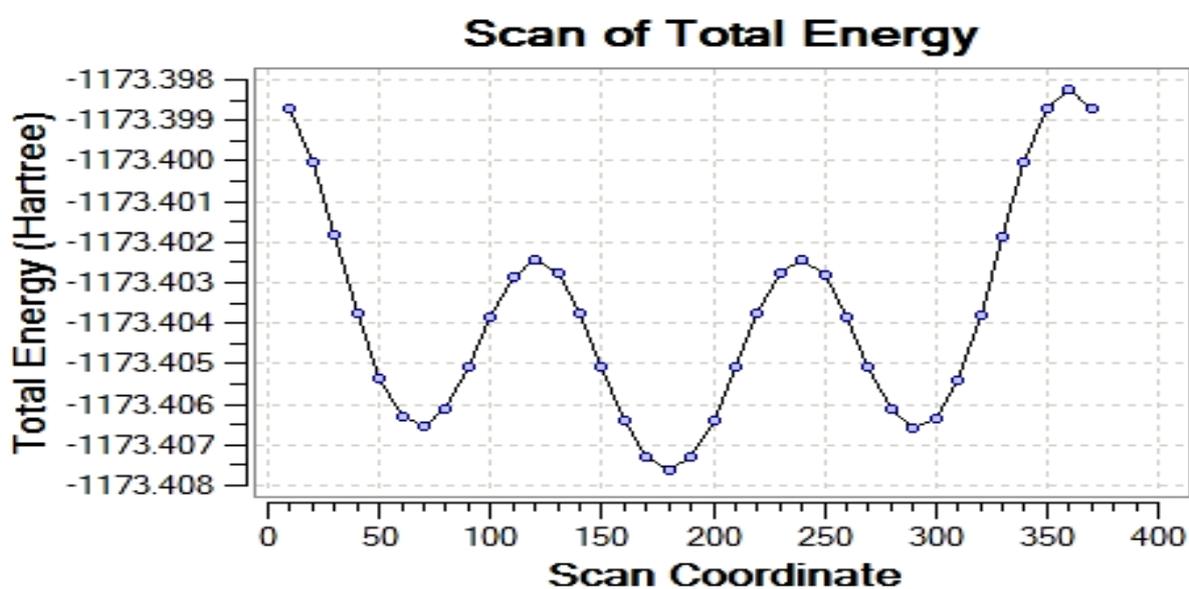


(d)

*Figure III. 3. Variation de l'énergie potentielle en fonction de l'angle de torsion
(c) θ_3 (N10-C11-O13-C14) (d) θ_4 (O12-C11-O13-C14)*

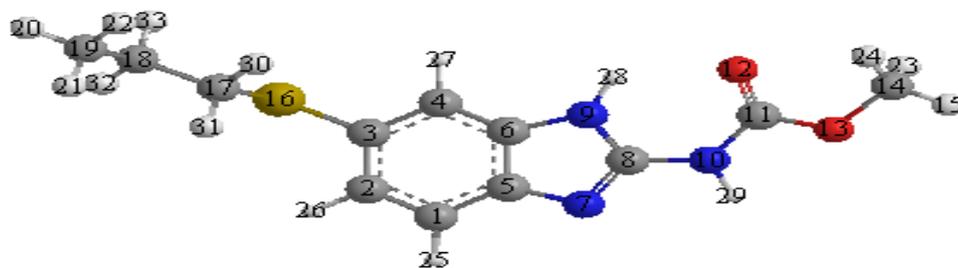


(e)

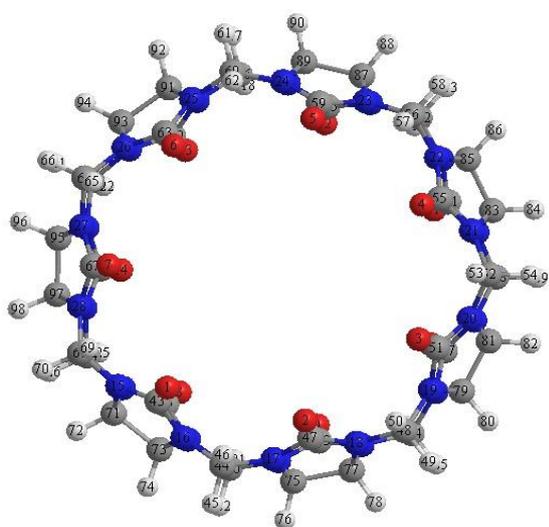


(f)

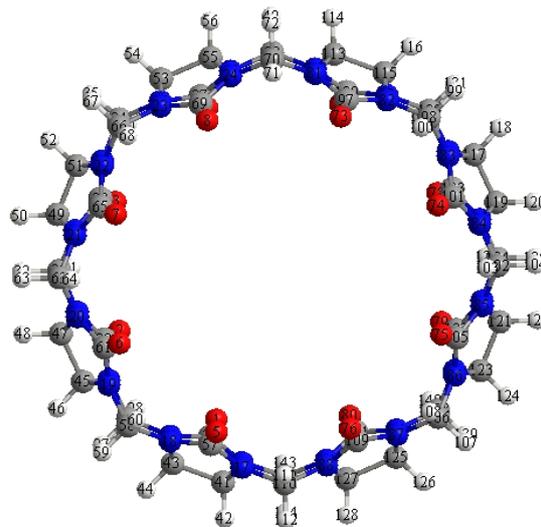
Figure III. 4. Variation de l'énergie potentielle en fonction de l'angle de torsion
 (e) θ_5 (C3-S16-C17-C18) (f) θ_6 (S16-C17-C18-C19)



(a)



(b)



(c)

Figure III.5. Les structures géométriques de l'ABZ (a), (CB7) (b) et (CB8) (c) optimisées par DFT (B3LYP/6-31G (d)) et numérotées.

III.4 Procédure de l'inclusion

Dans le but de déterminer la structure, les propriétés électroniques ainsi que les différentes interactions responsables de la formation des complexes ABZ/(CBn) nous avons réalisé une série des calculs pour étudier ces complexes. Les différentes interactions établies entre l'albendazole et les (CBn) ont été identifiées en calculant les énergies de déformation des deux molécules hôte et invitée, liaisons hydrogènes, interactions de VDW, transfert de charges. ... etc. Qui sont identifiées par : un calcul des paramètres géométriques avant et après complexation, calcul des charges atomiques, calcul de l'énergie des orbitales frontières HOMO, et LUMO et l'analyse NBO.

Le complexe étudié est de stœchiométrie (1:1) c'est à dire une molécule de l'ABZ (minimum global) et une molécule optimisée de (CB7) et de (CB8).

La procédure suivie pour construire le complexe d'inclusion consiste à choisir des modes d'introduction de la molécule invitée à l'intérieure de la cavité des (CBn). Divers facteurs contribuent au choix du mode d'introduction, on peut citer : la symétrie de la molécule invitée, sa taille, la présence des cycles hydrophobes, groupements polaires et surtout l'intuition du chimiste.

Nous avons donc choisi deux orientations de pénétration de la molécule invitée. La pénétration de l'ABZ dans la cavité des (CBn) a été réalisée selon deux modèles. Le modèle dans lequel l'ABZ pénètre dans la cavité des (CBn) par le groupe carbamate est appelé le complexe « C1 et C'1 », l'autre modèle dans lequel l'ABZ entre dans la cavité des (CBn) par le groupe thiol propyl est appelé complexe « C2 et C'2 » respectivement pour le (CB7) et le (CB8) (figure III. 6).

Le centre de masse de l'ABZ est placée au centre référentiel xyz, de tel sorte que le centre de la cavité des (CBn) soit situé à l'origine du référentiel, O (0, 0,0). Après génération des deux modèles des complexes, ils ont optimisés par la méthode B3LYP/6-31G(d).

On note que tous les calculs sont réalisés par le logiciel Gaussian 09.¹⁵¹ et la visualisation et le traitement des résultats sont réalisés par Gauss View.¹⁵²

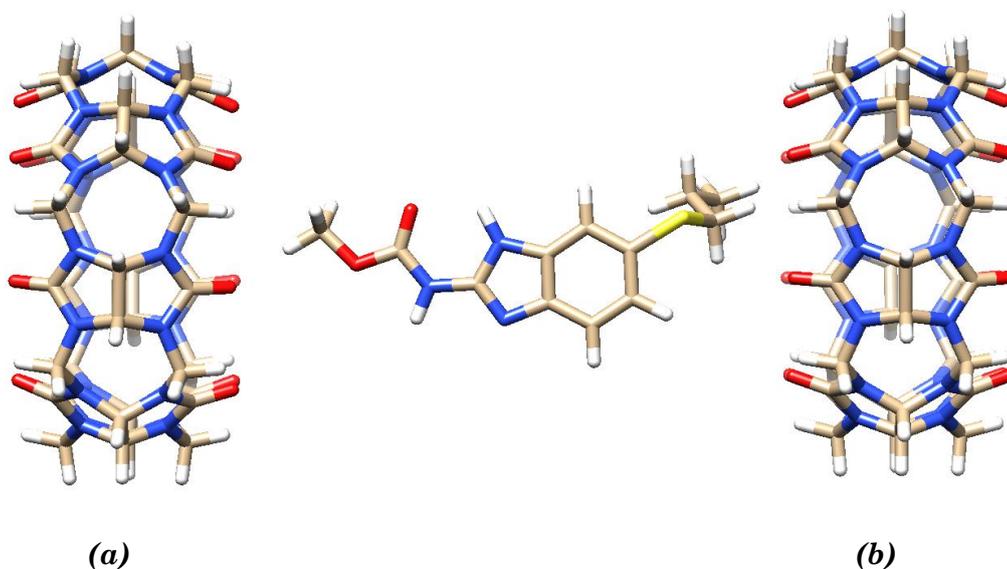


Figure.III.6. Les deux orientations de l'ABZ (a) et (b) respectivement pour les Complexes C1 et C2.

Pour les calculs DFT, aucune contrainte n'a été imposée à l'ensemble du système, en particulier aucun paramètre n'a été fixé. Donc, la molécule de l'ABZ était libre de se déplacer dans la cavité des (CBn) pendant tout le processus de l'optimisation. Par conséquent, des changements de conformation des molécules hôte et invitée ont été explicitement autorisés.

Il est important de connaître l'effet des molécules d'eau sur la stabilité des complexes ABZ / (CBn), donc les géométries obtenues par le calcul DFT des complexes ont été optimisées dans l'eau. Nous avons représenté le solvant implicitement par calcul le modèle polarisée de continuum (CPCM).¹⁵³ Le Calcul B3LYP avec la base 6-31G est généralement conforme aux résultats expérimentaux et fournit des données précieuses pour compléter le travail expérimental et augmenter également notre confiance dans les résultats de calcul.

Après cela, les interactions entre l'hôte et l'invité ont été identifiées par une analyse NBO.

Enfin, les calculs de RMN ¹H ont été effectués pour quantifier les déplacements chimiques des protons dans les complexes d'inclusion.

III.5 Résultats et discussions

III.5.1 Complexation

Après optimisation des complexes ABZ/(CBn) dans les deux modèles C1, C'1 et C2, C'2, les différents termes énergétiques sont calculés et récapitulés dans les deux (tableaux III.1) (dans la phase gazeuse) et 2 (dans l'eau).

Les différents termes énergétiques récapitulés dans le (tableau III.1), définissent la stabilité des complexes d'inclusions ABZ/(CBn). L'énergie de complexation ΔE qui est définie par la différence entre l'énergie des complexes (C1 et C2) et (C'1 eC'2) et les énergies des deux molécules ABZ et (CBn) libres.

Nous rappelons que l'énergie de complexation est obtenue à partir de l'équation suivante :

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

Où :

$E_{\text{hôte}}$: Représente l'énergie des (CBn) avant complexation

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

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

L'énergie de déformation est obtenue à partir de l'équation suivante :

$$E(\text{composant})_{\text{Déformation}} = E(\text{composant})_{\text{Opt}}^{\text{Sp}} - E(\text{composant})_{\text{Opt}} \quad (2)$$

Où :

$E(\text{composant})_{\text{Opt}}^{\text{Sp}}$, $E(\text{composant})_{\text{Opt}}$ Sont : l'énergie sigle point (point fixe) du complexe pris à partir du complexe optimisé et l'énergie du composant libre respectivement.

Les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO contribuent fortement à la formation du complexe. L'écart Δ (HOMO- LUMO) mesure l'énergie d'excitation d'une molécule c'est-à-dire l'énergie qu'il faut fournir pour faire passer un électron d'un état fondamental à un état excité, quand Δ (HOMO- LUMO) augmente la molécule résiste à l'excitation et on dit qu'elle est stable.

Le (tableau III.1) récapitule les différentes composantes énergétiques des complexes étudiés **dans la phase gazeuse**. Les énergies de complexation, les énergies de déformations ainsi que l'écart énergétique entre les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO qui sont des mesures directes de la stabilité des complexes ABZ/CBn,

les descripteurs globaux et les moments dipolaires. D'après le tableau ci-dessous, les constatations suivantes peuvent être tirées :

III.5.1.1 Energies de complexation

- ❖ Les énergies des complexes formés sont inférieures à la somme des énergies des l'ABZ et les (CBn), ceci se traduit par une énergie de complexation négative qui montre que les complexes ABZ/(CBn) sont stables.
- ❖ Les énergies de complexations sont comprises entre et -11.94 et -13.32 kcal/mol, donnant faveur au complexes C2 et C'2.
- ❖ Dans le complexe ABZ/(CB7), l'énergie de déformation de l'ABZ est négligeable devant celle du (CB7).
- ❖ Dans le complexe ABZ/(CB8) les énergies de déformation de l'ABZ est (CB8) ont le même ordre de grandeur. Cette différence est due essentiellement au volume des cavités des (CB7) et (CB8) ; le volume de (CB8) est supérieur à celui de la cavité du (CB7), l'ABZ tourne librement et change de conformation.

III.5.1.2 Energies HOMO-LUMO

- ❖ L'écart énergétiques entre les orbitales frontières dans les complexes ABZ/CBn est de l'ordre de 4 (eV) c'est-à-dire qu'ils ont le même ordre de stabilité par contre celui des (CB7) et (CB8) il est de l'ordre de 7(eV) et celui de l'ABZ est de 5(eV).

III.5.1.3 Les descripteurs globaux

Les ordres croissants des descripteurs globaux qui sont: l'électronégativité (χ), le potentiel chimique (μ), la dureté chimique (η), L'électrophilicité (ω) et la mollesse (s) sont donnés comme suit : $\mu < s < \omega < \chi < \eta$

III.5.1.4 Moment dipolaire

D'après les valeurs des moments dipolaires des complexe C1 (5.56 D) et C2 (5.61D), nous constatons qu'elles sont très voisines mais elles sont supérieures à celles des complexes C'1(1.88D) et C'2 (2.31D).

Les résultats obtenus montrent clairement que le complexe d'inclusion C2 est plus polaire que les autres complexes d'inclusion.

Tableau.III.1 Différentes composantes énergétiques des complexes d'inclusion C1, C2 et C'1, C'2 dans la phase gazeuse calculées par la méthode B3LYP/6-31G(d).

<i>Dans la phase gazeuse</i>							
	<i>ABZ</i>	<i>(CB7)</i>	<i>complexe C1</i>	<i>Complexe C2</i>	<i>(CB8)</i>	<i>complexe C'1</i>	<i>complexe C'2</i>
<i>E(kcal/mol)</i>	-739982.49	-2643200.44	-3383194.87	-3383195.46	-3020801.15	-3760796.31	-3760796.96
<i>ΔE(kcal/mol)</i>			-11.94	-12.53		-12.69	-13.32
<i>DEF(ABZ)(kcal/mol)</i>			0.68	0.50		6.48	7.62
<i>DEF(CBn)(kcal/mol)</i>			9.99	10.01		7.53	6.32
<i>HOMO(eV)</i>	-5.69	-6.48	-4.33	-4.07	-6.55	-3.74	-3.74
<i>LUMO(eV)</i>	-0.57	0.72	0.63	0.63	0.64	0.70	0.68
<i>Δ(HOMO- LUMO) (eV)</i>	5.12	7.20	4.96	4.70	7.20	4.44	4.42
<i>μ(eV)</i>	-3.13	-2.88	-1.85	-1.72	-2.95	-1.52	-1.53
<i>χ (eV)</i>	3.13	2.88	1.85	1.72	2.95	1.52	1.53
<i>s(eV)</i>	0.39	0.27	0.40	0.42	0.28	0.45	0.45
<i>η(eV)</i>	2.56	3.60	2.48	2.35	3.59	2.22	2.21
<i>ω(eV)</i>	1.91	1.15	0.69	0.63	1.21	0.52	0.53
<i>D (Debye)</i>	4.50	0.00	5.56	5.61	0.00	1.88	2.31

L'effet du solvant a été pris en considération dans le (tableau III.2), il est clairement observable que la stabilité du complexe ABZ/(CB7) est augmentée dans l'eau -18 (kcal/mol), suggérant la coexistence des deux orientations C1 et C2. Tandis que dans le complexe ABZ/CB8, l'énergie de complexation est diminuée est devenue -8.27 et -7.23 (kcal/mol) pour les deux complexes C'1 et C'2 respectivement. De même pour l'énergie de déformation, une élévation remarquable est observée pour la déformation de l'ABZ dans le complexe ABZ/CB7, alors qu'elle négligeable dans le complexe ABZ/(CB8).

- ❖ L'écart énergétique entre les énergies des orbitales frontières est aussi augmenté en présence de l'eau, il est de l'ordre de 5(eV) pour les complexes ABZ/(CBn).
- ❖ L'ordre de croissance des descripteurs globaux est donné comme suit :

$$\mu < s < \omega < \eta < \chi.$$
- ❖ Les valeurs des moments dipolaires sont augmentées dans l'eau. Cette augmentation est considérable dans le cas des complexes d'inclusion C'1 et C'2, avec des valeurs (6.27D) et (5.62D), alors qu'elles étaient (1.88D) (2.31D) respectivement dans la phase gazeuse.

Les résultats obtenus montrent aussi que le complexe d'inclusion **C2** est plus polaire que les autres complexes d'inclusion.

Tableau.III.2 Différentes composantes énergétiques des complexes d'inclusion C1, C2 et C'1, C'2 dans l'eau calculées par la méthode B3LYP/6-31G(d).

	<i>Dans l'eau</i>						
	<i>ABZ</i>	<i>(CB7)</i>	<i>complexe C1</i>	<i>Complexe C2</i>	<i>CB[8]</i>	<i>complexe C'1</i>	<i>complexe C'2</i>
<i>E(kcal/mol)</i>	-739990.41	-2643271.47	-3383280.52	-3383280.42	-3020894.06	-3760892.74	-3760891.72
<i>ΔE(kcal/mol)</i>			-18.64	-18.54		-8.27	-7.23
<i>DEF(ABZ)(kcal/mol)</i>			7.33	7.95		0.11	2.42
<i>DEF(CBn)(kcal/mol)</i>			11.68	11.33		0.90	1.88
<i>HOMO(eV)</i>	- 5.91	-6.69	-5.59	-5.53	-6.74	-5.51	-5.29
<i>LUMO(eV)</i>	- 0.73	0.53	-0.46	-0.47	0.61	-0.46	-0.38
<i>Δ(HOMO- LUMO) (eV)</i>	- 5.18	-7.22	- 5.13	- 5.06	-7.35	- 5.05	- 4.91
<i>μ(eV)</i>	- 3.32	-3.08	- 3.02	- 3.00	-3.06	- 2.98	- 2.83
<i>x(eV)</i>	3.32	3.08	3.02	3.00	3.06	2.98	2.83
<i>s(eV)</i>	0.39	0.28	0.39	4.00	0.27	0.40	0.41
<i>η(eV)</i>	2.59	3.61	2.56	2.53	3.67	2.52	2.45
<i>ω(eV)</i>	2.13	1.31	1.78	2.53	1.27	1.76	1.63
<i>D (Debye)</i>	5.94	0.07	6.81	7.51	0.00	6.27	5.62

III.5.2 Paramètres géométriques

Dans le but de contrôler la déformation des deux composants du complexe d'inclusion, certains paramètres géométriques sont calculés avant et après complexation par la méthode B3LYP-6-31G(d), pour déterminer les sites affectés par l'association entre la molécule invitée et la molécule hôte. Le calcul des paramètres géométriques avant et après complexation constitue une mesure directe de la déformation des molécules.

