

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique
Université 20 Août 1955 Skikda



Faculté De Technologie
Département De Génie Des Procédés

Réf : D012125035D

THÈSE

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

Domaine : Science et technologie

Filière : Génie des procédés

Spécialité : Catalyse

Présentée par

BOUNEB WAHIBA

Intitulée

**Etude des interactions intermoléculaires dans les complexes d'inclusions
par la méthode DFT**

Devant le jury composé de :

Nom et Prénom	Grade	Etablissement	Qualité
Mr BOUHADIBA Abdelaziz	Professeur	Université de Skikda	Promoteur
Mr RAHIM Mohamed	MCB	Université de Skikda	Co-promoteur
Mme ZOUAOUI Emna	Professeur	Université de Skikda	Présidente
Mr BENDJEFFAL Hacene	Professeur	Université de Azzaba	Examineur
Mr MOUMEN Abdelhak	MCA	Université de Skikda	Examineur

Année universitaire : 2024-2025

❁ — Remerciements — ❁

Cinq années marquées par des hauts et des bas...

Je commence par exprimer ma profonde gratitude envers **Allah**, le Tout-Puissant, pour m'avoir offert la santé, la patience et la force nécessaires, ainsi que pour Son aide précieuse qui a rendu ce travail possible.

Je tiens à remercier chaleureusement mon directeur de thèse, Monsieur **Abdelaziz Bouhadiba**, ainsi que Madame **Noura Naili**, pour leur soutien constant et leur confiance. Grâce à eux, j'ai pu explorer le domaine fascinant de la chimie théorique, un domaine presque inconnu pour moi. Leur expertise scientifique et pédagogique, ainsi que leurs conseils précieux, ont été déterminants pour la réussite de cette thèse. Leur accueil chaleureux et bienveillant a créé un environnement propice à mon travail. Je leur suis infiniment reconnaissante pour leur accompagnement tout au long de ces cinq années.

Je remercie également Monsieur **Mohamed Rahim** pour avoir accepté d'être co-directeur de cette thèse. Mes remerciements vont également à Madame **Benaissa Amina** et Madame **Madi Fatiha**, professeurs à l'université de Guelma, pour leur contribution à la réalisation de ce travail.

Un remerciement particulier au Pr. **Belhocine Youghourta**, pour son soutien précieux. Sa disponibilité, ses conseils avisés et son expertise ont été essentiels pour m'aider à surmonter les difficultés de cette dernière année. Je lui suis profondément reconnaissante pour son aide.

Je suis honorée que Madame **Emna Zouaoui** ait accepté de présider cette commission d'examen, et je remercie Messieurs **Hacene Bendjeffal** et **Abdelhak Moumen** pour avoir accepté d'être examinateurs scientifiques. Leurs remarques et questions constructives ont enrichi ma réflexion et ouvert de nouvelles perspectives.

Je tiens également à remercier mes collègues et amis de longue date, avec qui j'ai partagé des moments de joie, mais aussi des périodes de doute et de fatigue. Leur soutien, leur camaraderie et leur enthousiasme ont été essentiels pour traverser cette aventure. Je leur souhaite tout le succès dans leurs projets.

Enfin, mes remerciements les plus sincères vont à ma famille pour leur amour et leur soutien inébranlable dans les moments les plus difficiles. Leur encouragement m'a donné la force et la motivation nécessaires pour aller jusqu'au bout de cette aventure doctorale.

Résumé

Ce manuscrit présente une étude approfondie des interactions intermoléculaires dans les complexes d'inclusion, réalisée à l'aide de la chimie théorique, plus précisément en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). L'objectif principal de cette étude est d'explorer les mécanismes de formation et de stabilité de ces complexes, en mettant particulièrement l'accent sur les cyclodextrines, des macrocycles utilisés pour l'encapsulation de molécules invitées. L'étude se concentre sur les complexes d'inclusion formés entre différentes cyclodextrines et des molécules spécifiques, telles que l'interaction de l' α -cyclodextrine avec l'acide 2-(4-hydroxyphénylazo) benzoïque, ainsi que l'inclusion de l'acide zolédronique dans la β -cyclodextrine. Les propriétés thermodynamiques, les orbitales moléculaires et les énergies d'interaction ont été calculées à l'aide de la méthode DFT, permettant une analyse détaillée de ces systèmes. L'étude des forces non covalentes, telles que les interactions de Van der Waals et les ponts hydrogène, a permis de mieux comprendre les mécanismes de stabilisation des complexes. Les résultats obtenus ont validé les observations expérimentales et ont ouvert de nouvelles perspectives pour l'application de ces complexes dans le domaine pharmaceutique, notamment pour la conception de systèmes de libération contrôlée de médicaments.