III.5.2.1 Paramètres géométriques de l'ABZ

Les paramètres géométriques de l'ABZ dans les complexes C1 et C2 dans l'eau avant et après complexation sont reportés dans le (tableau III.3) ; et ceux de l'ABZ dans les complexes C'1 et C'2 sont reportés dans le (tableau III.4).

Tableau III.3 Paramètres géométriques de l'ABZ avant et après complexation dans le (CB7) calculés par la méthode (B3LYP-6-31G(d) dans l'eau.

	ABZ isolé	Complexe C1	Complexe C2
Longueurs de liaisons (Å)			
C18-C19	1.534	1.534	1.534
C17-C18	1.530	1.529	1.529
S16-C17	1.852	1.849	1.850
O13-C14	1.443	1.447	1.447
C11-O13	1.340	1.338	1.338
C11-O12	1.223	1.224	1.224
N10-C11	1.376	1.376	1.376
C8-N10	1.383	1.383	1.384
C8-N9	1.367	1.367	1.367
N7-C8	1.317	1.315	1.315
C6-N9	1.387	1.389	1.388
C5-N7	1.389	1.389	1.392
C5-C6	1.418	1.416	1.417
C4-C6	1.392	1.393	1.391
C3-S16	1.797	1.798	1.798
C3-C4	1.401	1.400	1.400
C2-C3	1.413	1.414	1.413
C1-C5	1.400	1.401	1.400
C1-C2	1.393	1.391	1.393
Angles de flexion (°)			
C19-C18-C17	111.813	111.852	111.719
C18-C17-S16	110.202	114.812	114.696
C17-S16-C3	101.465	102.347	102.460
C11-N10-C8	125.244	125.382	124.846
O12-C11-N10	124.755	124.338	124.400
O13-C11-O12	125.415	125.891	125.589
C14-O13-C11	115.587	115.774	115.368
O13-C11-N10	109.830	109.771	110.011
Angles dièdres (°)			
C3-S16-C17-C18	179.640	69.528	68.521
S16-C17-C18-C19	-179.740	179.861	179.405
C8-N10-C11-O12	-0.070	-2.552	2.121
C8-N10-C11-O13	179.915	177.334	-117.725
N10-C11-O13-C14	-179.899	-179.120	179.708
O12-C11-O13-C14	0.086	+0.764	-0.136

Tableau III.4 Paramètres géométriques de l'ABZ avant et après complexation le dans le (CB8) calculés par la méthode (B3LYP-6-31G(d)) dans l'eau

	ABZ isolé	Complexe C'1	Complexe C'2
Longueurs de liaisons (Å)			
C18-C19	1.534	1.533	1.534
C17-C18	1.530	1.528	1.528
S16-C17	1.852	1.849	1.847
O13-C14	1.443	1.441	1.438
C11-O13	1.340	1.341	1.348
C11-O12	1.223	1.225	1.221
N10-C11	1.376	1.373	1.371
C8-N10	1.383	1.383	1.383
C8-N9	1.367	1.369	1.371
N7-C8	1.317	1.318	1.317
C6-N9	1.387	1.385	1.388
C5-N7	1.389	1.390	1.384
C5-C6	1.418	1.417	1.417
C4-C6	1.392	1.393	1.393
C3-S16	1.797	1.796	1.792
C3-C4	1.401	1.401	1.401
C2-C3	1.413	1.413	1.413
C1-C5	1.400	1.400	1.399
C1-C2	1.393	1.392	1.391
Angles de flexion (°)			
C19-C18-C17	111.813	112.120	112.231
C18-C17-S16	110.202	114.622	114.410
C17-S16-C3	101.465	102.220	102.925
C11-N10-C8	125.244	123.983	124.818
O12-C11-N10	124.755	124.971	125.493
O13-C11-O12	125.415	124.733	124.928
C14-O13-C11	115.587	115.073	115.242
O13-C11-N10	109.830	110.290	109.544
Angles dièdres (°)			
C3-S16-C17-C18	179.640	-66.264	-62.104
S16-C17-C18-C19	-179.740	-178.274	179.218
C8-N10-C11-O12	-0.070	1.595	9.848
C8-N10-C11-O13	179.915	-179.278	-172.240
N10-C11-O13-C14	-179.899	173.766	179.266
O12-C11-O13-C14	0.086	-7.104	-2.808

- ❖ La modification des paramètres géométriques de l'ABZ dans le (CB7) est moins remarquable sur les longueurs de liaisons est importante sur les angles de flexions et les angles de torsion.
- Généralement la modification des longueurs de liaison se fait par une différence qui peut atteindre la valeur 0.004 (Å) ; soit une compression ou détente de la liaison.
- L'importante modification sur les angles de flexion et celle de l'angle (C18-C17-S16) l'angle de flexion est de 110.202° avant complexation, alors qu'il est de 114.812 et 114.696 après complexation dans les deux complexes C1 et C2.
- Les angles des torsions sont les plus affectés après complexation puisque la modification d'un angle de torsion fait modifier trois longueurs de liaisons et deux angles de flexion en même temps.

L'angle (C3-S16-C17-C18) est de 179.640 dans l'ABZ libre et est de 69.528 et 68,521 dans les deux complexes C1 et C2.

- ❖ Les modifications des paramètres géométriques de l'ABZ dans le (CB8) les plus distinguées sont :
 - La modification des longueurs de liaison se fait par une différence 0.005 (Å).
 - Les angles de flexions de l'ABZ sont aussi déformés après complexation avec, une modification importante sur les angles suivants : (C18-C17-S16), (C17-S16-C3) et (C11-N10-C8).
 - La plus large modification après complexation est celle observée sur l'angle de torsion (C3-S16-C17-C18) qui est de 179.640° avant complexation est de - 66.264° et -62.104° pour les deux complexes C'1 et C'2 respectivement.

III.5.2.2 Paramètres géométriques des (CBn)

Les paramètres géométriques des molécules hôtes, (CB7) et (CB8) avant et après complexation obtenus par la méthode B3LYP/6-31G (d) dans l'eau sont résumés dans les (tableaux III.5 et III.6). Après la complexation, une distorsion remarquable des molécules hôtes a été détectée. Celle-ci est confirmée par la comparaison de la variation des distances entre les atomes d'azote, de carbone et d'oxygène. Les distances sont modifiées après la pénétration de l'ABZ dans les cavités des molécules hôtes. Certaines distances entre les atomes sont soit augmentées ou soit diminuées. Les distances entre les atomes de (CB7) et de (CB8) avant et après complexation sont présentées sur les (figures III.7 et III.8)

Tableau III.5 Distances (Å) entre les atomes de (CB7) avant et après complexation dans les complexes C1 et C2 dans l'eau.

	(CB7) isolé	(CB7) dans le complexe C1	(CB7) dans le complexe C2
O7 – O3	8.40	8.20	7.80
O9 – O12	8.30	8.90	7.80
C63 – C48	10.50	10.20	10.10
N21 – N28	10.40	10.50	10.50
C112- N15	11.20	11.40	11.30

Tableau III.6 Distances (Å) entre les atomes de (CB8) avant et après complexation dans les complexes C'1 et C'2 dans l'eau.

	(CB8) isolé	(CB8) dans le complexe C'1	(CB8) dans le complexe C'2
O2 – O78	10.10	10.40	10.50
O8 – O76	10.10	10.10	10.70
C25 – C129	11.10	11.40	11.70
C66 – N94	12.70	12.70	12.40
N21 – N85	12.00	12.30	11.40

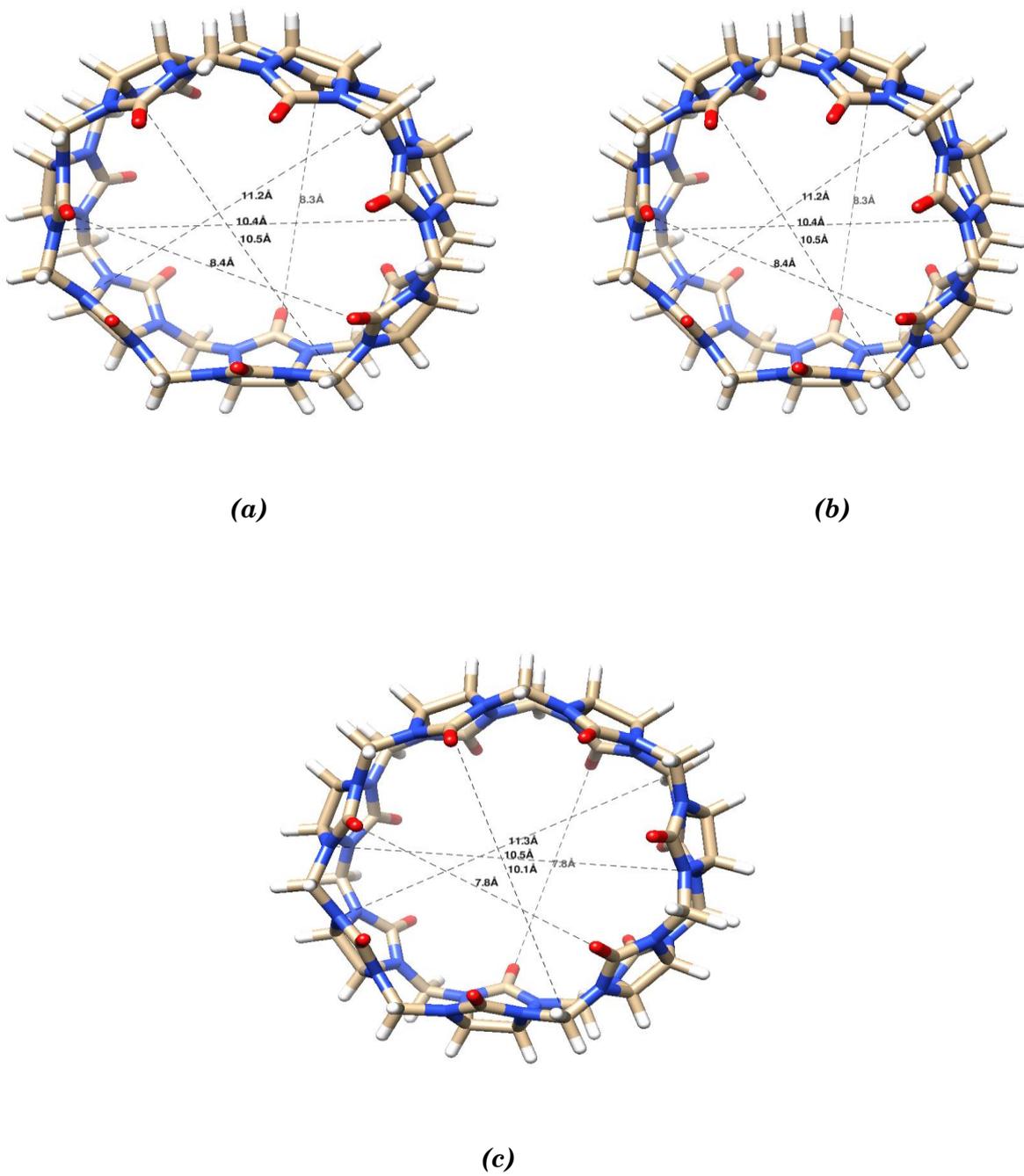


Figure III.7 : Structures géométriques de (CB7) (a) avant et après complexation dans les complexes C1(b) et C2(c) dans l'eau.

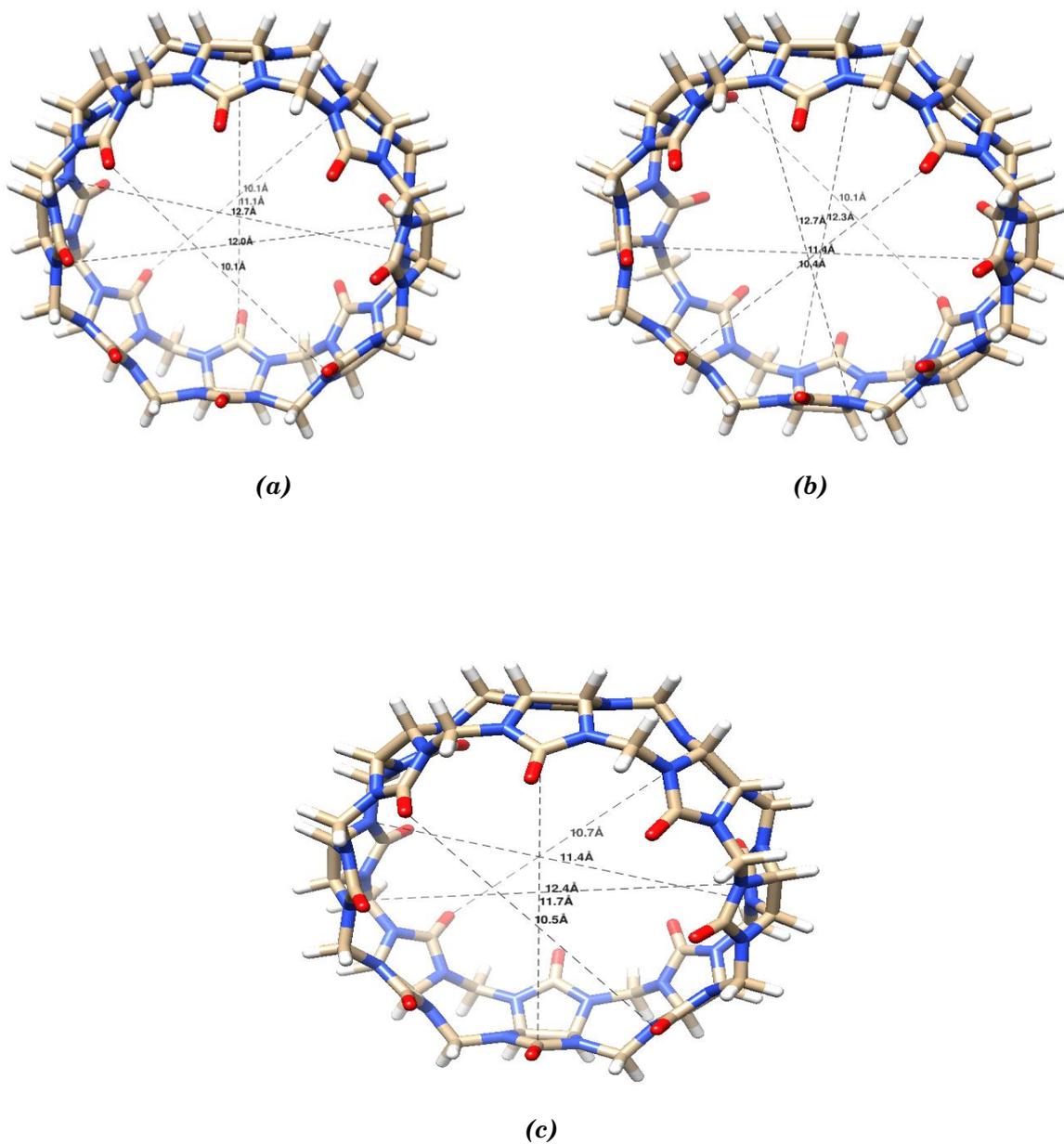


Figure III.8 : Structures géométriques de (CB8) (a) avant et après complexation dans les complexes C'1(b) et C'2(c) dans l'eau.

III.5.3. Transitions électroniques

Les transitions électroniques moléculaires se produisent lorsque les électrons de valence sont excités à partir d'un niveau d'énergie fondamentale vers un niveau plus élevé. L'écart d'énergie associé avec cette transition fournit de l'information sur la structure de la molécule et est à l'origine de nombreuses propriétés moléculaires. Les énergies des configurations des états excités sont obtenues via la théorie de la fonctionnelle de densité dépendante du temps (TD-DFT).

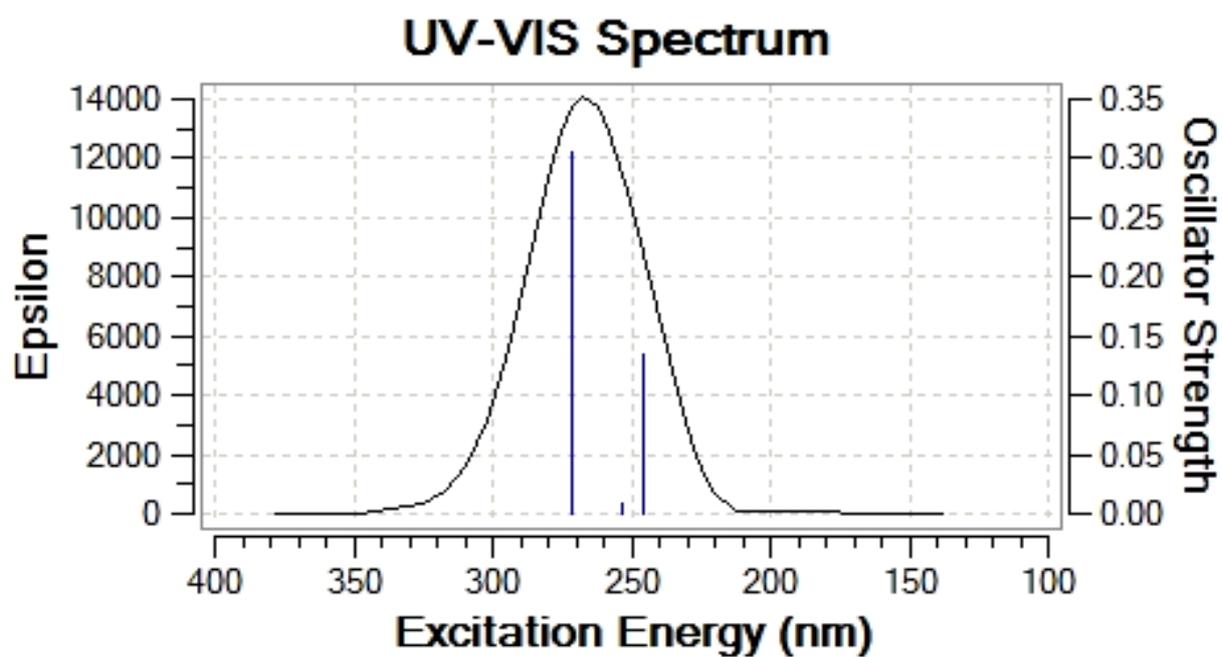
Les transitions électroniques dans les composés organiques peuvent être déterminées par la spectroscopie UV-visible pourvu que les transitions se produisent dans l'intervalle ultra-violet ou visible du spectre électromagnétique du composé. Les électrons de la HOMO d'une liaison sigma peuvent être excités vers les LUMO de cette liaison.

A partir des spectres d'absorption (figure III.9) des complexes C1 et C2, nous relevons les bandes d'énergie qui sont regroupées dans le (tableau III. 7).

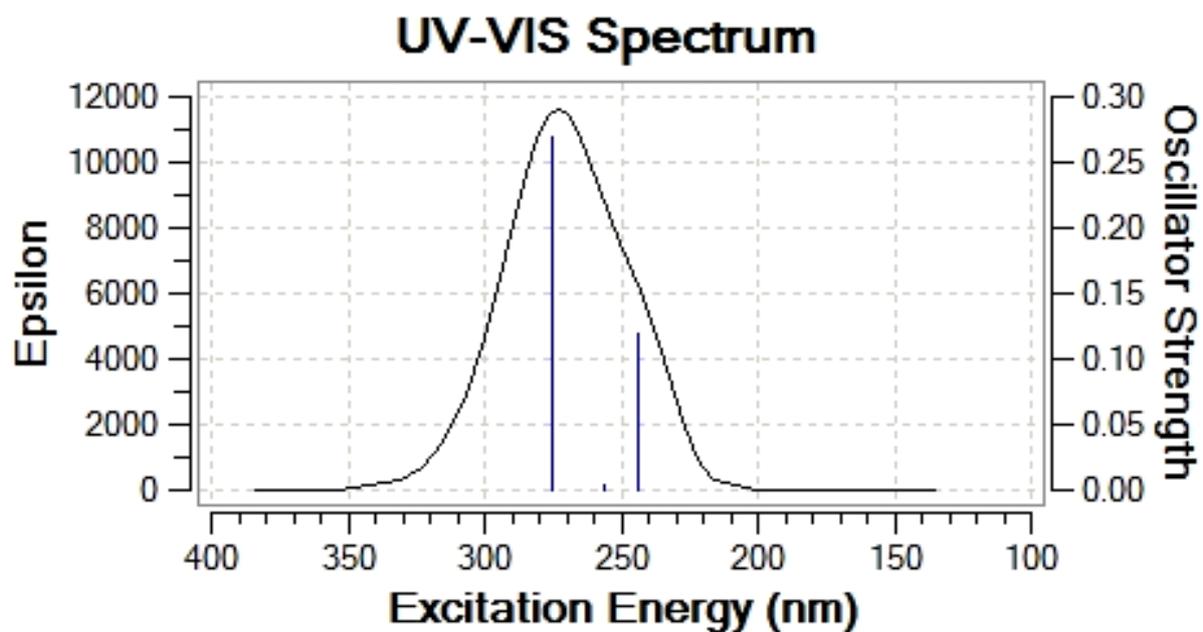
La bande d'énergie ($E=4.575(\text{eV})$ et $f = 0.3052$), qui est principalement associée à une transition de type HOMO à LUMO (86.38%).

L'orbitale HOMO est constituée principalement d'orbitales de l'ABZ avec un caractère π prédominant (figure III.10). Par contre l'orbitale LUMO est localisée sur le (CB7). Cette transition est attribuée à un transfert de charge intermoléculaire de l'ABZ vers Le (CBZ) (tableau III.7). Pour la bande d'énergie ($E=4.896(\text{eV})$ et $f=0.008$), elle est principalement associée à la transition de l'orbitale HOMO-1 à l'orbitale LUMO avec un taux de participation de 44.04%. Dans la troisième bande ($E=5.055(\text{eV})$ et $f=0.135$), la transition est produite entre HOMO-1 vers l'orbitale LUMO avec un taux de participation égale à 74.60%.

Sur le même tableau et pour le complexe C2, trois bandes d'excitations sont observées à différents niveaux énergétiques 4.503, 4.845 et 5.084(eV) qui correspondent aux différentes transitions entre les orbitales occupées HOMO, HOMO-1 et HOMO-2 vers les orbitales vacantes LUMO.



(a)

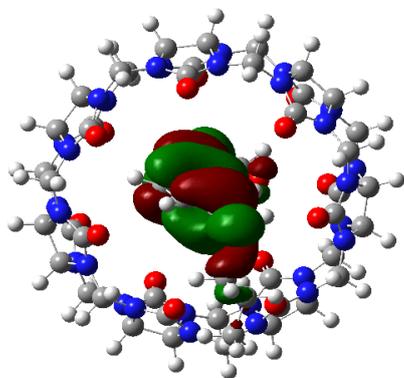


(b)

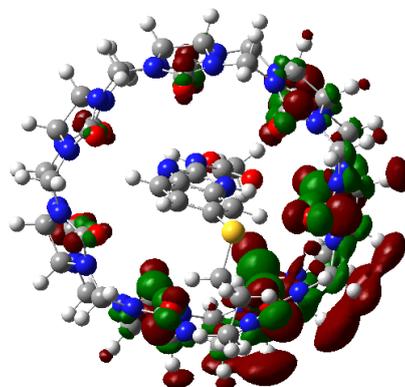
Figure III.9. Spectre d'absorption des complexes C1(a) et C2(b)

**Tableau III.7 Différentes transitions impliquées dans le complexe
ABZ/(CB7) obtenues par la méthode (B3LYP/6-31G (d))**

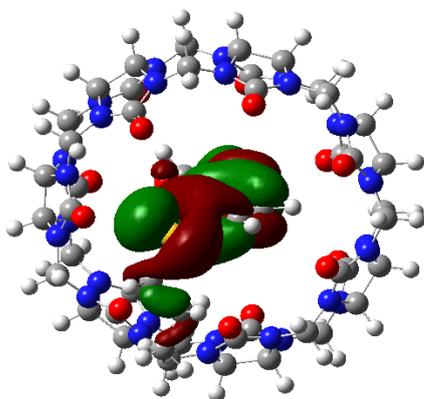
		E (eV)	<i>f</i>	Configuration	Attribution principale
Complexe C1	Bande 1	4.575	0.305	H-2→L (4.21%)	ABZ/(CB7)
				H→L (86.38%)	ABZ/(CB7)
	Bande 2	4.896	0.008	H-2→L (12.11%)	ABZ/(CB7)
				H-1→L (44.04%)	ABZ/(CB7)
	Bande 3	5.055	0.135	H→L+1(38.89%)	ABZ/(CB7)
				H-2→L (74.60%)	ABZ/(CB7)
			H-2→L+1(2.42%)	ABZ/(CB7)	
Complexe C2	Bande 1	4.503	0.270	H-1→L+1 (2.07%)	ABZ/(CB7)
				H→L (89.45%)	ABZ/(CB7)
	Bande 2	4.845	0.030	H-2→L (4.12%)	ABZ/(CB7)
				H-1→L (63.91%)	ABZ/(CB7)
	Bande 3	5.084	0.120	H-2→L (82.25%)	ABZ/(CB7)
				H-1 →L+1 (2.41%)	ABZ/(CB7)
			H→L (5.19%)	ABZ/(CB7)	
			H→L+1 (3.59%)	ABZ/(CB7)	



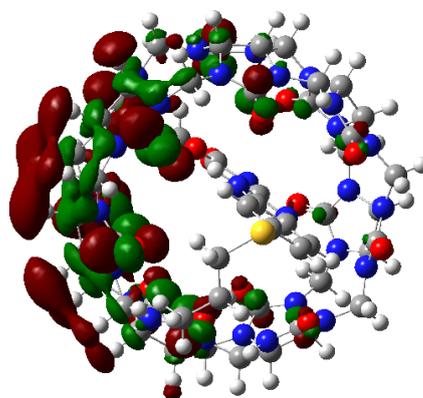
(a)



(b)



(c)



(d)

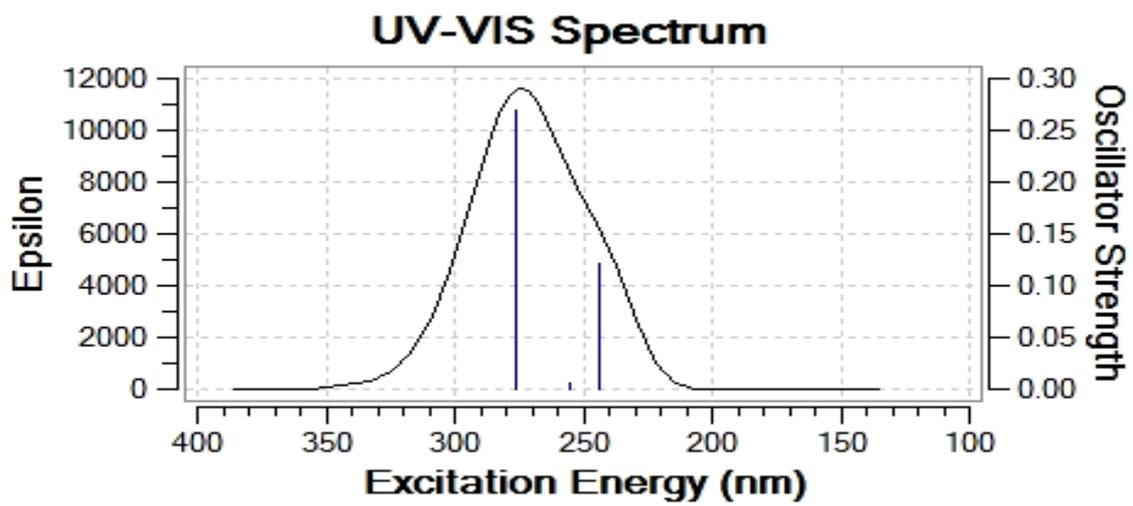
Figure III.10 Orbitales frontières HOMO-LUMO de l'ABZ/(CB7) dans l'eau obtenue par (B3LYP/6-31G (d)), HOMO (a) et (c), LUMO (b) et (d)

Les spectres d'absorption des complexes C'1 et C'2 sont représentés sur la (figure III. 11) le (tableau III.8) ci-dessous illustre les différentes transitions impliquées dans les complexes ABZ/CB8.

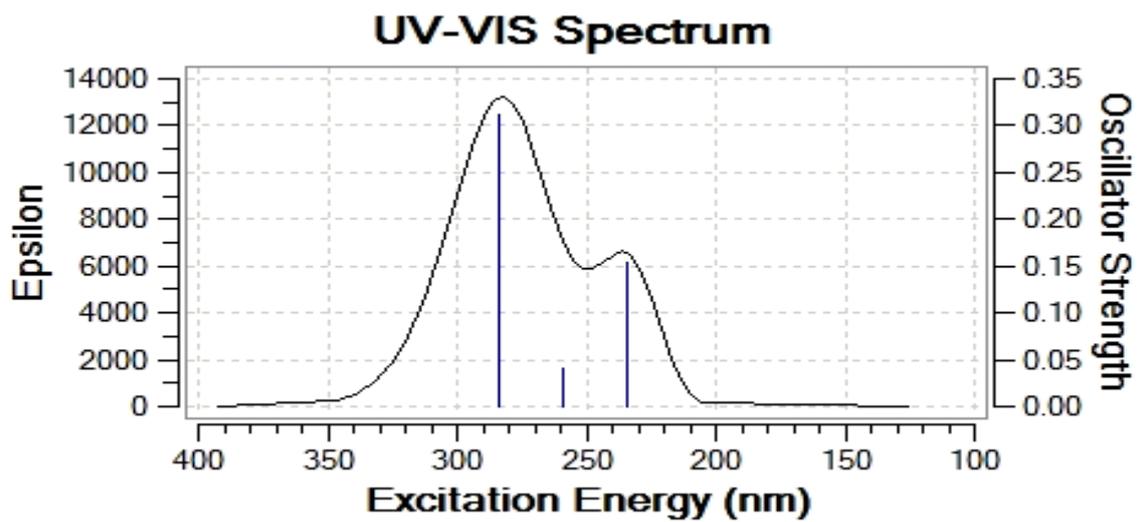
Pour le complexe C'1, trois bandes sont observées à différentes énergies: 4.483, 4.896 et 5.055 (eV) qui correspondent aux transitions majoritaires suivantes; H→L, H-1→L H-2→L.

D'après la (figure III.12) il est clair qu'un transfert de charge intramoléculaire s'établit dans la molécule de l'ABZ puisque les orbitales occupées HOMO et les orbitales vacantes LUMO se situent sur la molécule invitée.

Les trois transitions observées dans le complexe C'2, sont données aux 4.503, 4.845 et 5.084 (eV). Les transitions associées correspondent à un transfert de charge intramoléculaire dans l'ABZ.



(a)

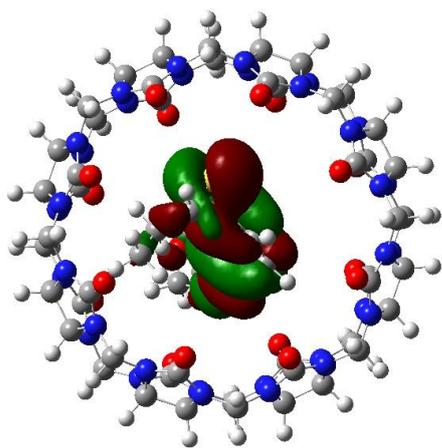


(b)

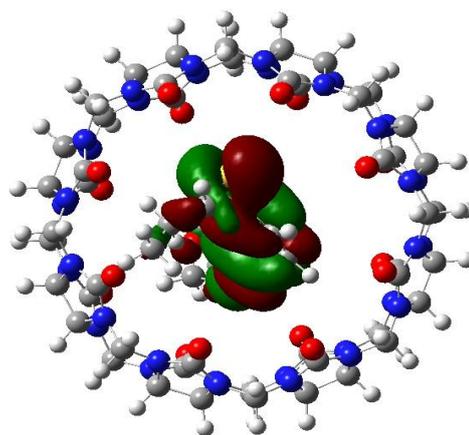
Figure III.11. Spectre d'absorption des complexes C'1(a) et C'2(b)

**Tableau III.8 Différentes transitions impliquées dans le complexe
ABZ/(CB8) obtenues par la méthode (B3LYP/6-31G (d))**

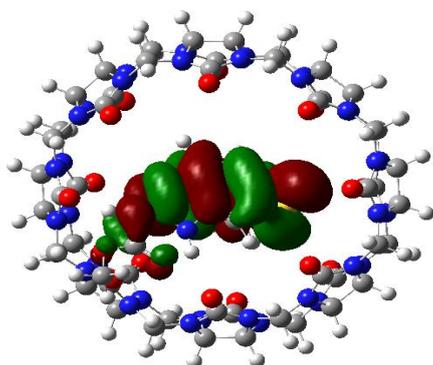
	E (eV)	<i>f</i>	Configuration	Attribution principale	
Complexe C'1	Bande 1	4.483	0.270	H-2→L (3.59%)	ABZ/(CB8)
				H→L (89.30%)	ABZ/(CB8)
	Bande 2	4.896	0.008	H-1→L (41.60%)	ABZ/(CB8)
				H-1→L (44.04%)	ABZ/(CB8)
				H→L+1(38.89%)	ABZ/(CB8)
	Bande 3	5.055	0.135	H-2→L (74.60%)	ABZ/(CB8)
H-2→L+1(2.42%)				ABZ/(CB8)	
Complexe C'2	Bande 1	4.503	0.269	H-1→L+1 (2.07%)	ABZ/(CB8)
				H→L (89.45%)	ABZ/(CB8)
	Bande 2	4.845	0.030	H-2→L (4.12%)	ABZ/(CB8)
				H-1→L (63.91%)	ABZ/(CB8)
	Bande 3	5.084	0.120	H-2→L (82.25%)	ABZ/(CB8)
				H-1 →L+1 (2.41%)	ABZ/(CB8)
H→L (5.19%)				ABZ/(CB8)	
			H→L+1 (3.59%)	ABZ/(CB8)	



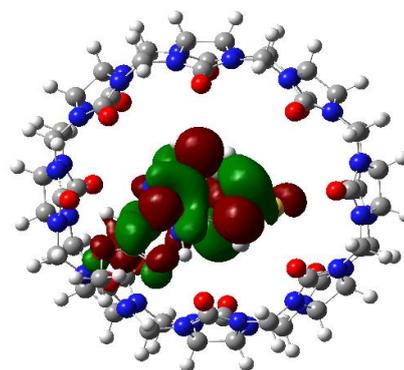
(a)



(b)



(c)



(d)

Figure III.12 Orbitales frontières HOMO-LUMO de l'ABZ/(CB8) dans l'eau obtenue par (B3LYP/6-31G (d)), HOMO (a) et (c), LUMO (b) et (d)

III.5.4 Analyse NBO

L'analyse NBO a été réalisée pour identifier les différentes interactions entre les orbitales occupées et les orbitales vacantes dans les deux partenaires ABZ et (CB7) ou (CB8).

Complexe ABZ/(CB7) :

D'après le (tableau III.9), nous remarquons qu'un grand nombre d'interactions entre l'orbitale donneuse de proton et σ^* C-H (orbitale acceptrice de proton) est établi entre la molécule invitée et la molécule hôte.

Les commentaires qui peuvent être formulés sont :

Les orbitales donneuses de charge sont des doublets libres des oxygènes des fonctions carbonyles qui entourent le (CB7) sauf dans la première interaction l'orbitale donneuse est de type σ .

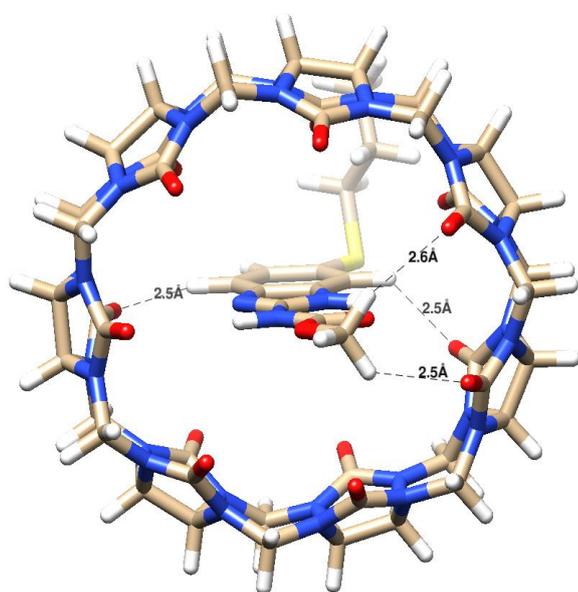
L'énergie d'interaction est comprise entre 0.54 et 2.01 (kcal/mol) et la distance entre les orbitales de l'ABZ et le (CB7) est moins de 2.8 Å.

La plus importante interaction est observée entre LP (O1) et (C130-H153) (2.01kca/mol) pour le complexe C2.

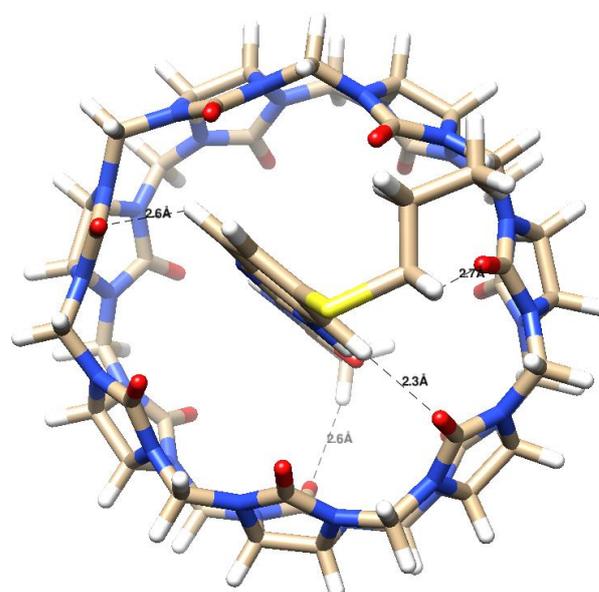
La (figure III.13) illustre les structures géométriques des complexes C1 et C2 dans l'eau optimisées par la méthode NBO. Les liaisons hydrogènes sont représentées en pointillés.

Tableau III.9. Orbitales donneuses et acceptrices d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$ pour les complexes C1 et C2 dans l'eau.

(CB7) donneur	ABZ accepteur	$E^{(2)}$ (kcal/mol)	Distance (Å)
complexe C1			
σ (O2)	σ^* (C140 – H150)	0.56	2.50
LP (O2)	σ^* (C140 – H150)	0.63	2.60
LP (O8)	σ^* (C130 – H153)	0.75	2.50
LP (O12)	σ^* (C127 – H151)	1.26	2.50
TOTAL		3.20	
complexe C2			
LP (O1)	σ^* (C130 – H153)	2.01	2.30
LP (O2)	σ^* (C143 – H156)	0.59	2.70
LP (O5)	σ^* (C 127 - H151)	0.54	2.50
LP (O14)	σ^* (140 – H150)	0.76	2.50
TOTAL		3.90	



Complexe C1



Complexe C2

Figure III.13 Structures géométriques des complexes C1 et C2 dans l'eau optimisées par la méthode NBO. Les liaisons hydrogènes sont représentées en pointillés.

Complexe ABZ/(CB8) :

Les deux hydrogènes (H172) et (H173) liés aux azotes (N153) et (N154) de l'ABZ sont proches aux oxygènes des fonctions carbonyles du (CB8), ceci leurs permet d'établir des liaisons hydrogènes fortes.

La première est établie entre (O73) du (CB8) et (N154-H173) de l'ABZ avec une énergie de 5.68 (kcal) et une courte distance de 1.9 Å.