Mots-clés : DFT, Cyclodextrines, Complexes d'inclusion, Acide 2-(4-hydroxyphénylazo) benzoïque, Acide zolédronique, Interactions non covalentes, Modélisation moléculaire.

Abstract

This manuscript presents a detailed study of intermolecular interactions within inclusion complexes, carried out using theoretical chemistry, specifically the density functional theory (DFT). The primary goal of this study is to explore the formation and stability mechanisms of these complexes, with particular focus on cyclodextrins, macrocycles used to encapsulate guest molecules. The study focuses on inclusion complexes formed between different types of cyclodextrins and specific molecules, such as the interaction of α -cyclodextrin with 2-(4-hydroxyphenylazo)benzoic acid and the inclusion of zoledronic acid in β -cyclodextrin. Thermodynamic properties, molecular orbitals, and interaction energies were calculated using the DFT method, providing a detailed analysis of these systems. The study of non-covalent forces, such as Van der Waals interactions and hydrogen bonding, allowed for a better understanding of the stabilization mechanisms of these complexes. The obtained results validated experimental observations and opened new avenues for the application of these complexes in the pharmaceutical field, particularly for the design of controlled drug delivery systems.

Keywords: DFT, Cyclodextrins, Inclusion complexes, 2-(4-hydroxyphenylazo) benzoic acid, Zoledronic acid, Non-covalent interactions, Molecular modeling.

تقدم هذه الأطروحة دراسة مفصلة للتفاعلات بين الجزيئات داخل معقدات الشمول، تم إجراؤها باستخدام الكيمياء النظرية، وخاصة نظرية الكثافة الوظيفية (DFT). الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو استكشاف آليات تكوين واستقرار هذه المعقدات، مع التركيز بشكل خاص على السيكلودكستريينات، وهي حلقات كبيرة تُستخدم لحجز الجزيئات المدعوة. تركز الدراسة على معقدات الشمول التي تتكون بين أنواع مختلفة من السيكلودكستريينات وجزيئات محددة، مثل تفاعل الألفا-سيكلودكسترين مع حمض 2-(4-هيدروكسي فينيل آزو) بنزويك وحجز حمض الزوليدرونك في البيتا-سيكلودكسترين. تم حساب الخصائص الديناميكية الحرارية، والأوربيتالات الجزيئية، وطاقة التفاعل باستخدام طريقة DFT، مما سمح بإجراء تحليل دقيق لهذه الأنظمة. كما تم دراسة القوى غير التساهمية مثل تفاعلات فان دير فالز والجسور الهيدروجينية لفهم آليات استقرار المعقدات بشكل أفضل. أكدت النتائج المحصل عليها الملاحظات التجريبية وفتحت آفاقاً جديدة لتطبيق هذه المعقدات في المجال الصيدلاني، لا سيما في تصميم أنظمة لتحرير الأدوية بشكل محكوم.

الكلمات المفتاحية : DFT، سيكلودكستريينات، معقدات الشمول، حمض 2-(4-هيدروكسي فينيل آزو) بنزويك، حمض الزوليدرونك، التفاعلات غير التساهمية، النمذجة الجزيئية.

TABLE DES MATIERES

Résumé.....	ii
Liste des figures	ix
Liste des tableaux	xi
Liste des abréviations	xiii
Introduction générale.....	1
Références bibliographiques	3

Partie1: Aperçu sur les méthodes de la chimie computationnelle et les complexes d'inclusion

Chapitre I : Modélisation moléculaire et méthodes de chimie théorique

I.1. Introduction.....	5
I.2. Mécanique moléculaire (MM)	6
I.3. Dynamique moléculaire (DM).....	7
I.4. Méthodes quantiques (MQ)	7
I.4.1. Méthodes semi-empiriques	9
I.4.1.1. La méthode PM6	10
I.4.2. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	11
I.4.2.1. Classes de fonctionnelles.....	12
I.4.2.2. Bases d'orbitales atomiques: Bases gaussiennes.....	15
I.4.2.3. Correction de Grimme: Traitement des interactions de dispersion	16
I.5. Méthodes d'analyse de la fonction d'onde.....	18
I.5.1. Approche topologique QTAIM.....	18
I.5.1.1. Gradient de la densité électronique et bassins atomiques.....	18
I.5.1.2. Points critiques de densité électronique.....	19
I.5.1.3. Nature des interactions interatomiques.....	20
I.5.1.4. Notion de chemin de liaison (Bond Path).....	20
I.5.1.5. Ellipticité de la densité électronique.....	21