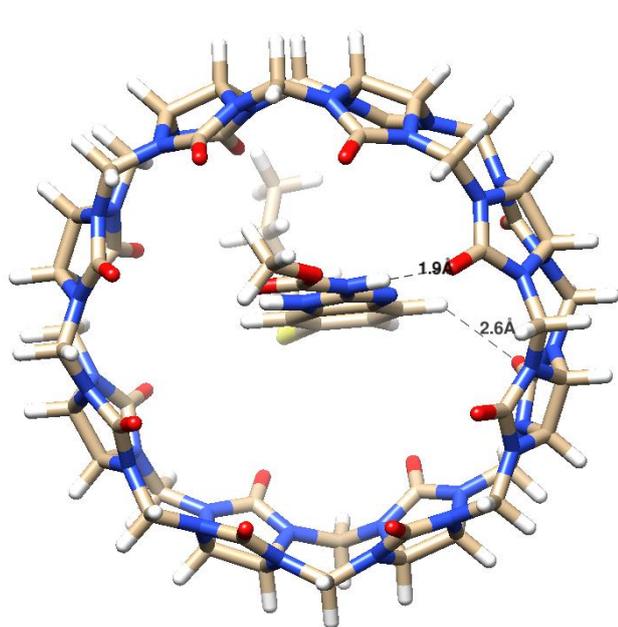
La deuxième est établie entre (O78) du (CB8) et (C145-H169) de l'ABZ avec une énergie de 0.51 (kcal) pour le complexe C'1.

Dans le complexe C'2, trois liaisons hydrogènes sont formées ; la première est établie entre (O75) vers (C162-H177), la deuxième entre (O77) vers (N154-H173) alors que la troisième est observée entre (O79) et (N153-H172).

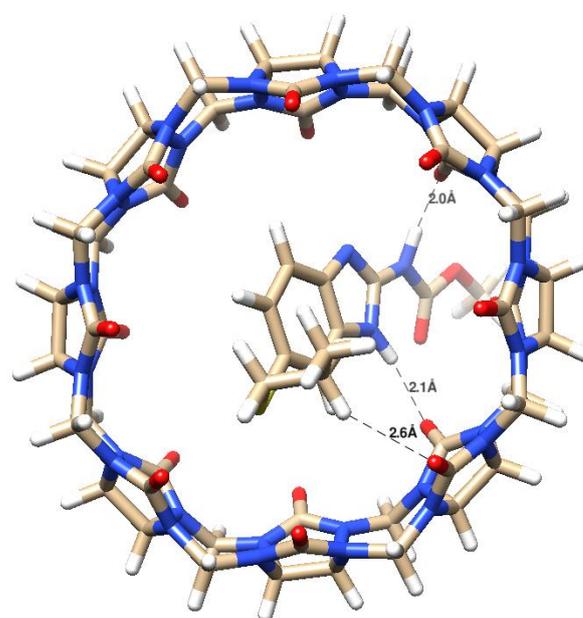
La (figure III.14) illustre les structures géométriques des complexes C'1 et C'2 dans l'eau optimisées par la méthode NBO. Les liaisons hydrogènes sont représentées en pointillés.

Tableau III.10 Orbitales donneuses et acceptrices d'électrons et énergies correspondantes E^2 pour les complexes C'1 et C'2 dans l'eau.

(CB8) donneur	ABZ accepteur	E^2 (kcal/mol)	Å
complexe C'1			
σ (O73)	σ^* (N154-H173)	5.68	1.90
σ (O78)	σ^* (C145-H169)	0.51	2.60
TOTAL		6.19	
complexe C'2			
σ (O75)	σ^* (C162-H177)	0.58	2.10
σ (O77)	σ^* (N154-H173)	1.42	2.20
LP (O79)	σ^* (N153-H172)	3.72	1.70
TOTAL		5.72	



Complexe C'1



Complexe C'2

Figure III.14 Structures géométriques des complexes C'1 et C'2 dans l'eau optimisées par la méthode NBO. Les liaisons hydrogènes sont représentées en pointillés

III. 5.5. Calcul des déplacements chimiques

Les déplacements chimiques des différents protons de l'ABZ avant et après complexation dans le (CB7) ont été obtenus par la méthode GIAO à partir des structures issues des optimisations par la méthode B3LYP/6-31G(d). Le déplacement chimique de chaque proton est obtenu après la soustraction de sa valeur obtenue par la méthode B3LYP/6-31G(d) et la valeur du déplacement chimique du TMS obtenu par la même méthode pris comme référence.

Dans ce qui suit, les déplacements calculés dans le (tableau III.11) sont donnés pour l'ABZ avant et après complexation dans le (CB7) seulement à cause de non disponibilité des résultats des déplacements chimiques du complexe ABZ/CB8.

Tableau III.11 Déplacements chimiques RMN ^1H (ppm) de l'ABZ avant et après complexation dans le complexe C2 calculés par la méthode GIAO à B3LYP/6-31G(d)

	ABZ	δ_{ABZ} dans le complexe C2	δ Expérimental ¹⁴⁶	$\Delta\delta$
H151	7.25	7.76	7.30	0.46
H152	7.37	7.21	6.50	0.71
H153	7.48	7.95	6.50	1.45
H157	2.78	2.46	2.10	0.36
H158	1.72	1.62	0.90	0.72
H147	0.94	0.87	0.10	0.77

$$\Delta\delta = \delta_{\text{ABZ dans le complexe C2}} - \delta_{\text{Expérimental}}$$

Après complexation de l'ABZ dans le (CB7) tous les déplacements chimiques ont subi une modification. Ceci traduit l'interaction des protons avec les différents atomes du (CB7) et le transfert de charge établit entre les deux partenaires. La moyenne de l'écart entre les différentes valeurs des déplacements chimiques calculés et ceux obtenus expérimentalement est de l'ordre de 0.74 ppm. Ce qui montre que la méthode GIAO estime bien les déplacements chimiques.

III.5.6 Transfert de charge

Le transfert de charge est l'un des facteurs gouvernant la formation d'un complexe d'inclusion.¹⁵⁴

Les (tableaux III. 12 et III. 13) présentent les charges atomiques partielles de Mulliken calculées par la méthode DFT et par la méthode des orbitales atomiques (NBO) pour l'ABZ libre et les complexes d'inclusion C1, C'1, et C2, C'2 dans l'eau.

D'après ces tableaux nous avons constaté, que les charges sont dépendantes de l'ensemble de base et de la méthode choisie. Les résultats obtenus par la méthode des orbitales atomiques naturelle (NBO) sont utilisés dans notre discussion. Pour voir le changement de densité d'électrons, nous comparons les charges de l'invité libre avec celles dans les complexes. La répartition des charges calculées par l'approche NBO révèle que les charges de certains atomes sont plus négatives et d'autres sont plus positives dans les complexes que ceux dans ABZ isolé. Cela signifie que lorsque la molécule invitée interagit avec les (CB n), il se produit un changement de distribution de charges dont le total est égal à -0.099 , -0.116 , -0.126 et -0.158 pour les complexes C1, C2, C'1, C'2 respectivement.

Les (figures III. 15 et 16) illustre les Charges atomiques de Mulliken de l'ABZ isolé et dans les complexes C1 et C2 optimisées par les méthodes B3LYP/6-31G(d) et (NBO) dans l'eau, ainsi que pour les complexes C'1 et C'2 dans les (figures III. 17 et 18).

Tableaux III. 12 Charges atomiques de Mulliken de l'ABZ isolé et dans les complexes C1 et C2 optimisées par les méthodes DFT (NBO) dans l'eau

	<i>ABZ Isolé</i>	<i>ABZ le complexe C1</i>	<i>ABZ le complexe C2</i>
C1	-0.052 (-0.055)	-0.037 (-0.037)	-0.033 (-0.033)
C2	-0.018 (-0.017)	-0.034 (-0.034)	-0.044 (-0.044)
C3	-0.117 (-0.119)	-0.114 (-0.114)	-0.118 (-0.118)
C4	-0.032 (-0.031)	-0.012 (-0.012)	-0.004 (-0.004)
C5	0.238 (0.240)	0.232 (0.232)	0.229 (0.229)
C6	0.361 (0.362)	0.338 (0.338)	0.338 (0.338)
N7	-0.611 (-0.614)	-0.620 (-0.620)	-0.620 (-0.620)
C8	0.757 (0.758)	0.757 (0.757)	0.756 (0.756)
N9	-0.354 (-0.353)	-0.362 (-0.362)	-0.363 (-0.363)
N10	-0.342 (-0.345)	-0.349 (-0.349)	-0.355 (-0.355)
C11	0.833 (0.834)	0.831 (0.831)	0.833 (0.833)
O12	-0.543 (-0.544)	-0.543 (-0.543)	-0.542 (-0.542)
O13	-0.479 (-0.475)	-0.4780 (-0.480)	-0.480 (-0.480)
C14	0.331 (0.333)	0.304 (0.304)	0.307 (0.307)
S16	0.016 (0.013)	0.001 (0.001)	-0.004 (-0.004)
C17	-0.036 (-0.036)	-0.053 (-0.053)	-0.051 (-0.051)
C18	0.041 (0.042)	0.050 (0.050)	0.048 (0.048)
C19	0.006 (0.006)	-0.008 (-0.008)	-0.012 (-0.012)
Total	0.000 (0.000)	-0.099 (-0.099)	-0.116 (-0.116)

Tableaux III. 13. Charges atomiques de Mulliken de l'ABZ isolé et dans les complexes C'1 et C'2 optimisées par les méthodes DFT (NBO) dans l'eau

	<i>ABZ Isolé</i>	<i>ABZ le complexe C'1</i>	<i>ABZ le complexe C'2</i>
C1	-0.052 (-0.055)	-0.047 (-0.047)	-0.063 (-0.064)
C2	-0.018 (-0.017)	-0.037 (-0.037)	-0.034 (-0.034)
C3	-0.117 (-0.119)	-0.105 (-0.105)	-0.110 (-0.110)
C4	-0.032 (-0.031)	-0.043 (-0.043)	-0.062 (-0.063)
C5	0.238 (0.240)	0.234 (0.234)	0.232 (0.232)
C6	0.361 (0.362)	0.362 (0.362)	0.342 (0.342)
N7	-0.611 (-0.614)	-0.630 (-0.630)	-0.615 (-0.616)
C8	0.757 (0.758)	0.748 (0.748)	0.736 (0.736)
N9	-0.354 (-0.353)	-0.357 (-0.357)	-0.351 (-0.350)
N10	-0.342 (-0.345)	-0.354 (-0.354)	-0.344 (-0.343)
C11	0.833 (0.834)	0.832 (0.832)	0.840 (0.841)
O12	-0.543 (-0.544)	-0.554 (-0.554)	-0.557 (-0.557)
O13	-0.479 (-0.475)	-0.477 (-0.477)	-0.489 (-0.488)
C14	0.331 (0.333)	0.313 (0.313)	0.310 (0.312)
S16	0.016 (0.013)	0.013 (0.013)	0.040 (0.037)
C17	-0.036 (-0.036)	-0.063 (-0.063)	-0.064 (-0.062)
C18	0.041 (0.042)	0.057 (0.057)	0.044 (0.042)
C19	0.006 (0.006)	-0.015 (-0.015)	-0.014 (-0.011)
Total	0.000 (0.000)	-0.126 (-0.126)	-0.157 (-0.158)

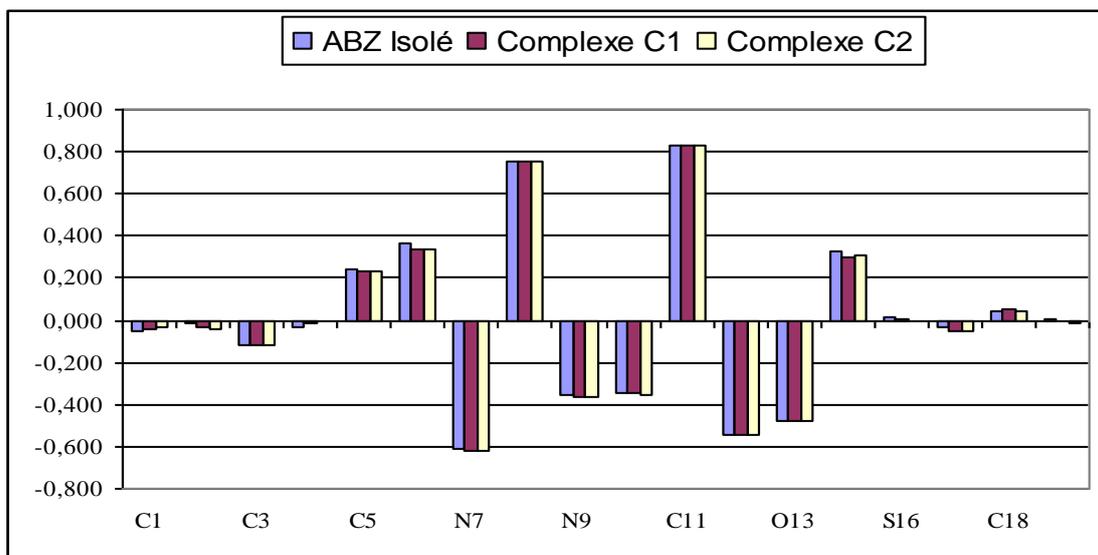


Figure III.15 : Charges atomiques de Mulliken de l'ABZ isolé et dans les complexes C1 et C2 optimisées par les méthodes B3LYP/6-31G(d) dans l'eau.

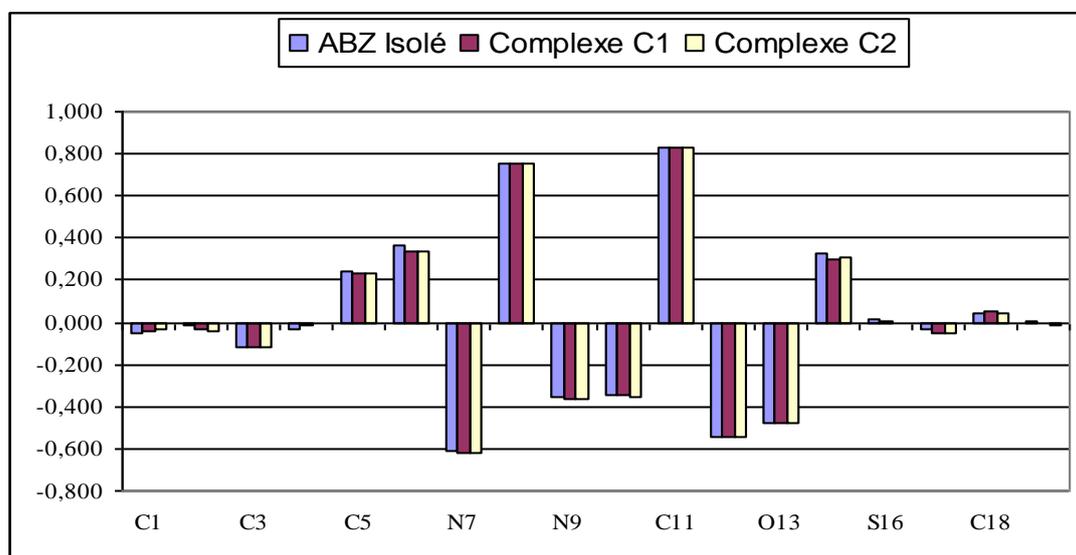


Figure III.16 : Charges atomiques de Mulliken de l'ABZ isolé et dans les complexes C1 et C2 optimisées par les méthodes (NBO) dans l'eau.

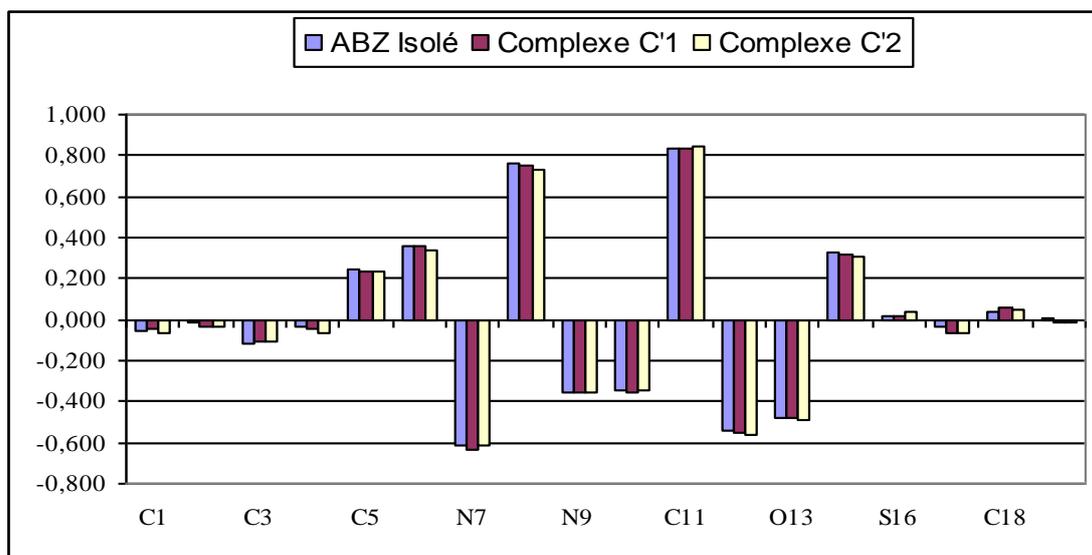


Figure III.17 : Charges atomiques de Mulliken de l'ABZ isolé et dans les complexes C'1 et C'2 optimisées par les méthodes B3LYP/6-31G(d) dans l'eau.

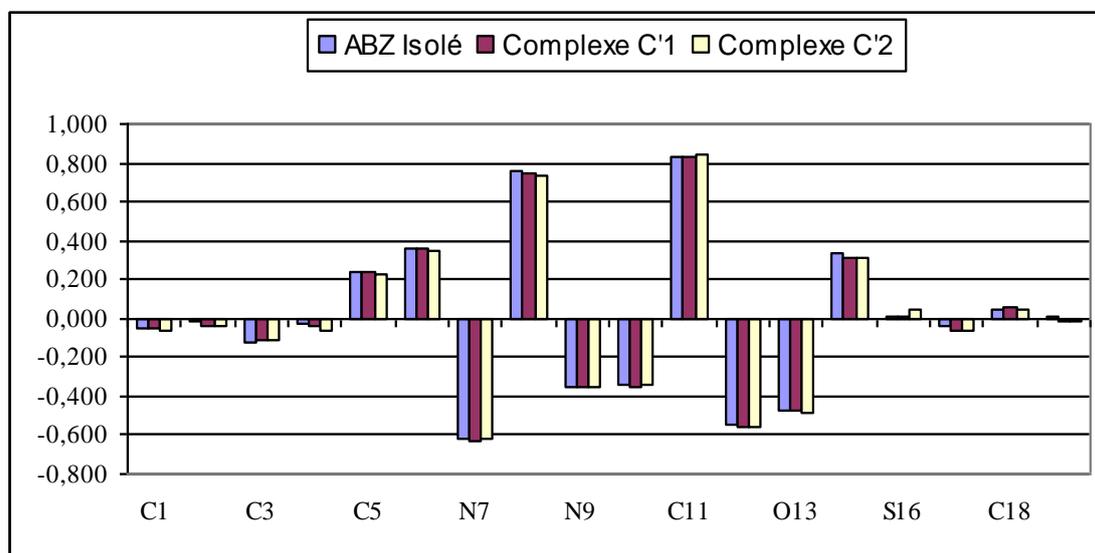


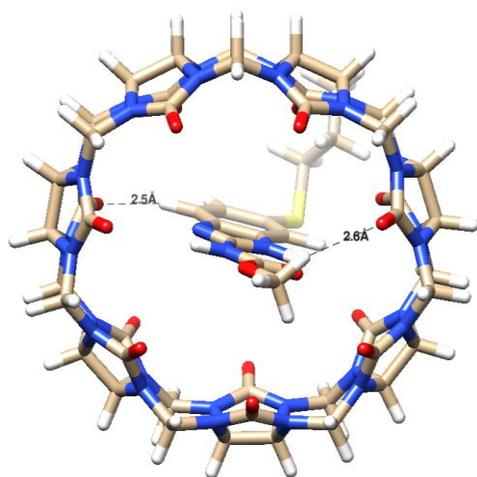
Figure III.18 : Charges atomiques de Mulliken de l'ABZ isolé et dans les complexes C'1 et C'2 optimisées par les méthodes (NBO) dans l'eau.

III.5.7 Structures des complexes optimisés

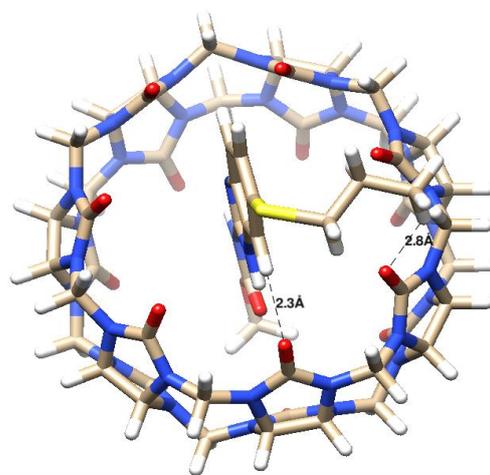
Les structures des complexes *C1*, *C2* *C'1* *C'2* sont obtenus après optimisation par la méthode B3LYP/6-31G (d) en présence et en absence de l'eau, les complexes montrent une inclusion de la molécule invitée à l'intérieur de la cavité des molécules hôtes.

Cet arrangement permet d'établir un grand nombre d'interactions mutuelles entre les deux partenaires et augmente la stabilité des complexes d'inclusion formés.

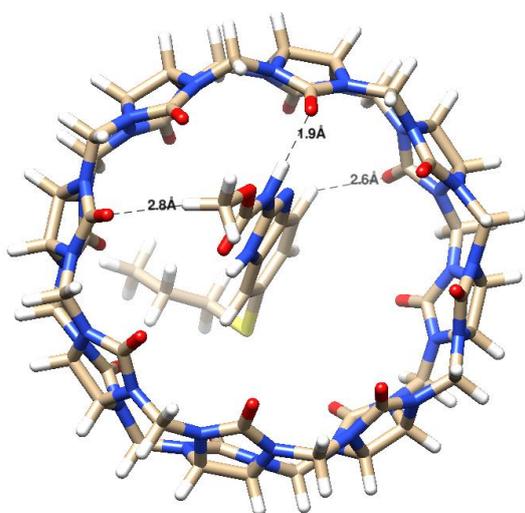
La présence des groupements carbonyles sur les extrémités du (CB7) et (CB8) assurent l'établissement d'un grand nombre de liaisons hydrogènes et contribuent fortement dans la déformation des molécules hôtes.



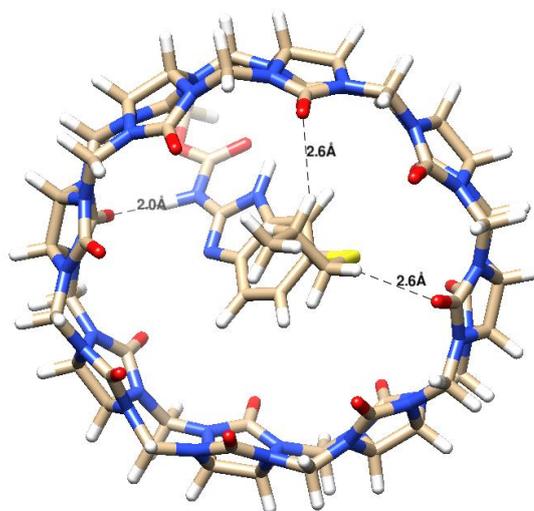
(a)



(b)



(c)



(d)

Figure.III.19 Structure des complexes (a) C1, (b) C2, (c) C'1, (d) C'2 dans l'eau optimisées par la méthode (B3LYP/6-31G(d))

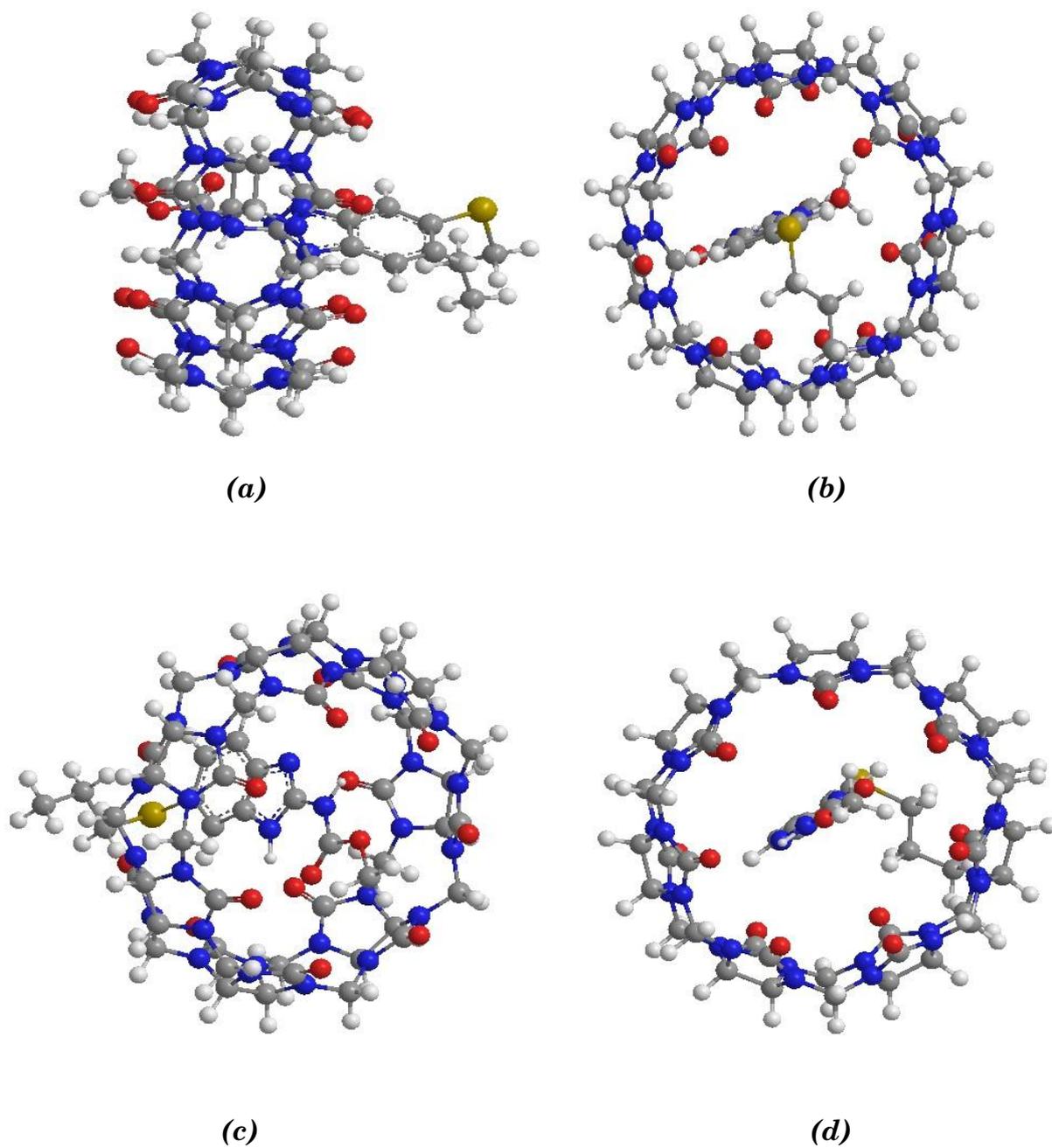


Figure III.20 Structure des complexes (a, b) C1 vue de profil et de face, (c, d) C2 vue de profil et de face, dans l'eau optimisées par la méthode (B3LYP/6-31G(d))

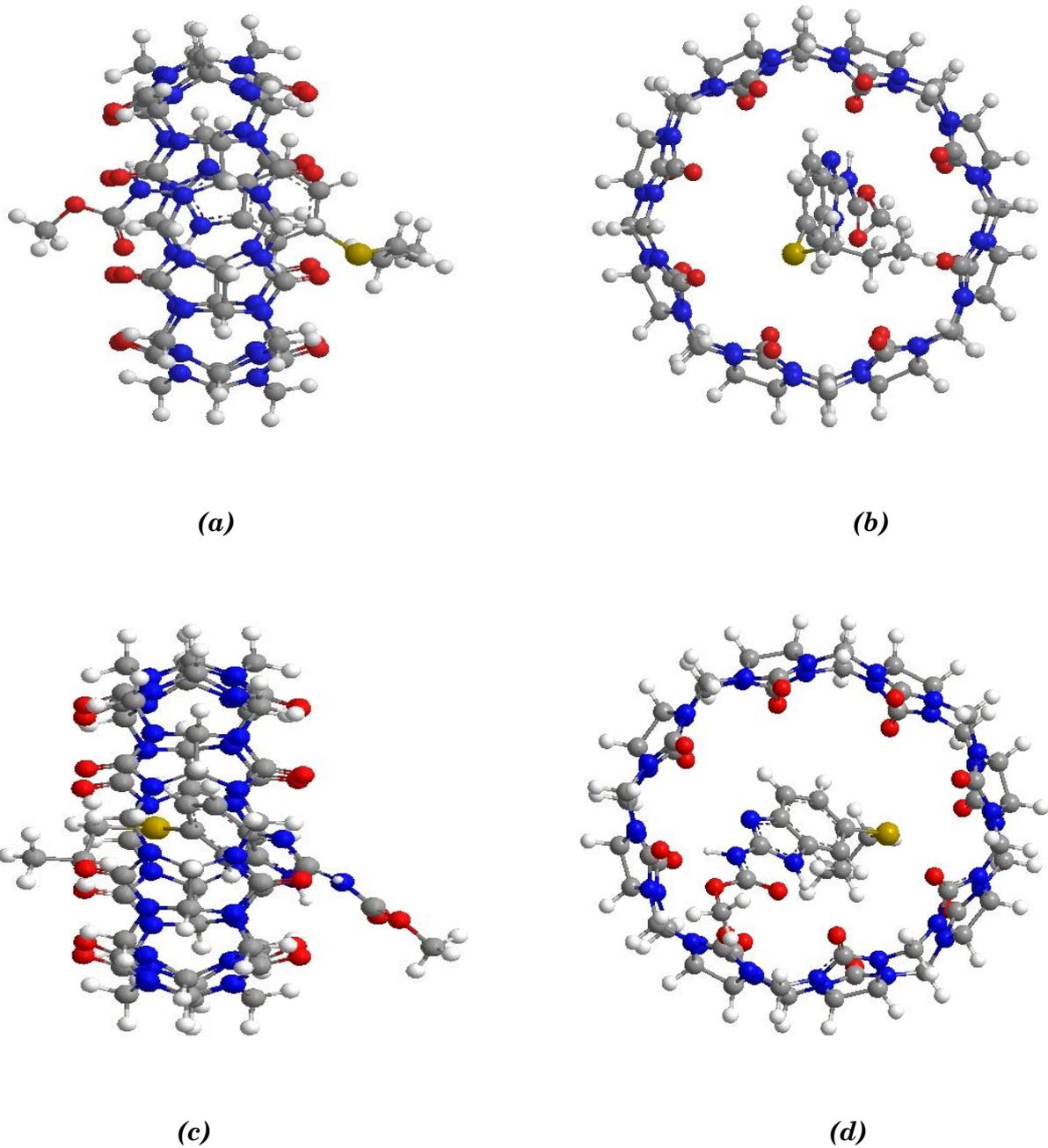


Figure III.21 Structure des complexes (a, b) C'1 vue de profil et de face, (c, d) C'2 vue de profil et de face, dans l'eau optimisées par la méthode (B3LYP/6-31G(d))

Conclusion Générale

Conclusion Générale

La présente thèse, regroupe les résultats obtenus de l'étude théorique d'un type de complexe dit : complexe d'inclusion formé entre deux partenaires, molécule hôte (CB7) et (CB8) et molécule invitée (ABZ). Les complexes étudiés ont une stoechiométrie 1 :1 (une molécule de L'ABZ et l'une des molécules (CB7) ou (CB8)).

Après optimisation des géométries des complexes étudiés C1 et C2 formés à partir de L'ABZ et le (CB7) et C'1 et C'2 formés à partir de L'ABZ et le (CB8) par la méthode de calcul B3LYP/6-31G(d), les énergies de complexation ont montré la stabilité de ces complexes. Cette stabilité est augmentée en présence de l'eau. Le calcul des énergies de déformation, les écarts énergétiques entre les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO et les descripteurs globaux suggèrent que la déformation des partenaires constituant le complexe d'inclusion et le transfert de charge entre ces deux partenaires contribuent fortement à la stabilité des complexes étudiés. Dans la phase gazeuse, les deux complexes ABZ/(CB7) et ABZ/CB8 présentent une stabilité voisine, tandis que dans l'eau, le complexe ABZ/(CB7) est le plus stable. Aussi l'ABZ dans le complexe ABZ/(CB8) est largement déformé.

D'autres mesures de stabilité que la déformation et transfert de charge ont été effectués pour confirmer les résultats des optimisations :

L'analyse NBO a montré qu'un grand nombre d'interaction de type donneur accepteur s'est établi entre les orbitales occupées et les orbitales vacantes des deux partenaires. Ces orbitales sont proches et sont distantes de moins de 2.8 Å. Différemment au complexe ABZ/(CB7), le complexe ABZ/(CB8) est stabilisé par l'établissement de fortes liaisons hydrogènes.

Le calcul des charges atomiques, a permis de déterminer les atomes responsables du transfert de charge, ce transfert est accentué sur les hétéroatomes (S, N et O) de l'ABZ, (CB7) et (CB8).

Une autre mesure aussi qui nous a permis de distinguer le transfert de charge est le calcul des déplacements chimique, qui a montré que les protons de l'ABZ sont affectés par la complexation dans le complexe ABZ/(CB7).

Les énergies de déformation des molécules ABZ, (CB7) et (CB8) obtenues ont été confirmées par le calcul des paramètres géométriques avant et après complexation.

En fin, les structures des complexes ont montré une inclusion partielle de l'ABZ dans le (CB7) et le (CB8) avec une rotation libre de l'ABZ dans ce dernier à cause de son volume large devant celui du (CB7).

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] J. W. Steed and J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry, Second Edition*, Wiley VCH Weinheim, 2009.
- [2] C. J. Pedersen, *Journal of the American Chemical Society*, 1967, 89, 7017-7036.
- [3] B. Dietrich, J. M. Lehn and J. P. Sauvage, *Tetrahedron Letters*, 1969, 34, 2885-2888.
- [4] B. Dietrich, J. M. Lehn and J. P. Sauvage, *Tetrahedron Letters*, 1969, 34, 2889-2892.
- [5] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson and G. M. Lein, *Journal of the American Chemical Society*, 1979, 101, 6752-6754.
- [6] J. Debord, Introduction à la modélisation moléculaire, 2004, pp.37-41.
- [7] W. A. Freeman, W. L. Mock and N. Y. Shih, *Journal of the American Chemical Society*, 1981, 103, 7367-7368.
- [8] J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti and L. Isaacs, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2005, 44, 4844-4870.
- [9] W. L. Mock and N.-Y. Shih, *Journal of Organic Chemistry*, 1986, 51, 4440-4446.
- [10] L. Isaacs, *Chemical Communications*, 2009, 619-629.
- [11] Y. M. Jeon, H. Kim, D. Whang and K. Kim, *Journal of the American Chemical Society*, 1996, 118, 9790-9791.
- [12] W. S. Jeon, K. Moon, S. H. Park, H. Chun, Y. H. Ko, J. Y. Lee, E. S. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, M. V. Rekharsky, V. Sindelar, D. Sobransingh, Y. Inoue, A. E. Kaifer and K. Kim, *Journal of the American Chemical Society*, 2005, 127, 12984-12989
- [13] Josef. El-On. Benzimidazole treatment of cystic echinococcosis. *Acta Tropica*. 2003 ; 85: 243-52.
- [14] Jimenez-Mejias. M. E et al. Orbital hydatid cyst: Treatment and prevention of recurrences with albendazole plus praziquantel. *J. Infect.* 2000; 41: 105-07.
- [15] S. Kemp, NJ Wheate, S. Wang, JG Collins, SF Ralph, Jour AI, VJ Higgins, JR Aldrich-Wright, *J. Biol. Inorg. Chem.* 2007, 12, 969-979.
- [16] Y. Zhao, DP Buck, DL Morris, MH Pourgholami, Jour AI, JG Collins, *Org. Biomol. Chem.* 2008, 6, 4509-4515
- [17] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular chemistry*, 2000, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England.
- [18] J. M. Lehn; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988, 27, 89-112.
- [19] J. M. Lehn, *Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives*, 1995, Weinheim VCH, New York.
- [20] H. J. Schneider, A. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, 2000, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England.

- [21] a) J. M. Lehn; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1970, 9, 175.
 b) J. M. Lehn, Sauvage J. P., Dietrich B.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 2916-2918.
- [22] D. J. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1986, 25, 1039-1057.
- [23] C. J. Pedersen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988, 27, 1021-1027.
- [24] K. Harata: *Structural Aspects of Stereodifferentiation in the Solid State. Chem. Rev.* 98 (1998).1803-1828.
- [25] J. Szejtli: Past, present, and future of cyclodextrin research*. *Pure Appl. Chem.* 76. (2004). 1825–1845.
- [26] J. Szejtli; T. Osa (Eds), “Comprehensive supramolecular chemistry”, Vol. 3, 1996, Elsevier science, New York, USA.
- [27] W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, SM Smith, T. Takaha : *Chem Rev.* 5. (1998). 1787-1802
- [28] G. Uccello-Barretta, F. Balzano, G. Sicoli, D. Paolino, S. Guccione, *Bioorg. Med. Chem.* 12 (2004) 447–458.
- [29] Q.L. Zhang, S.C. O'brien, J.R. Heath, Y. Liu, R.F. Curl, H.W. Kroto, R.E. Smalley, *J. Phys. Chem.*, 90 (1986) 525-528.
- [30] H.W. Kroto, *Nature*, 329 (1986) 529-531.
- [31] D. Bakowies, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 3704-3714.
- [32] T.G. Schmalz, W.A. Seitz, D.J. Klein, G.E. Hite, *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (1988) 1131-1136.
- [33] J. Meija ; *Anal Bioanal Chem*, 385 (2006) 6-7.
- [34] L.Y. Chiang, F.J. Lu, J.T. Lin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1995) 1283-1284.
- [35] L.Y. Chiang, V. Anantharaj, M.K. Haldar, U.S. Patent, (2005) 6949660.
- [36] S.H. Friendman, D.L. De Camp, R.P. Sijbesma, G. Srdanov, F. Wudl, G.L. Kenyon, *J. Am. Chem. Soc.*, 115 (1993) 6506-6509.
- [37] G.L. Marcorin, T. Da Ros, S. Castellano, G. Stefancich, I. Bonin, S. Miertus, M. Prato, *Org. Lett.*, 2 (2000) 3955-3958.
- [38] L. Dugan, J. Gabrielsen, S. Yu, T. Lin, D. Choi, *Neurobiol. Dis.*, 3 (1996) 129-135.
- [39] J. Lin, C. Wu, *Biomaterials*, 20 (199) 1613-1620.
- [40] K.A. Gonzalez, L.J. Wilson, W.U. Wenju, X.H. Nancollas., *Biorg. Med. Chem.*, 16 (2002) 1991-1997.
- [41] S. Bosi, T. Da Ros, S. Castellano, E. Banfi, M. Prato, *Biorg. Med. Chem., Lett.*, 10 (2000) 1043-1045.
- [42] H.B.S. Chan, B.L. Ellis, H.L. Sharma, W. Frost, V. Caps, R.A. Shields ; S.C. Tsang, *Adv. Mater.*, 16 (2004) 144-149.