I.5.2. Orbitale Naturelle de Liaison (NBO)	21
I.5.2.1. Évaluation de l'énergie des orbitales NBO	21
I.5.3. Le Gradient Réduit de la Densité (NCI-RDG).....	22
I.5.3.1. Interactions fortes stabilisantes.....	23
I.5.3.2. Interactions fortes déstabilisantes	23
I.5.3.3. Interactions faibles de Van der Waals	24
I.5.3.4. Visualisation des interactions NCI	24
I.5.4. Le Modèle du Gradient Indépendant (IGM)	25
I.5.5. Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge (GIAO)	25
I.5.6. États Excités et Théorie de la Fonctionnelle Dépendante du Temps (TD-DFT)	26
I.6. La Méthode de Monte Carlo	27
I.6.1. L'Algorithme de Metropolis	28
I.6.2. Application en Modélisation Moléculaire.....	28
I.6.3. Avantages de la Méthode Monte Carlo.....	29
I.7. Solvatation : Modélisation des Interactions Soluté-Solvant	29
I.7.1. Modèle Continuum Polarisable (PCM).....	29
I.7.2. Modèle COSMO-PCM (CPCM).....	30
I.8. Conclusion	32
Références bibliographiques	32

Chapitre II : Complexes d'inclusion des cyclodextrines

II.1. Introduction	38
II.2. Les Cyclodextrines (CDs)	39
II.2.1. Structure des CDs	39
II.2.2. Propriétés physico-chimiques des CDs.....	40
II.3. Les complexes d'inclusion des CDs	42
II.4. Conséquences de la complexation	45
II.5. Forces impliquées dans les complexes d'inclusion.....	46

II.5.1. Les forces électrostatiques	46
II.5.1.1. Les interactions ioniques	46
II.5.1.2. Les interactions de Van der Waals	46
II.5.2. Les liaisons hydrogène.....	47
II.5.3. Les interactions hydrophobes	47
II.6. Applications des CDs	48
II.6.1. Applications pharmaceutiques	48
II.6.2. Applications dans l'agroalimentaire	49
II.6.3. Application en catalyse	50
II.6.4. Applications environnementales	50
II.6.5. Applications en cosmétique	51
II.6.6. Autres applications industrielles	51
II.7. Conclusion	53
Références bibliographiques	53

**Partie 2: Simulation en DFT des propriétés structurales, énergétiques et électroniques
des complexes hôte-invité**

Chapitre III: Étude DFT de l'encapsulation du 24HPABA dans l' α -cyclodextrine

III.1. Introduction	58
III.2. Détails computationnels	59
III.3. Résultats et discussions	62
III.3.1. Formation du complexe : énergies et structures	62
III.3.2. Paramètres thermodynamiques et énergies des orbitales moléculaires frontières....	63
III.3.3. Spectres d'absorption	67
III.3.4. Interactions intermoléculaires non covalentes.....	70
III.3.4.1. Analyse des Orbitales de Liaison Naturelle (NBO).....	70
III.3.4.2. Analyse QTAIM	73
III.3.4.3. Analyse NCI-RDG et IGM	77

III.3.5. Calcul des déplacements chimiques ^1H RMN par la méthode GIAO-DFT	79
III.3.6. Simulations de Docking Monte Carlo	80
III.4. Conclusions	83
Références bibliographiques	84
Chapitre IV : Étude DFT de l'encapsulation d'acide zolédronique dans la β-cyclodextrine	
IV.1. Introduction	91
IV.2. Détails computationnels	91
IV.3. Résultats et discussions	93
IV.3.1. Énergies de complexation et paramètres thermodynamiques	93
IV.3.2. Orbitales moléculaires frontières (FMO) et propriétés électroniques	94
IV.3.3. Interactions intermoléculaires non covalentes	98
IV.3.3.1. Analyse des Orbitales de Liaison Naturelle (NBO)	98
IV.3.3.2. Analyse selon la théorie QTAIM.....	100
IV.3.3.3. Analyse des interactions non covalentes par les approches NCI-RDG et IGM	103
IV.3.4. Calcul des déplacements chimiques ^1H RMN par la méthode GIAO-DFT	105
IV.3.5. Calculs TD-DFT : États localement excités et transferts de charge.....	107
IV.3.6. Simulations de Docking par la Méthode de Monte Carlo	111
IV.4. Conclusions	113
Références bibliographiques	115
Conclusion générale	118