- [43] D.W. Cagle, S.J. Kennel, S. Mirzadeh, J.M. Alford, L.T. Wilson *P. Natl., Acad. Sci. USA*, 96 (1999) 5182-5187.
- [44] R. Macfarlane, G. Wittmann, P. Van Loosdrecht, M. de Vries, D. Bethune, S. Stebenson, H. Dorn, *Phys. Rev. Lett.*, 79 (1997) 1397-1400.
- [45] E. Toth, R.D. Bolskar, A. Borel, G. Gonzalez, L. Helm, A.E. Merbach, B. Sitharaman, L.J. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, 127 (2005) 799-805.
- [46] a) J. Kong, M. G. Chapline, H. Dai, *Adv. Mater.*, 2001, 13, 1384-1386 ; b) M. K. Kumar, S. Ramaprabhu, *J. Phys. Chem. B*, 2006, 110, 11291-11298
- [47] J. Gabard, A. Collet, *J. Chem Soc Chem Commun.*, 1981, 1137-1139
- [48] H. A. Fogarty, P. Berthault, T. Brotin, G. Huber, H. Desvaux, J. P. Dutasta, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 12, 10332-10333
- [49] D. J. Cram, M. E. Tanner, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 7717-7727
- [50] A.F. Cronstedt, *A. Handl. Stockholm*, 18 (1756) 120.
- [51] W.H Taylor, *Z.Kristallogr*, 74(1930)1.
- [52] L. Pauling, *Proc. Nat Acad. Sci.*, 16(1930)453.
- [53] L.W. McBain, *the sorption of gases and vapors by solids*, Rutledge and sons, London, 1932, chap.5.
- [54] M. Smart, T. Esker, A. Leder, K. Sakota, *Zeolites marketing Reserch Report in Chemical Economics Handbook*, SRI International, (1999) 599.
- [55] W.M. Meier, D.H. Olson, *Atlas of Zeolites structure Types*, Structure Commission of the International Zeolites Association, Third Edition (1992).
- [56] W.M. Meier, D.H. Olson, *atlas of Zeolite structure types*, 3rd revised edition, Butterwothe-heinemann(1992).
- [57] A. Chauvel, G. Lefebvre, L. Catex, *Procédés de pétrochimie tome 1*, 2^{ème} éd., Technip 1985.
- [58] S. Liu, Y. Peter, P.Y. Zavalij, et L. Isaacs, *J. Un m. Chem. Soc.* , 2005, 127, (48) pp 16.798 16.799
- [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] J. Rodney, A.P. Blanch, S. Lorenzo, R.L. Gareth, *Angew. Chem. Int. Ed.* , 2002, 41, 275-277.
- [64] N.J. Wheate, N. Patel, O.B. Sutcliffe, *Future Med. Chem.*, 2010, 2, 231-236

- [65] X.J. Cheng, L.L. Liang, K. Chen, N. N. Ji, X. Xiao, J.X. Zhang, Y.Q. Zhang, S.-
- [66] J. Szejtli, *Pure Appl. Chem.*, 2004, *76*, 1825-1845
- [67] a) W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Org. Chem.*, 1986, *51*, 4440-4446 ; b) W. L. Mock, N. Y. Shih., *J. Org. Chem.*, 1983, *48*, 3618-3619 ; c) W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, *110*, 4706-4710 ; d) W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, *111*, 2697-2699
- [68] a) W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Org. Chem.*, 1986, *51*, 4440-4446.
- [69] C. Marquez, W. M. Nau, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, *40*, 3155-3160
- [70] C. Marquez, R. R. Hudgins, W. M. Nau, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, *126*, 5806-5816
- [71] d) W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, *111*, 2697-2699
- [72] V.D. Uzinova, C. Cullinane, K. Brix, W.M. Nau, A.I. Day, *Org. Biomol. Chem.* 8(2010) 2037-2042)
- [73] H. Cong, C.R. Li, S.F. Xue, Z. Tao, Q.J. Zhu, G. Wei, *Org. Biomol. Chem.* 9 (2011) 1041-1046
- [74] I.W. Wyman, D.H. Macartney, *Org. Biomol. Chem.*, 8 (2010) 247-252
- [75] Y. Zhao, D.P. Buck, D.L. Morris, M.H. Pourgholami, A.I. Day, J.G. Collins, *Org. Biomol. Chem.*, 6(2008) 4509-4515
- [76] R. Wang, D.H. Macartney, *Org. Biomol. Chem.* 6 (2008)1955-1960
- [77] Saleh N., Koner A. L., Nau W. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47(2008) 5398-5401
- [78] V.D. Uzinova, C. Cullinane, K ; Brix, W.M. Nau, A.I. Day, *Org. Biomol. Chem.*
- [79] W.L. Mock, T.A. Irra, J.P. Wepsiec et T.L. Manimaran, *J. Org. Chem.*, 1983, *48*, 3619
- [80] B. Schulze et U.S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, *43*, 2522 .
- [81] J.E. Moïse et A.D. Moorhouse, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, *36*, 1249.
- [82] D. Whang, K.M. Park, J. Heo, P. Ashton, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, *120*, 4899-4900
- [83] V. Balzani et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 39 (2000) 3348
- [84] V. Malandain (2002. Thèse Med. Vet., Toulouse, 158, (2002) 162.
- [85] V.J. Theodorides, T. Nawalinski,, J.B. Chang, *American Journal of Veterinary Research*, 37 (1976)1515-1516.
- [86] G. Acher. Thèse Med. Vet., Toulouse, 29 (1998) 112 .
- [87] G. Cinquetti, M. P. Massoure, P. Rey. *Traitement des parasitoses digestives (amoébose exclue)*. *EMC-Gastro-entérologie* 2013 ; 8(1) : 1-10[Article 9-062-A-60].
- [88] Josef. El-On. Benzimidazole treatment of cystic echinococcosis. *Acta Tropica*. 2003 ; 85: 243-52.

- [89] G. Webbe. Medical treatment of human hydatidosis. *Méd. Chir. Dig.* 1986; 15: 41-42.
- [90] Jimenez-Mejias. M. E et al. Orbital hydatid cyst: Treatment and prevention of recurrences with albendazole plus praziquantel. *J. Infect.* 2000; 41: 105-07.
- [91] D.H. Taylor, D.L. Morris, Combination chemotherapy is more effective in postspillage prophylaxis for hydatid disease than either albendazole or praziquantel alone. *Br. J.Surg.* 1989; 76: 954.
- [92] M. I. Yasaway, M. A. Al-Karawi, A.R. Mohamed, Combination of praziquantel and albendazole in the treatment of hydatid disease. *Trop. Med. Parasitol.* 1993; 44: 192- 94.
- [93] M. Schorderet et al. *Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.* Troisième édition. 1998. ISBN 2-87671-276-8.
- [94] E. Fisher, *Chem. Ber.*, 1894, 27, 2985-2993.
- [95] J. Szejtli, *Pure Appl. Chem.* 76 (2004) 1825-1845.
- [96] G. Crini, M. Morcellet, N. Morin, *L'actualité chimique* 247 (2001) 18-25.
- [97] E. Martin del Valle, *Proc. Biochem.* 39 (2004) 1033-1046.
- [98] a. Romer, *Am. J. Phys.* 41(1973) 1332.
- [99] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, 1995, VCH, Weinheim.
- [100] A. Bondi *J. Phys. Chem.* 68(1964)441-451.
- [101] Steiner T., *Angew. Chem.*, 2002, 114, 50-80.
- [102] Holland B.T., Abrams L., Stein A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 4308-4309
- [103] 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.* 62 (1990) 2227-2236.
- [104] J. W. Steed and J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Second Edition, Wiley VCH Weinheim,, 2009.
- [105] L. M. Salonen, M. Ellermann and F. Diederich, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2011, 50, 4808-4842.
- [106] C. A. Hunter and J. K. M. Sanders, *Journal of the American Chemical Society*, 1990, 5525-5534.
- [107] P. Metrangolo and G. Resnati, *Chemistry-a European Journal*, 2001, 7, 2511-2519.
- [108] E. Schrödinger. *Ann. Phys.* 1926, 79, 361. E. Schrödinger. *Ann. Phys.* 1926, 79,489.
- [109] M. Born, R. Oppenheimer. *Ann. Physik.* 1927, 389, 457-484.
- [110] D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Philos. Soc.* 1928, 24, 89.
D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 1928, 24, 426.
- [111] V. Fock, *Z. Physik.* 1930, 61, 126-148.

- [112] J.L. Rivail, *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes*, 2ième éd, CNRS Edition, 1999
- [113] (a) L.H. Thomas: *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 23 (1927) 452, (b) Fermi E, *Springer Handbook of Atomic, Molecular and Optical Physics*, *Rend. Accad* 6 (1927) 602.
- [114] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev A* 136 (1964) 864
- [115] M. Rahim, Thèse de Doctorat soutenue le 26/05/2015 à l'université de Guelma.
- [116] A.D. Becke, *Phys. Rev. A* , 38(1988)3098.
- [117] J.P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B* 1986, 33, 8800, 1989, 403399
- [118] J.P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B* 45(1992)13244.
- [119] Y. Zhang, W. Yang, *Phys. Rev. Lett.* 80(1998)890.
- [120] J.P. Perdew, S. Kurth, A. Zupan, P. Blaha, *Phys. Rev. Lett.* 82(1999)2544, 82(1999) 5179 (Erratum).
- [121] R.S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* 23(1955) 1833-1846.
- [122] W. J. Hehre ; Lathan, W. A.; Ditchfield, R.; Newton, M. D.; Pople, J. A. *Gaussian* 70, 1970 (Quantum Chemistry Program Exchange, Program No. 237).
- [123] K. Fukui and R. Hoffman the Nobel Prize in Chemistry 1981.
- [124] I. Djilan, Thèse de Doctorat soutenue le 22/05/2014 à l'université de Guelma.
- [125] P. Politzer; Mulliken, R. S. *J. Chem. Phys.* 1971, 55, 5135-5136.
- [126] "Mulliken populations involving Li compounds are wholly unreliable and should not be given serious consideration." Collins, J. B.; Streitwieser, A. *J. Comput. Chem.* 1980, 1, 81–87.
- [127] De Proft, F.; Martin, J. M. L.; Geerlings, P. *Chem. Phys. Lett.* 1996, 250, 393-401.
- [128] F. London, Théorie quantique des courants interatomiques dans les combinaisons aromatiques, *J. Phys., Radium.* 8 (1937) 397–409.
- [129] J. A. Pople. *Proc. R. Soc., London* 239 (1957) 541–549.
- [130] J. A. Pople. *Proc. R. Soc., London* 239 (1957) 550–556.
- [131] H. F. Hameka. *Mol. Phys.* 1(1958)203–215.
- [132] D. Zeroka, H. F. Hameka. *J. Chem. Phys.* 45(1966) 300–311.
- [133] H. F. Hameka. *Rev. Mod. Phys.* 34 (1962) 87–101
- [134] J. A. Pople. *Faraday Soc.* 34 (1962)7–14.
- [135] Zhou R. "Free energy landscape of protein folding in water: explicit vs. implicit solvent". *Proteins* 53 (2): 148–61, November 2003
- [136] N. L'évy. *Solvation des macromolécules complexes : une approche fonctionnelle de l'équation de Poisson-Boltzmann*. Thèse de Doctorat, Université d'Evry Val d'Essonne, 2002.

- [137] Feig, M. and Brooks, B. R., 3rd. Recent advances in the development and application of implicit solvent models in biomolecule simulations. *Curr Opin Struct Biol* 14 (2): 217-224, 2004.
- [138] Roux B, Simonson T. "Implicit solvent models". *Biophys. Chem.* 78 (1-2): 1–20, April 1999.
- [139] Baldrige, K.; Klamt, A. J. *Chem. Phys.* 1997, 106,6622.
- [140] Cossi, M.; Mennucci, B.; Pitarch, J.; Tomasi, J. J. *Comput. Chem.* 1998, 19, 833.
- [141] Miertus, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. J. *Chem. Phys.* 1981,55,117-129.
- [142] Un Modèle de Solvatation Semi-Implicite pour la Simulation des Macromolécules Biologiques ; Nathalie BASDEVANT (née CAPITAINÉ) pour obtenir le titre de Docteur de l'université d'Evry-val-d'essonne, p56, 2003
- [143] Barone, V.; Cossi, M. *J. Phys. Chem. A* 1998, 102, 1995-2001.
- [144] Asma Aloui, thèse de l'université Claude Bernard lyon1, 2010.
- [145] Colonna-Cesari, F. and Sander, C. Excluded volume approximation to protein-solvent interaction. *Biophys J* 57(5):1103, 1990
- [146] Na'il Saleh, Abbas Khaleel, Hmoud Al-Dmour, Bassam al-Hindawi, Elena Yakushenko, Host-guest complexes of cucurbit [7]uril with albendazole in solid state. Thermal and structural properties, *J. Therm. Anal. Calorim.* 111 (2013) 385–392.
- [147] Hyperchem Release 7.51 for Windows 2002 Hypercube. Inc. 2002.
- [148] UCSF Chimera, production 1.10.1 (build 40427) 09/01/2015 00:13:38 UTC platform: Windows 64. Windowing system : win 32.
- [149] A.D. Becke. *Phys. Rev. A*38 (1988) 3098–3100.
- [150] Lee C, Yang W, Parr RG. *Phys. Rev. B* 37(1988) 785–789.
- [151] Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B.

Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, USA, 2009.

[152] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Rob, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, *Gaussian 05* (Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2005).

[153] Haizhen Zhang, Tyler A. Ferrell, Matthew C. Asplund, David V. Dearden, Molecular beads on a charged molecular string: α , ω -alkyldiammonium complexes of cucurbit[6]uril in the gas phase, *Int. J. Mass Spectrom.* 265 (2007) 187–196.

[154] Diana Bogdan, C. Morari . *Physics Letters A* 366 (2007) 454–459

Annexe
Publication



Density functional study of inclusion complex of Albendazole/cucurbit [7]uril: Structure, electronic properties, NBO, GIAO and TD-DFT analysis



Merabet Nora, Madi Fatiha, Nouar Leila *, Haiahem Sakina, Khatmi DjamelEddine

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

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 May 2015

Received in revised form 15 June 2015

Accepted 17 June 2015

Available online xxxx

Keywords:

Cucurbit [7]uril

Albendazole

DFT

NBO

GIAO

TD-DFT

ABSTRACT

In the present work, we investigate theoretically, the structure and electronic properties of inclusion complex of cucurbit [7]uril(Q[7]) with Albendazole (ABZ) using DFT calculations. Two modes of complexation were taken into consideration and the effect of solvent is explicitly taken into account. The results obtained with B3LYP/6-31G (d) method clearly indicate that the complexes formed are energetically favored with or without solvent. C1 complex (Albendazole entering the cavity of Q[7] by propyl and aromatic groups) is found more favored than C2 complex (Albendazole entering the cavity of Q[7] by carbamate group). ¹H nuclear magnetic resonance (NMR) was calculated by the Gauge-Including Atomic Orbital method and compared with available experimental data. Finally, TD-DFT calculations of visible spectra were analyzed and discussed. The theoretical calculation agrees well with that obtained from experimental data.

© 2015 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

Albendazole (ABZ) (Fig. 1a) which is chemically known as methyl[5-(propylthio)-1H-benzimidazol-2-yl]carbamate has potent antiproliferative activity, and its clinical application as an anti-cancer agent is limited by its low aqueous solubility [1–7]. In order to increase the solubility of Albendazole and to use it in complex form, Na'il Saleh et al. [8] have prepared and characterized the encapsulation of ABZ in Q[7] by NMR and FT-IR techniques. The results indicate that the ABZ molecule is partially entrapped in the Q[7] cavity. However, the results obtained from ¹H NMR spectroscopy are not enough to describe the nature of intermolecular binding. So to complement these results, theoretical studies based on the density functional theory must be carried out to give a definitive geometry to the inclusion complex.

Cucurbit[n]uril (CB[n], n = 5, 6, 7, 8) is a relatively new family of macrocyclic host molecules. They are rigid macrocycles with unique cavities rimmed by carbonyl oxygens [8–10]. The use of cucurbit[n]urils (Q) macrocycles [11–13] in drug developments has attracted attention over the recent years [14,15] due to their distinct properties when compared to other classes of delivery vehicles such as dendimers, nanoparticles, or carbon nanotubes. Out of Q[n]s (n = 5, 6, 7 and 8). The Q[7] (Fig. 1b) host has been of particular interest in recent years because of its superior solubility in aqueous solution compared to other Q[n] members and its remarkable ability to form host–guest complexes

[16]. Additionally, Q[7] is characteristic of low toxicity, high chemical and thermal stability [17]. There are many reports available in open literature exploring Q[7] as a successful host molecule [18,19]. Q[7] forms 1:1 complex with large number of guest molecules with very high association equilibrium in aqueous solution [16].

In this paper, we have investigated the inclusion processes of ABZ into Q[7] cavity using a B3LYP/6-31G(d) level of theory with the aim to give some insights about the geometry, electronic properties and the driving forces governing the formation of the inclusion complex.

2. Methodology

The quantum mechanical calculations were carried out at the density functional theory incorporating the Beck's three-parameter [20] exchange coupled with Lee et al.'s (B3LYP) correlation functional [21] which were obtained employing Gaussian 09 program [22].

The hybrid functional B3LYP has shown to be highly successful for calculation the electronic properties such as ionization potentials, electronic states and energy gaps [20–22]. The structures of ABZ and Q[7] were constructed using Hyperchem 7.5 molecular modeling package [23]. The penetration of ABZ in the cavity of the Q[7] can be done according two models. The model in which ABZ entering into the cavity of the Q[7] by propyl and aromatic groups was called the "C1 complex", the other in which ABZ entering into the cavity of the Q[7] by carbamate group was called the "C2 complex" (Fig. 2).

For the DFT calculations, no constraints were imposed on the whole system, especially no parameters were fixed. So the ABZ molecule was

* Corresponding author.

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

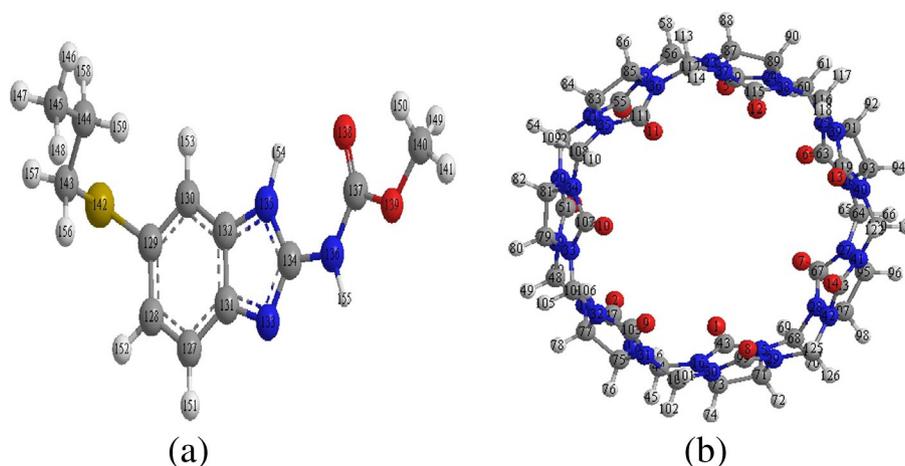


Fig. 1. Geometrical structures of ABZ (a) and Q[7] (b) optimized at B3LYP/6-31G(d) method. Atomic numbering of ABZ and Q[7].

free to move in the cavity of the Q[7] during the whole optimization process. Therefore, conformational changes of the host as well as of the guest molecule were explicitly allowed. The complexation energy (ΔE) between ABZ and Q[7] was calculated for the minimum energy structure according to the following:

$$\Delta E = E_{\text{complex}} - (E_{\text{free ABZ}} + E_{\text{free Q[7]}}) \quad (1)$$

where E_{complex} , $E_{\text{Q[7]}}$, and $E_{\text{free ABZ}}$ represent respectively the total energy of the complex, the free optimized Q[7], and the free optimized ABZ energy. The deformation energy of the guest or the host molecule can be obtained by Eqs. (2) and (3):

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

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

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

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

It is important to know the effect of water molecules on the stability of the ABZ/Q[7] complex, so the geometries obtained by DFT calculations in vacuum of the complexes were optimized in water. We represented

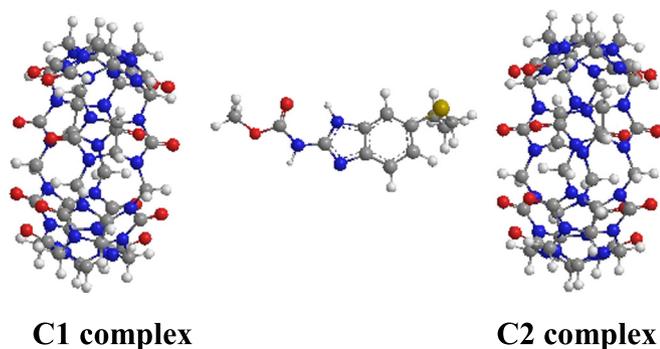


Fig. 2. The proposed structures of CBZ/Q[7] complex for C1 and C2 complexes.

the solvent implicitly by calculation polarized continuum model (CPCM) [24]. B3LYP calculations using the 6-31G(d) basis set was generally consistent with the experiments and provide valuable data to complement the experimental work, while the agreement with experiment also increases our confidence in the computational results.