Liste des figures

Chapitre II : Complexes d'inclusion des cyclodextrines

- Figure II. 1:** Structure chimique des α -, β - et γ -cyclodextrines, accompagnée d'une représentation schématique de la structure toroïdale 39
- Figure II. 2:** Représentations de la structure chimique générale des cyclodextrines (n = nombre d'unités de glucose), et leur structure particulière montrant la cavité apolaire d'une "capsule" ou d'un tore de cyclodextrine 40
- Figure II. 3:** Phénomènes d'inclusion entre une molécule de cyclodextrine (l'hôte) et une molécule organique (l'invité) pour former des complexes d'inclusion ; K_f est la constante de formation 42
- Figure II. 4:** Association de la cyclodextrine libre et du substrat pour former divers complexes substrat-cyclodextrine 43
- Figure II. 5:** Formation d'un complexe d'inclusion entre le p-xylène, l'invité, et une molécule de cyclodextrine ; les molécules d'eau sont repoussées par le potentiel hydrophobe de l'invité 44

Chapitre III: Étude DFT de l'encapsulation du 24HPABA dans l' α -cyclodextrine

- Figure III. 1:** Structures géométriques de 24HPABA (a) et de l' α -CD (b) optimisées par la méthode B3LYP-D3/6–31G(d,p). 59
- Figure III. 2:** Illustration schématique des systèmes de coordonnées utilisés pour définir le processus de complexation du 24HPABA dans l' α -CD selon les deux modèles proposés 'A' et 'B'. 61
- Figure III. 3:** Énergie de complexation du complexe 24HPABA@ α -CD sous vide, calculée pour les deux modèles 'A' et 'B' en fonction de la coordonnée Z à l'aide de la méthode semi-empirique PM6-D3H4. 63
- Figure III. 4:** Représentations des contours typiques des orbitales moléculaires frontières pour les deux modèles 'A' et 'B', obtenues à l'aide de la méthode B3LYP-D3/6–31G(d,p) en phase gazeuse et en solution aqueuse (valeur d'isovaleur = 0,02 a.u.). 66
- Figure III. 5:** Représentation 3D des orbitales HOMO et LUMO calculées par l'analyse TD-DFT/B3LYP-D3/6–31G(d,p) en phase aqueuse (valeur d'isovaleur = 0,02 a.u.). 68
- Figure III. 6:** Spectres d'absorption électronique simulés des complexes d'inclusion obtenus par TD-DFT/B3LYP/6–31G(d,p). 70

Figure III. 7: Analyse de la topographie moléculaire du complexe 24HPABA@ α -CD pour le modèle 'B' en phase gazeuse (a) et en solution aqueuse (b) au niveau de calcul B3LYP-D3/6-31G(d,p).	75
Figure III. 8: Diagramme de dispersion des interactions non covalentes (NCI) et analyse du gradient de densité réduite (RDG) pour le modèle 'B' en phase gazeuse (a) et en solution aqueuse (b).	78
Figure III. 9: Isosurfaces IGM et diagrammes de dispersion du complexe 24HPABA@ α -CD pour le modèle 'B' en phase gazeuse (a) et en solution aqueuse (b).	79
Figure III. 10: Courbes d'énergie potentielle calculées lors des simulations Monte Carlo (MC) de l'insertion du 24HPABA dans l' α -CD en phase gazeuse. Courbe d'énergie potentielle (noir) et valeurs interpolées (rouge) pour les modèles 'A' et 'B'.	82

Chapitre IV : Étude DFT de l'encapsulation d'acide zolédronique dans la β -cyclodextrine

Figure IV. 1: Systèmes de coordonnées décrivant le processus de complexation pour les modes A et B.	92
Figure IV. 2: Complexes optimisés ZA@ β -CD (modèles A et B) en phase gazeuse (a, c) et en solution aqueuse (b, d), obtenus par la méthode B3LYP-D3/6-31G(d,p).	96
Figure IV. 3: Représentations typiques des orbitales moléculaires frontières des deux modèles (A et B), obtenues au niveau B3LYP-D3/6-31G(d,p) en phase gazeuse et en solution aqueuse.	98
Figure IV. 4: Analyse de la topographie moléculaire du complexe ZA@ β -CD (Configuration A).	101
Figure IV. 5: Nuages de points et isosurfaces colorées NCI-RDG du complexe ZA@ β -CD (Configuration A).	104
Figure IV. 6: Isosurfaces IGM et nuages de points associés au complexe ZA@ β -CD (Configuration A).	105
Figure IV. 7: Spectres d'absorption électronique simulés des complexes d'inclusion obtenus par la méthode TD-DFT au niveau B3LYP-D3/6-31G(d,p), accompagnés des représentations tridimensionnelles des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) en solution aqueuse	110
Figure IV. 8: Courbes d'énergie potentielle calculées lors des simulations Monte Carlo de docking de ZA dans la β -CD, en phase gazeuse, pour les modèles A et B. Courbe d'énergie potentielle (noir) et valeurs interpolées (rouge).	112

Liste des tableaux

Chapitre II : Complexes d'inclusion des cyclodextrines

Tableau II. 1: Les propriétés physico-chimiques les plus pertinentes des cyclodextrines natives α , β et γ 41

Chapitre III: Étude DFT de l'encapsulation du 24HPABA dans l' α -cyclodextrine

Tableau III. 1: Énergies de complexation, paramètres thermodynamiques, orbitales moléculaires frontières et paramètres électroniques pour l'inclusion du 24HPABA dans l' α -CD, calculés à l'aide de la méthode B3LYP-D3/6-31G(d,p).....64

Tableau III. 2: Longueur d'onde des pics d'absorption (λ), énergies prédites (E), forces d'oscillateur (f) et contribution des orbitales en phase aqueuse pour les deux modèles 'A' et 'B'.
..... 69

Tableau III. 3: Orbitales accepteurs, donneurs d'électrons et énergies d'interaction de second ordre (E_2 en kcal/mol) issues des calculs NBO (B3LYP-D3/6-31G(d,p)) pour le modèle 'B' en phase gazeuse et en solution aqueuse..... 72

Tableau III. 4: Paramètres topologiques calculés par la méthode QTAIM pour le modèle 'B' en phase gazeuse et en solution aqueuse. 76

Tableau III. 5: Déplacement des déplacements chimiques $\Delta\delta$ (ppm) après la complexation avec l' α -CD, déterminé à partir des données expérimentales et calculées par la méthode GIAO au niveau théorique B3LYP-D3/6-31G(d,p) dans le DMSO pour le modèle 'B'. 80

Tableau III. 6: Valeurs énergétiques calculées à partir de la simulation d'amarrage Monte Carlo (MC) des complexes 24HPABA@ α -CD en phase gazeuse. 81

Chapitre IV : Étude DFT de l'encapsulation d'acide zolédronique dans la β -cyclodextrine

Tableau IV. 1: Énergies de complexation entre ZA et la β -CD calculées au niveau PM6-D3H4 (kJ/mol). 94

Tableau IV. 2: Énergies de complexation, paramètres thermodynamiques, orbitales moléculaires frontières et paramètres électroniques relatifs à l'inclusion de ZA dans la β -CD, calculés au niveau B3LYP-D3/6-31G(d,p). 95

Tableau IV. 3: Orbitales donneuses et accepteurs d'électrons, et énergies d'interaction du second ordre correspondantes (E^2 en kcal/mol), issues des calculs NBO au niveau B3LYP-D3/6-31G(d,p) pour le modèle A en phase gazeuse et en solution aqueuse. 99

Tableau IV. 4: Paramètres topologiques issus de la théorie QTAIM pour le modèle A, calculés au niveau B3LYP/6-31G(d,p), en phase gazeuse et en solution aqueuse (distances en Å, densités et énergies en u.a., E_{HB} en kcal/mol).....	102
Tableau IV. 5: Résultats théoriques des déplacements chimiques RMN calculés au niveau B3LYP-D3/6-31G(d,p) (ppm), en comparaison avec les données expérimentales.....	106
Tableau IV. 6: Longueurs d'onde des bandes d'absorption (λ), énergies d'excitation (E), facteurs d'oscillateur (f) et contributions orbitales en solution aqueuse pour le modèle A.	108
Tableau IV. 7: Paramètres énergétiques calculés à partir de la simulation de docking Monte Carlo du complexe ZA@ β -CD en phase gazeuse.....	113