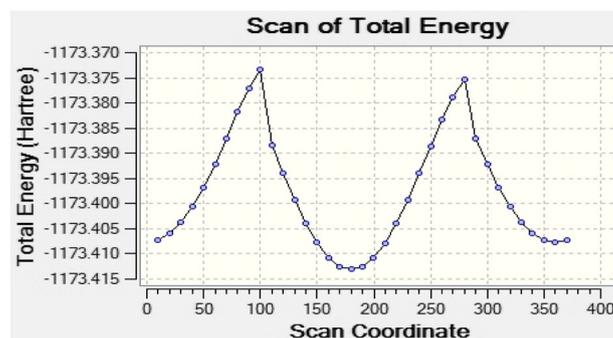


Fig. 3. Scan of total energy of θ_2 ($C_{134}N_{136}C_{137}O_{139}$) torsional angle calculated by B3LYP/6-31G(d) method.

Table 1

Complexation energies, DEF, dipole moment, HOMO, LUMO, $\Delta(\text{HOMO} - \text{LUMO})$, chemical potential (μ), electronegativity (χ), softness (S), hardness (η) and electrophilicity (ω) of the ABZ, CB[7] and inclusion complexes in vacuum calculated by B3LYP/6-31G(d) method.

	In vacuum			
	ABZ	Q[7]	C1 complex	C2 complex
E (kcal/mol)	-739,982.49	-2,643,200.44	-3,383,194.87	-3,383,195.46
ΔE (kcal/mol)			-11.94	-12.53
DEF (ABZ) (kcal/mol)			-0.68	-0.50
DEF (Q[7]) (kcal/mol)			-9.99	-10.01
D (Debye)	4.50	0.004	5.56	5.61
HOMO (eV)	-5.69	-6.48	-4.33	-4.07
LUMO (eV)	-0.57	0.72	0.63	0.63
$\Delta(\text{HOMO} - \text{LUMO})$ (eV)	-5.12	-7.20	-4.96	-4.70
μ (eV)	-3.13	-2.88	-1.85	-1.72
χ (eV)	3.13	2.88	1.85	1.72
S (eV)	0.39	0.27	0.40	0.42
η (eV)	2.56	3.60	2.48	2.35
ω (eV)	1.91	1.15	0.69	0.63

Table 2

Complexation energies, DEF, dipole moment, HOMO, LUMO, $\Delta(\text{HOMO} - \text{LUMO})$, chemical potential (μ), electronegativity (χ), softness (S), hardness (η) and electrophilicity (ω) of the ABZ, Q[7] and inclusion complexes in water calculated by B3LYP/6-31G(d) method.

In water				
	ABZ	Q[7]	C1 complex	C2 complex
E (kcal/mol)	-739,990.41	-2,643,271.47	-3,383,280.42	-3,383,280.52
ΔE (kcal/mol)			-18.54	-18.64
DEF (ABZ) (kcal/mol)			-7.33	-7.95
DEF (Q[7]) (kcal/mol)			-11.68	-11.33
D (Debye)	5.94	0.07	6.81	7.51
HOMO (eV)	-5.91	-6.69	-5.59	-5.53
LUMO (eV)	-0.73	0.53	-0.46	-0.47
$\Delta(\text{HOMO} - \text{LUMO})$ (eV)	-5.18	-7.22	-5.13	-5.06
μ (eV)	-3.32	-3.08	-3.02	-3.00
χ (eV)	3.32	3.08	3.02	3.00
S (eV)	0.39	0.28	0.39	0.40
η (eV)	2.59	3.61	2.56	2.53
ω (eV)	2.13	1.31	1.78	2.53

After that, ^1H NMR calculations were carried out to quantify the chemical shifts of protons of Q[7], ABZ and their inclusion complex. The optimized molecular geometries was performed with the

Gauge-Independent Atomic Orbital (GIAO) method and the B3LYP/6-31G(d) model chemistry. At last, the calculations of maximum visible absorption of the studied complexes were performed by the TD-DFT method.

3. Results and discussions

3.1. Conformational search

Before the creation of the inclusion complex, we have made a conformational search in order to find the global minimum of ABZ, the level with the B3LYP/6-31G(d) basis set was used to derive all theoretically possible conformer forms of the molecule. Six dihedral angles are taken into account, as follows: $\theta 1$ ($\text{C}_{134}\text{N}_{136}\text{C}_{137}\text{O}_{138}$), $\theta 2$ ($\text{C}_{134}\text{N}_{136}\text{C}_{137}\text{O}_{139}$), $\theta 3$ ($\text{N}_{136}\text{C}_{137}\text{O}_{139}\text{C}_{140}$), $\theta 4$ ($\text{O}_{138}\text{C}_{137}\text{O}_{139}\text{C}_{140}$), $\theta 5$ ($\text{C}_{129}\text{S}_{142}\text{C}_{143}\text{C}_{144}$) and $\theta 6$ ($\text{S}_{142}\text{C}_{143}\text{C}_{144}\text{C}_{145}$). For each angle the structure of ABZ was fully optimized with the B3LYP/6-31G(d) method.

To find a more stable structure for each angle, the energy calculation by scanning θ from 0° to 360° at 30° intervals was carried out. As shown in the supplementary figure, several stable energy conformers for ABZ were identified. The most stable conformer was obtained at 180° for dihedral angle $\theta 2$ (Fig. 3). Then, the lowest-energy structure found in the conformational searches was used as the starting structure to create Q[7] inclusion complexes.

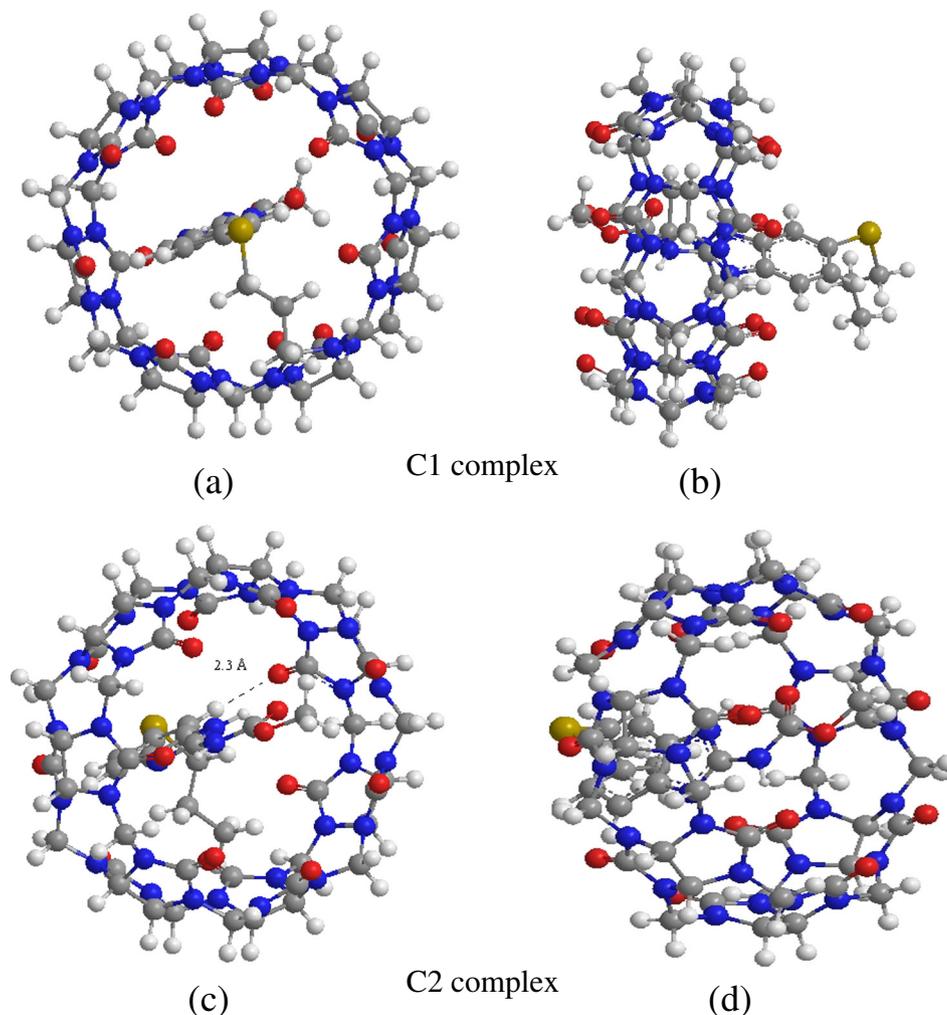


Fig. 4. B3LYP/6-31G(d) energy minimized structure of C1 complex for the (a) bird's eye-view, (b) side view and C2 complex for the (c) bird's eye-view, and (d) side view. Hydrogen bonds are indicated by dotted lines.

Table 3
Distances in Q[7] before and after inclusion with ABZ.

Distances	Free ABZ	Q[7] in C1 complex	Q[7] in C2 complex
O ₇ –O ₃	8.5	8.2	7.8
O ₉ –O ₁₂	8.5	8.9	7.8
C ₄₄ –C ₅₉	10.5	10.6	10.8
C ₆₃ –C ₄₈	10.5	10.2	10.1
N ₁₅ –N ₂₂	10.6	10.7	10.9
N ₂₁ –N ₂₈	10.6	10.5	10.5

3.2. Energies

Tables 1 and 2 summarize complexation energies, DEF, dipole moment (D), HOMO, LUMO, $\Delta(\text{HOMO} - \text{LUMO})$, chemical potential (μ), electronegativity (χ), softness (S), hardness (η) and electrophilicity (ω) of the ABZ, Q[7] and inclusion complexes in vacuum and in water. From Tables 1 and 2, it can be seen that the negative complexation

energy for the inclusion complexes indicate that the encapsulation processes in vacuum and in water are thermodynamically favorable in nature. The difference in complexation energy for the inclusion complexes in vacuum of ABZ with Q[7] between the two complexes C1 and C2 corresponds to -0.59 kcal/mol (Table 1). When the complexes take place in aqueous solution (Table 2); the complexation energies were found equal to -18.54 kcal/mol for C1 complex and to -18.64 kcal/mol for C2 complex; corresponding to a difference between the two complexes equal to 0.1 kcal/mol. The results of calculations listed in Table 2 confirm those obtained in vacuum (Table 1). The C2 complex in water is indeed significantly more favorable than the other complexes. These results agree with the experimental observations [8]. In addition, upon complexation, a remarkable distortion of the ABZ and the Q[7] molecules were detected. The results indicated that the deformation energy of the ABZ molecule in vacuum and in water is higher than that of Q[7] in C1 and C2 complexes. In water, the Q[7] molecule in C2 complex requires more energy than in the C1

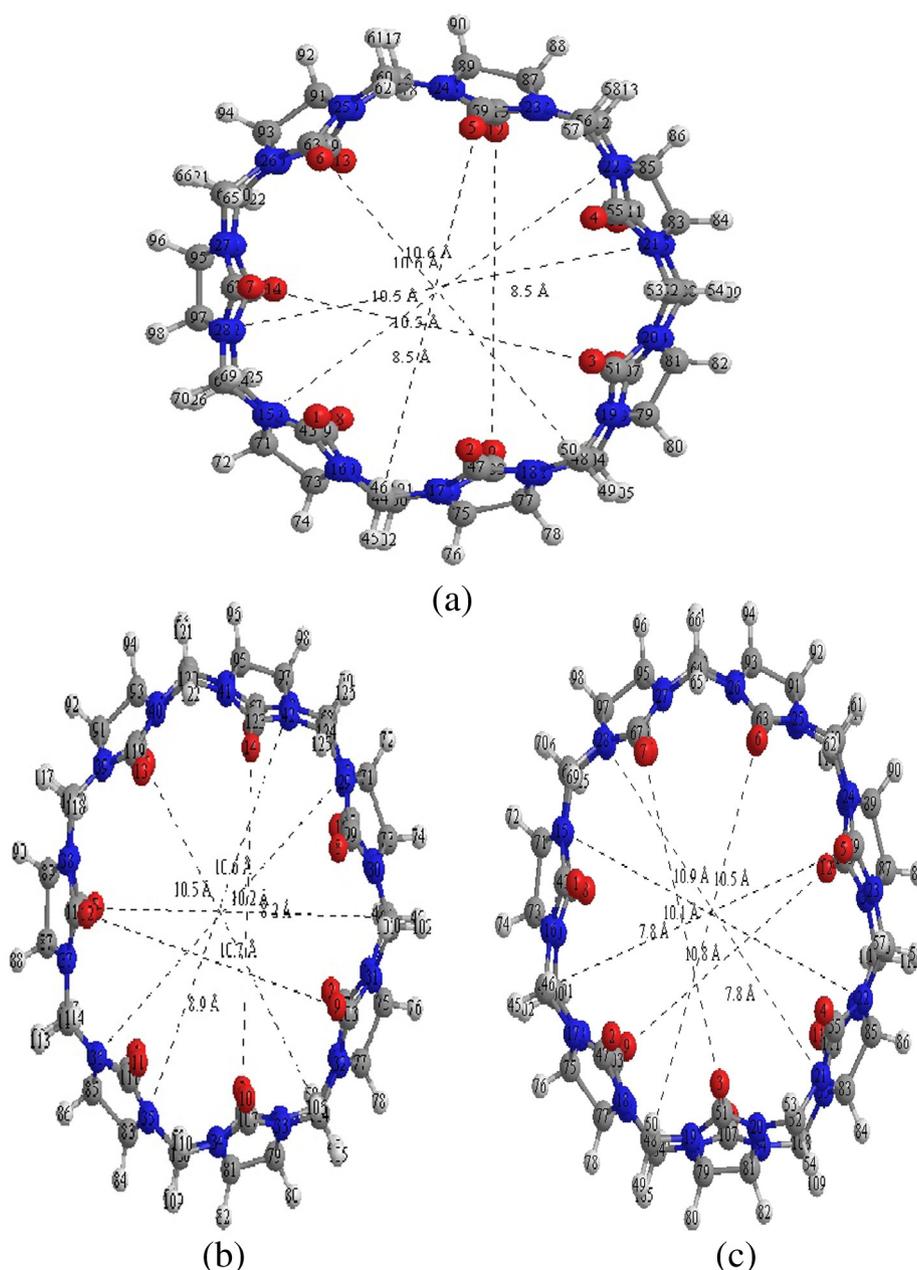


Fig. 5. B3LYP/6-31G(d) optimized structure of Q[7] free (a) and in C1 (b) and C2 (c) complexes. The dotted line length represents the distance between numbered atoms.

complex. In contrast, ABZ molecule in C1 complex requires slightly more energy than for C2 complex in order to adapt its structure to bind within the cavity of Q[7]. From Tables 1 and 2, we noticed that all the inclusion complexes in vacuum and in water showed dipole moment values higher than the corresponding isolated molecules. The augmentation of the polarity of the Q[7] indicates the formation of complexes. From these results it can be concluded that the dipole moment values show a strong correlation with the complexation behavior of the molecules.

3.3. Geometric parameters

The B3LYP/6-31G(d) optimized geometries of ABZ/Q[7] inclusion complexes in water are presented in Fig. 4. The structural analysis of C2 complex show the presence of one hydrogen bonds formed between hydrogen atom H (153) of ABZ and oxygen atom O (1) of Q[7] with a distance of 2.3 Å (see Fig. 4b). In the case of C1 complex no H-bond was found, this explains why the complexation energy of the inclusion in the C2 complex is lower than that of the C1 complex (see Fig. 4a). Upon examining the optimized geometries of C1 and C2 complexes in water, we notice that the ABZ molecule is inserted partially into the cavity of Q[7]. In C2 complex, the carbamate group is located outside of the Q[7] portal, whereas the propyl and aromatic groups are located within the Q[7] cavity. In C1 complex the carbamate methyl is located inside of the Q[7] cavity. The proposed inclusion complex with Albendazole for C2 complex in water in agreement with the experimental observations [8].

The structural parameters of the host molecule before and after complexation obtained from the B3LYP/6-31G(d) calculations in water are summarized in Table 3 and Fig. 5. Upon complexation, a remarkable distortion of the Q[7] molecule was detected. This one was confirmed by comparing the variation of the mean distances between the nitrogen, carbon and oxygen atoms. As can be seen in Table 3 the distances are changed after inclusion of ABZ into Q[7] cavity. The N₁₅–N₂₂ distance is increased after complexation with ABZ, the difference is 0.1 Å for C1 and C2 complexes. In the case of C₆₃–C₄₈ distance, the initial value is of 10.5 Å after inclusion it become 10.2 Å for C1 complex and 10.1 Å for C2 complex. For C₄₄–C₅₉ distance become longer after interaction with ABZ the difference is about 0.1 Å for C1 complex and about 0.3 for C2 complex. Also for O₇–O₃ distance (8.5 Å), after inclusion it become 8.2 Å and 7.8 Å for C1 and C2 complexes respectively. The geometrical changes of Q[7] before and after guest inclusion are shown in Fig. 5a–c. The round cavity (Fig. 5a) of Q[7] turns into a deformed shaped cavity (Fig. 5b, c). It is interesting to note A great deformation of Q[7] in C2 complex when compared to in C1 complex. This indicates that Q[7] in C2 complex adopts a specific conformation to form stable inclusion complex with ABZ. This result is confirmed by the deformation energy (see Tables 1 and 2). From these results we conclude, that the nitrogen, carbon and oxygen atoms play a significant role in binding the ABZ.

3.4. Electronic and charge properties

The results of the HOMO and LUMO energies of the isolated host, guest and their complexes are summarized in Tables 1 and 2. The LUMO as an electron acceptor represents the ability to obtain an electron and HOMO represents the ability to donate electron. The most important terms in this kind of interaction are contributed from the partial charge transfer between the HOMO of one component and the LUMO of another. The ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$) gap is an important scale of stability [25] and chemicals with large ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$) values tend to have higher stability. The Δ ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$) of the C2 complex (in vacuum and in water) was higher than that of C1 complex. Fig. 6 illustrates the HOMO and LUMO energy orbital pictures of C1 and C2 complexes in water. These results indicate that the HOMO orbital is localized on the benzimidazole ring and propylthio group of ABZ and the LUMO orbital is observed on the Q[7].

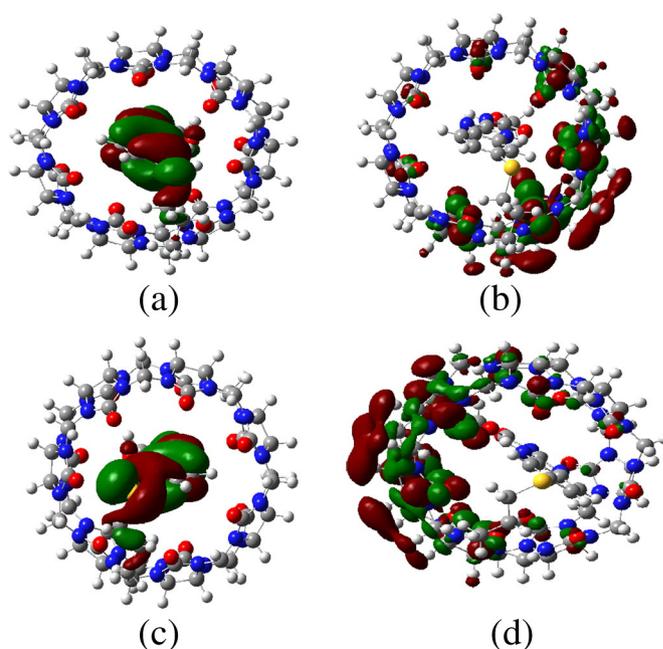


Fig. 6. Typical contour plots of HOMO and LUMO respectively of C1 complex (a), (c) and C2 complex (b), (d) in water.