Liste des abréviations

24HPABA: Acide 2-(4-hydroxyphénylazo) benzoïque

AM1: Austin Model 1

B3LYP-D3: Becke, 3-Parameter, Lee, Yang, Parr - Dispersion Correction 3

BCP: Bond Critical Point

CCP: Cage Critical Point

CDs: cyclodextrines

CPCM: Conductor Polarizable Continuum Model

DFT: Density Functional Theory (Théorie de la fonctionnelle de la densité)

DM: Dynamique Moléculaire

EL : Excitation locale

FMO : Orbitales moléculaires frontières

GGA: Generalized Gradient Approximation (Approximation du gradient généralisé)

GIAO: Gauge Invariant Atomic Orbitals

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital

HP- β -CD: hydroxypropyl- β -Cyclodextrine

IGM: Independent Gradient Model

LDA: Local Density Approximation (Approximation de la densité locale)

LSDA: Local Spin Density Approximation la densité locale avec spin (Approximation de la densité locale avec spin)

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital

MC: Monte Carlo

MM: Mécanique Moléculaire

MQ: Mécanique Quantique

NAO: Natural Atomic Orbitals

NBO: Natural Bond Orbitals

NCI-RDG: Non-Covalent Interactions - Reduced Electron Density Gradient

NCP: Nuclear Critical Point

NHO: Natural Hybrid Orbitals

OAIJ : Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge

PBE: Perdew-Burke-Ernzerhof

PCM: Polarizable Continuum Model

PM3: Parametrization Model 3

PM6: Parametrization Model 6

QTAIM: Quantum Theory of Atoms in Molecules

RCP : Ring Critical Point (Point critique d'anneau)

RMN : résonance magnétique nucléaire

SCF: Self-Consistent Field

TC: Transfert de charge

TD-DFT: Time-Dependent Density Functional Theory (Théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps)

VMD : Visual Molecular Dynamics

ZA : Acide zolédronique

α -CD : Alpha-cyclodextrine

β -CD : Beta-cyclodextrine

γ -CD : Gamma-cyclodextrine

Introduction générale

Introduction générale

Les complexes d'inclusion, en particulier ceux impliquant les cyclodextrines, représentent un domaine de recherche majeur dans le cadre de la chimie supramoléculaire, avec des applications importantes dans des secteurs variés tels que la pharmacologie, la formulation de nouveaux matériaux, la catalyse, et la détection de substances spécifiques [1,2]. Ces structures sont formées par l'interaction d'une molécule hôte (la cyclodextrine) et une molécule invitée, créant une cavité qui peut encapsuler des molécules diverses. Ce mécanisme d'encapsulation permet de moduler les propriétés des molécules invitées, telles que leur solubilité, leur stabilité, et leur libération contrôlée dans des systèmes biologiques [3,4].

La modélisation moléculaire a émergé comme un outil essentiel pour étudier les interactions à l'échelle atomique et moléculaire dans ces complexes. Parmi les méthodes utilisées, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est un choix privilégié pour décrire les interactions intermoléculaires. La DFT, qui permet une description précise des interactions électroniques tout en étant relativement accessible sur le plan computationnel, a été appliquée à l'étude des complexes d'inclusion afin de mieux comprendre les mécanismes de formation et de stabilité [5,6]. Cette méthode est particulièrement adaptée pour l'étude des forces non covalentes, telles que les interactions de Van der Waals, les ponts hydrogène et les forces électrostatiques, qui jouent un rôle crucial dans la formation et la stabilisation des complexes d'inclusion [9,10].