The global indices of reactivity are presented in Tables 1 and 2. The value of electronic chemical potential μ , electronegativity χ , softness S , hardness η and electrophilicity ω for complexes is differing from the individual host and guest molecules. (i) The chemical potential of all the inclusion complexes are negative which indicates that all the inclusion process are spontaneous. (ii) The global hardness (η) of the C1 and C2 complexes decreased after the ABZ penetrate into the cavity of the Q[7]. (iii) Softness of the C2 complex in vacuum and in water is higher than that of the C1 complex. (iv) ω is an important index of electrophilicity and large values are characteristics of most electrophilic systems. Based on this reasoning, we can conclude, from the results, that the C2 complex in water is qualified as the most electrophilic. On the other hand, the charge transfer interactions play a relevant role in the stabilization of the inclusion complexes. The calculated of the NBO charges of the heavy atoms for the free ABZ, charge transfer of C1 and C2 complexes are summarized in Table 4. As it could be observed in Table 4, that the partial charge of the atoms of ABZ was significantly changed during the complexation. Charge distribution reveals that the charges

Table 4

Mulliken charges of the atoms of ABZ, charge transfer of the C1 and C2 complexes by NBO calculations.

Atom no.	Free ABZ	ABZ in C1 complex	ABZ in C2 complex
C127	−0.055	−0.037	−0.033
C128	−0.017	−0.034	−0.044
C129	−0.119	−0.114	−0.118
C130	−0.031	−0.012	−0.004
C131	0.240	0.232	0.229
C132	0.362	0.338	0.338
N133	−0.614	−0.620	−0.620
C134	0.758	0.757	0.756
N135	−0.353	−0.362	−0.363
N136	−0.345	−0.349	−0.355
C137	0.834	0.831	0.833
O138	−0.544	−0.543	−0.542
O139	−0.475	−0.480	−0.480
C140	0.333	0.304	0.307
S142	0.013	0.001	−0.004
C143	−0.036	−0.053	−0.051
C144	0.042	0.050	0.048
C145	0.006	−0.008	−0.012

Table 5
Donor–acceptor interactions and stabilization energies $E^{(2)}$ (kcal/mol) of ABZ/Q[7] in water.

Donor	Acceptor	$E^{(2)}$ B3LYP/31G(d)	Å
<i>C1 complex</i>			
LP(O1)	σ^* (C 140–H 149)	0.56	2.5
LP(O2)	σ^* (C 140–H 150)	0.63	2.6
LP(O8)	σ^* (C 130–H 153)	0.75	2.5
LP(O12)	σ^* (C 127–H 151)	1.26	2.5
Total		3.20	
<i>C2 complex</i>			
LP(O1)	σ^* (C 130–H 153)	2.01	2.3
LP(O2)	σ^* (C 143–H 156)	0.59	2.7
LP(O5)	σ^* (C 127–H 151)	0.54	2.5
LP(O14)	σ^* (C 140–H 150)	0.76	2.5
Total		3.90	

of some atoms C128, N133, N136 and C145 of the ABZ in C1 and C2 complexes are more negative than those in isolated form; while others atoms such C144, is more positive than those in the isolated ABZ. In C137, C131 and C132 charges of the atoms of ABZ were decreased after complexation. This means that when the guest molecule interacts with Q[7], its charge distribution changes.

3.5. NBO analysis

The natural bonding orbital (NBO) analysis was applied for investigating the hydrogen bond (donor–acceptor interactions) in the complexes of ABZ with Q[7]. Table 5 shows some of the significant donor–acceptor interactions and their stabilization energies $E^{(2)}$. The interaction energies of these contacts are in the range of 0.56–1.26 kcal/mol in C1 complex and 0.54–2.01 kcal/mol in C2 complex. The obtained stabilization energies $E^{(2)}$ from B3LYP/6-31G(d) were 3.2 and 3.9 kcal/mol for C1 and C2 complexes respectively. Thus, the encapsulation of ABZ with Q[7] for C1 (3.2 Kcal/mol) complex is less demanding in energy than C2 (3.9 Kcal/mol) one. The structures of the energy minimum obtained with B3LYP/31G(d) calculations show the presence of several intermolecular hydrogen bond interactions as shown in Fig. 7. In C1 complex, when ABZ plays the role of acceptor, the important interaction is observed between LP(O12) and σ^* C 127–H 151 (1.26 kcal/mol, 2.5 Å). For C2 complex, the greater interaction is formed between LP(O1) and σ^* C130–H153 (2.01 kcal/mol, 2.3 Å). In addition, the implicated orbitals

in donor acceptor interaction of ABZ in C2 complex are mainly of benzimidazole ring. The intermolecular distances between occupied and unoccupied orbital's given in NBO analysis of the two molecules are as follows: (i) O1 – H 153: 2.3 Å; (ii) O2 – H 156: 2.7 Å; (iii) O5 – H 151: 2.5 Å and (iv) O14 – H 150: 2.5 Å. Thus, the benzimidazole ring is closed to internal behavior of CB[7], which explains the upfield shifts for the ABZ propyl and benzimidazole resonances observed experimentally [8]. The encapsulation of benzimidazole ring into CB[7] cavity is found theoretically for carbendazim/CB[7] inclusion complex by B3LYP/631G and HF/6-31G calculations [18].

3.6. GIAO/DFT calculation

The Gauge-Including Atomic Orbital (GIAO) method as implemented in Gaussian 09 was employed for ^1H NMR calculations and by employing the density functional theory B3LYP at 6-31G* basis set with using corresponding TMS shielding calculated at the same theoretical level as the reference. The solvent effects have been investigated using the CPCM method for water as a solvent ($\epsilon = 78.35$) [26]. ^1H NMR calculations of isolated ABZ and C2 complex in water are presented in Table 6. 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. Inclusion of ABZ in Q[7] cavity is put in evidence by the change in chemical shifts of some of the guest protons, in comparison with the chemical shifts of the same protons in the free component. In Table 6, we reported and compared the values of NMR chemical shifts (δ) computed with B3LYP/6-31G* method to those obtained from experimental data. As can be seen from Table 6, the protons signals of H151 and H157 of ABZ after complexation shifted to a large field. Whereas the signals of the other protons of ABZ have lowest chemical shifts changes. From Table 6, the largest difference between the theoretical chemical shifts and experimental chemical shifts is seen in protons H₁₅₃. The possible cause of this difference is the hydrogen bonds formed between hydrogen atom H (153) of ABZ and oxygen atom O (1) of Q[7]. According to the theoretical data from the Gauge-Including Atomic Orbital (GIAO) method and the experimental data from ^1H NMR we can conclude that Q[7] forms an inclusion complex with ABZ, where only the carbamate methyl is located outside of the Q[7] portal, whereas the propyl and aromatic groups are located within the Q7 cavity.

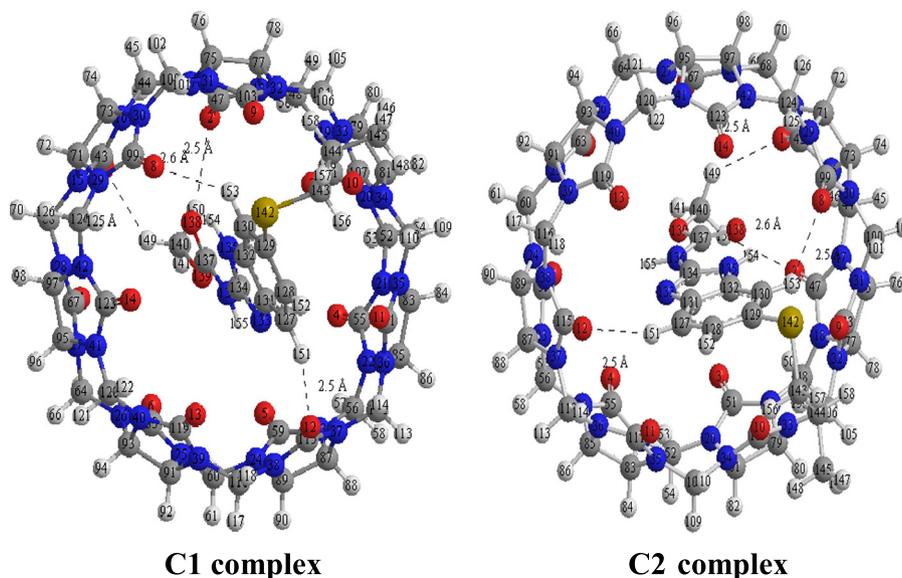


Fig. 7. The hydrogen bonds in C1 and C2 complexes in water.

Table 6
Calculated NMR shifts.

¹ H-shift of atom (ppm)	ABZ	$\delta_{\text{ABZ in C2 complex}}$	$\delta_{\text{Experimental [8]}}$	$\Delta\delta$
H ₁₅₁	7.25	7.76	7.30	0.46
H ₁₅₂	7.37	7.21	6.50	0.71
H ₁₅₃	7.48	7.95	6.50	1.45
H ₁₅₇	2.78	2.46	2.10	0.36
H ₁₅₈	1.72	1.62	0.90	0.72
H ₁₄₇	0.94	0.87	0.10	0.77

$$\Delta\delta = \delta_{\text{ABZ in C2 complex}} - \delta_{\text{Experimental}}$$

3.7. UV-vis spectra

To investigate the nature of electronic transitions, the electronic spectra of the studied complexes were calculated using the time-dependent density functional theory (TD-DFT) approach at the B3LYP/6-31G(d) level on the basis of fully optimized ground-state structure. Calculations are performed in water at CPCM model [27]. All computational predictions of the UV-vis spectra are summarized in Fig. 8 and Table 7. For C1 complex, the absorption bands are observed at 249 nm, 255 nm and 270 nm. The absorption band at 249 nm having oscillator strength of 0.305. In this excitation, the H-2 → L (4.21%) and H → L (86.38%) configurations are responsible for this absorption. The band at 255 nm has oscillator strength of 0.001 and vertical excitation energy equal to 4.896 eV. For the third band at 270 nm the vertical excitation energy equal to 5.055 eV. For C2 complex, the absorption bands are observed at 240 nm, 258 nm and 280 nm. The absorption band at 280 nm having oscillator strength of 0.120 and vertical excitation energy equal to 5.084. H-2 → L (82.25%), H-1 → L + 1 (2.41%), H → L (5.19%) and H → L + 1 (3.59%) configurations can be responsible for this absorption.

Table 7
Vertical excitation energies (eV), oscillator strengths (f) and configurations of excitations.

		E (eV)	f	Configuration	Main attribution
Complex 1	Band 1	4.575	0.3052	H-2 → L (4.21%) H → L (86.38%)	CBZ/Q[7]
	Band 2	4.8960	0.0082	H-2 → L (12.11%)	CBZ/Q[7]
				H-1 → L (44.04%) H → L + 1 (38.89%)	CBZ/Q[7]
Band 3	5.0554	0.1348	H-2 → L (74.60%) H-2 → L + 1 (2.42%)	CBZ/Q[7]	
Complex 2	Band 1	4.5033	0.2691	H-1 → L + 1 (2.07%) H → L (89.45%)	CBZ/Q[7]
	Band 2	4.8450	0.0029	H-2 → L (4.12%)	CBZ/Q[7]
				H-1 → L (63.91%) H-2 → L (82.25%)	CBZ/Q[7]
Band 3	5.0842	0.1197	H-1 → L + 1 (2.41%) H → L (5.19%) H → L + 1 (3.59%)	CBZ/Q[7]	

4. Conclusion

The complexation of Albendazole with cucurbit [7]uril was studied by density functional B3LYP/6-31G(d) calculations. Structure, electronic properties, NBO, ¹H NMR and UV-vis were analyzed. The result suggests that the complexation energy of the C2 complex in water is significantly more favorable than the others. Upon complexation, a remarkable distortion of the Q[7] molecule was detected. NBO analysis show that the hydrogen bonding between the portal oxygen atom of Q[7] and the hydrogen atom of ABZ are the major factors contributing to the stabilities of the complexes. The theoretical calculation agrees well with that obtained from 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 projects CNEPRU (Nos B01520090002 and E01520140081).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2015.06.054>.

References

- N. Desilva, H. Guyatt, D. Bundy, Anthelmintics, *J. Drugs* 53 (1997) 769–788.
- S. Torrado, S. Torrado, J.J. Torrado, R. Cardoniga, Preparation, dissolution and characterization of albendazole solid dispersions, *Int. J. Pharm.* 140 (1996) 247–250.
- J.L. Del Estal, A.I. Alvarez, C. Villaverde, J.G. Prieto, Comparative effects of anionic, natural bile acid surfactants and mixed micelles on the intestinal absorption of the anthelmintic albendazole, *Int. J. Pharm.* 91 (1993) 105–109.
- H. Wen, R.R. New, M. Muhmut, Y.H. Wang, J.H. Zang, Y.M. Shao, P.S. Craig, Pharmacology and efficacy of liposome entrapped albendazole in experimental secondary alveolar echinococcosis and effect of co-administration with cimetidine, *Parasitology* 113 (Pt2) (1996) 111–121.
- M. Kata, M. Shauer, Increasing the solubility characteristics of albendazole with dimethyl-β-cyclodextrin, *Acta Pharm. Hung.* 61 (1991) 23–31.
- Yunjie Zhao, Damian P. Buck, David L. Morris, Mohammad H. Pourgholami, Anthony I. Day, J. Grant Collins, Solubilisation and cytotoxicity of albendazole encapsulated in cucurbit[n]uril, *Org. Biomol. Chem.* 6 (2008) 4509–4515.
- Yunjie Zhao, Damian P. Buck, David L. Morris, Mohammad H. Pourgholami, Anthony I. Day, J. Grant Collins, Solubilisation and cytotoxicity of albendazole encapsulated in cucurbit[n]uril, *Org. Biomol. Chem.* 6 (2008) 4509–4515.
- Na'il Saleh, Abbas Khaleel, Hmoud Al-Dmour, Bassam al-Hindawi, Elena Yakushenko, Host-guest complexes of cucurbit [7]uril with albendazole in solid state. Thermal and structural properties, *J. Therm. Anal. Calorim.* 111 (2013) 385–392.
- J.W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H.-J. Kim, K. Kim, Cucurbituril homologues and derivatives: new opportunities in supramolecular chemistry, *Acc. Chem. Res.* 36 (2003) 621–630.
- A. Day, A.P. Arnold, R.J. Blanch, B. Snushall, Supramolecular systems in biomedical fields, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 8094–8100.

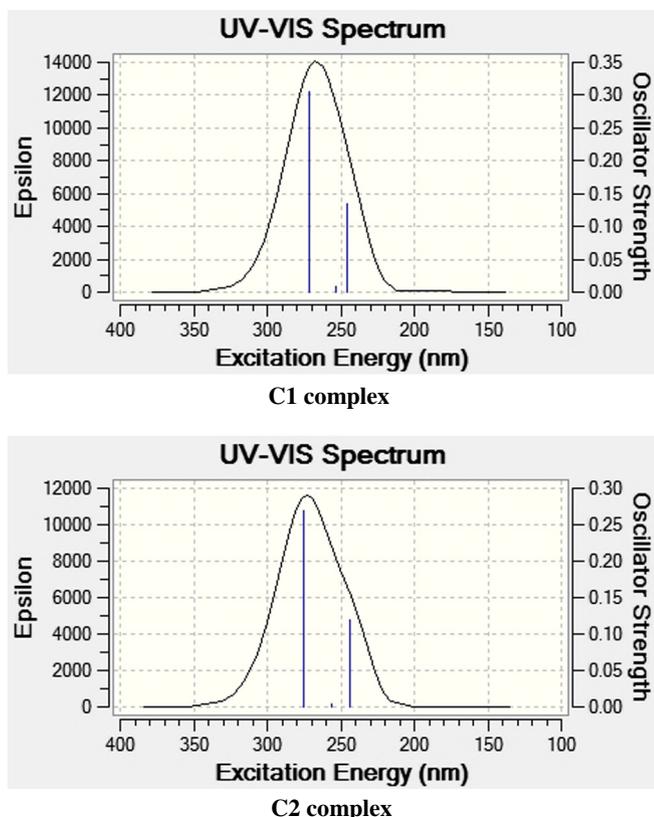


Fig. 8. TD-DFT calculated absorption spectra of C1 and C2 complexes.

- [11] E.G. Shchepotina, E.A. Pashkina, E.V. Yakushenko, V.A. Kozlov, Cucurbiturils as containers for medicinal compounds, *Nanotechnol. Russ.* 6 (2011) 11–12.
- [12] Indrajit Ghosh, Werner M. Nau, The strategic use of supramolecular pKa shifts to enhance the bioavailability of drugs, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64 (2012) 764–783.
- [13] E. Shchepotina, E. Pashkina, E. Yakushenko, V. Kozlov, Cucurbiturils as containers for medicinal compounds, *Nanotechnol. Russ.* 6 (11) (2011) 773–779 (35).
- [14] Y.P. Li, H. Wu, L.M. Du, Chin, Study on the inclusion interactions of berberine hydrochloride and cucurbit[7] by spectrofluorimetry, *Chem. Lett.* 20 (2009) 322–325.
- [15] M. Megyesi, L. Biczok, I. Jablonkai, Highly sensitive fluorescence response to inclusion complex formation of berberine alkaloid with cucurbit [7] uril, *J. Phys. Chem.* 112 (2008) 3410–3416.
- [16] Ruibing Wang, Donal H. Macartney, Cucurbit[7]uril stabilization of a diarylmethane carbocation in aqueous solution, *Tetrahedron Lett.* 49 (2008) 311–314.
- [17] Liyun Maa, Si-Min Liub, Lin Yaoa, Li Xua, Preparation and chromatographic performance evaluation of cucurbit[7]uril immobilized silica, *J. Chromatogr. A* 1376 (2015) 64–73.
- [18] Madi Fatiha, Bounefla Faiza, Kirati Ichraf, Nouar Leila, Khatmi DjamelEddine, TD-DFT calculations of visible spectra and structural studies of carbendazim inclusion complex with cucurbit[7]uril, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 000 (2015) 1–6.
- [19] M. del Pozo, L. Hernández, C. Quintana, A selective spectrofluorimetric method for carbendazim determination in oranges involving inclusion-complex formation with cucurbit[7]uril, *Talanta* 81 (2010) 1542–1546.
- [20] A.D. Becke, Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior, *Phys. Rev. A* 38 (1988) 3098–3100.
- [21] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Development of the Colle–Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785–789.
- [22] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [23] Hyperchem Release 7.51 for Windows 2002, Hypercube, Inc., 2002
- [24] Haizhen Zhang, Tyler A. Ferrell, Matthew C. Asplund, David V. Dearden, Molecular beads on a charged molecular string: α , ω -alkyldiammonium complexes of cucurbit[6]uril in the gas phase, *Int. J. Mass Spectrom.* 265 (2007) 187–196.
- [25] Ambigapathy Suvitha, Natarajan Sathiyamoorthy Venkataramanan, Hiroshi Mizuseki, Yoshiyuki Kawazoe, Nobuki Ohuchi, Theoretical insights into the formation, structure, and electronic properties of anticancer oxaliplatin drug and cucurbit[n]urils n = 5 to 8, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 66 (2010) 213–218.
- [26] Djilani Imene, Madi Fatiha, Nouar Leila, Haihem Sakina, Rahim Mohamed, Khatmi DjamelEddine, Bouhadiba Abdelaziz, Theoretical investigation to characterize the inclusion complex of α -lipoic acid and β -cyclodextrin, *C. R. Chim.* 18 (2015) 170–177.
- [27] Feifei Chen, Yujiao Wang, Xiaomei Xie, Meng Chen, Wei Li, TDDFT study of UV-vis spectra of permethrin, cypermethrin and their β -cyclodextrin inclusion complexes: a comparison of dispersion correction DFT (DFT-D3) and DFT, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 128 (2014) 461–467.