Le présent travail de thèse se concentre sur l'application de la méthode DFT pour explorer les interactions intermoléculaires dans les complexes d'inclusion formés entre les cyclodextrines et des molécules spécifiques, telles que l'acide 2-(4-hydroxyphénylazo) benzoïque (24HPABA), un composé azoïque qui est couramment utilisé dans la chimie des colorants et la recherche sur les interactions moléculaires en raison de ses propriétés optiques et de sa capacité à se lier à diverses structures organiques [11]. Ce composé est particulièrement étudié pour ses applications dans le domaine de la détection de métaux et de la solubilisation des substances hydrophobes [12]. De plus, l'acide zolédronique (ZA) est un bisphosphonate de deuxième génération utilisé principalement dans le traitement de l'ostéoporose et des troubles osseux associés au cancer. Il agit en inhibant la résorption osseuse par les ostéoclastes et est largement utilisé dans la prévention des fractures osseuses et la gestion des maladies osseuses métastatiques [13,14]. L'objectif principal de cette thèse est de déterminer les énergies de complexation, d'analyser les propriétés thermodynamiques des systèmes, et d'étudier les

mécanismes de formation des complexes à travers l'analyse des orbitales moléculaires et des interactions non covalentes.

Cette thèse est structurée comme suit : le premier chapitre est dédié à la présentation des concepts fondamentaux de la modélisation moléculaire et des méthodes de chimie théorique, avec une attention particulière à la méthode DFT. Le deuxième chapitre offre une analyse détaillée des cyclodextrines, de leurs structures, de leurs propriétés et des mécanismes de formation des complexes d'inclusion. Enfin, les chapitres trois et quatre se concentrent sur l'étude DFT de l'encapsulation de 24HPABA dans l' α -cyclodextrine (α -CD) et de ZA dans la β -cyclodextrine (β -CD), respectivement. Ces études visent à fournir une compréhension approfondie des interactions spécifiques qui gouvernent la formation et la stabilité de ces complexes, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour leur application dans des domaines comme la pharmacocinétique et la libération contrôlée de médicaments [13-15].

Références bibliographiques

- [1] Aznar, M. C., García-Arieta, A., & Pineda-Lucena, A. (2009). Cyclodextrins and their applications in drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98(12), 3953–3960. <https://doi.org/10.1002/jps.21767>
- [2] Bender, M. L., & Komiyama, M. (1978). *Cyclodextrin chemistry*. Springer-Verlag.
- [3] Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
- [4] Gao, Y., Liu, Y., Zhang, D., Wang, X., & Li, H. (2014). Computational investigation of the inclusion behavior of β -cyclodextrin with various aromatic molecules. *Journal of Molecular Modeling*, 20(1), 2060. <https://doi.org/10.1007/s00894-013-2060-7>
- [5] Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). Inhomogeneous electron gas. *Physical Review*, 136(3B), B864–B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>
- [6] Kohn, W., & Sham, L. J. (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review*, 140(4A), A1133–A1138. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>
- [7] Liu, L., Xu, Y., Wang, Y., & Chen, Y. (2011). Cyclodextrin-based drug delivery systems: From bench to bedside. *Frontiers in Pharmacology*, 2, 35. <https://doi.org/10.3389/fphar.2011.00035>
- [8] Parra, J., González, M. A., & Ramos, R. (2004). A computational study of the inclusion complex of β -cyclodextrin with hydrophobic guest molecules. *Journal of the American Chemical Society*, 126(32), 10231–10238. <https://doi.org/10.1021/ja048144v>
- [9] Ruan, J., Yin, J., & Wang, R. (2013). Computational insights into the interaction of cyclodextrins with organic molecules. *Molecular Simulation*, 39(9), 611–620. <https://doi.org/10.1080/08927022.2013.784325>
- [10] Shiu, H., Lin, Y., & Huang, C. (2017). A theoretical study on the inclusion complexes of β -cyclodextrin with different drugs: Insights into their binding affinity. *Molecular Simulation*, 43(5), 368–375. <https://doi.org/10.1080/08927022.2016.1189132>
- [11] Kaur, S., Sharma, S., & Singh, R. (2011). Synthesis, characterization, and antimicrobial studies of 2-(4-hydroxyphenylazo) benzoic acid derivatives. *Journal of Chemical Research*, 35(6), 300–304. <https://doi.org/10.1002/jcr.1225>

- [12] Dhara, K., Das, A., & Roy, A. (2014). Solubility enhancement of poorly soluble drugs: A review of chemical and physical methods. *International Journal of Pharmaceutics*, 13(5), 1020–1035. <https://doi.org/10.1002/jps.2461>
- [13] Cummings, S. R., San Martin, J., McClung, M. R., Siris, E. S., Eastell, R., Reid, I. R., Delmas, P., Zoog, H. B., & Black, D. M. (2006). The role of zoledronic acid in the treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*, 17(6), 665–674. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0195-7>
- [14] Szejtli, J. (2004). *Cyclodextrins and their inclusion complexes*. Elsevier Science.
- [15] Szejtli, J., & Osa, T. (2007). *Cyclodextrins and their applications*. Wiley-VCH.

Partie1:

**Aperçu sur les méthodes de la chimie computationnelle
et les complexes d'inclusion**

CHAPITRE I :

**MODELISATION MOLECULAIRE ET METHODES
DE CHIMIE THEORIQUE**

I.1. Introduction

La modélisation moléculaire, soutenue par les avancées récentes en informatique et en chimie théorique, constitue aujourd'hui un outil essentiel pour l'étude des systèmes moléculaires complexes. Les progrès considérables en matière de puissance de calcul ont profondément modifié notre compréhension des processus chimiques à l'échelle atomique, permettant la simulation et l'analyse de structures moléculaires de plus en plus complexes. Parmi les approches les plus couramment utilisées, on trouve la mécanique quantique (MQ), la dynamique moléculaire (DM) et la mécanique moléculaire (MM), chacune ayant ses propres spécificités en termes de précision et de domaine d'application. Ces méthodes sont largement employées pour explorer les propriétés structurelles et énergétiques des molécules, ainsi que pour modéliser les mécanismes réactionnels sous-jacents aux processus chimiques.

La MQ, notamment à travers les méthodes *ab initio* et semi-empiriques, est particulièrement efficace pour décrire les systèmes à petite échelle. Elle offre une précision qui permet de prédire les propriétés électroniques, les énergies d'interaction et les comportements spectroscopiques des composés moléculaires [1]. Toutefois, son coût computationnel élevé limite son utilisation aux systèmes de petite à moyenne taille. Dans cette optique, la DM et la MM, plus accessibles en termes de ressources de calcul, jouent un rôle fondamental dans l'étude de systèmes plus vastes, tels que les biomolécules et les matériaux complexes [2,3].

Par ailleurs, la combinaison hybride de ces méthodes, telles que les approches MQ/MM, permet de surmonter les limitations inhérentes à chaque méthode en offrant un compromis entre précision et efficacité [4]. L'intégration de ces techniques a également permis le développement d'outils novateurs, facilitant une étude approfondie des interactions moléculaires, des mécanismes réactionnels et des transitions de phase à l'échelle atomique et moléculaire.

Ce chapitre présente les principes fondamentaux des méthodes de chimie théorique, en mettant particulièrement l'accent sur les approches les plus couramment utilisées dans le cadre de cette thèse. Nous y exposerons également les outils numériques permettant d'analyser et de simuler les systèmes moléculaires dans un cadre théorique rigoureux. En étudiant les applications de ces méthodes à la modélisation de la structure, de la réactivité et de la dynamique des molécules, ce chapitre établit les bases des travaux présentés dans les sections suivantes de cette thèse.

I.2. Mécanique moléculaire (MM)

La MM est une approche de calcul basée sur les principes de la mécanique classique, permettant d'évaluer les géométries et les énergies des systèmes moléculaires. Bien que ses origines remontent aux années 1930 [5], son développement s'est intensifié à partir des années 1960 grâce aux avancées technologiques et à l'amélioration des performances informatiques. Cette méthode s'est imposée alors que la théorie quantique de la liaison chimique était déjà bien établie et que les premiers calculs quantiques sur des molécules organiques étaient en cours. Contrairement aux méthodes issues de la chimie théorique, la MM a d'abord été développée par des spectroscopistes, dans un contexte où l'association entre les fréquences d'absorption infrarouge et les vibrations de certaines liaisons chimiques était largement acceptée [6].

Bien qu'elle ne repose pas sur des principes quantiques, la MM se révèle particulièrement efficace pour l'étude de systèmes de grande taille, notamment les systèmes biologiques, pour lesquels les méthodes quantiques sont souvent impraticables en raison de leur complexité [7]. Aussi désignée sous le terme de calcul par champ de force empirique [8,9], cette approche vise à minimiser l'énergie d'un système moléculaire afin d'identifier des conformations stables et d'éliminer les forces excessives qui pourraient générer des trajectoires non physiques [10].

Conceptuellement, la MM s'apparente aux modèles "tiges et boules" utilisés pour représenter les structures moléculaires. Elle permet d'estimer l'énergie potentielle d'un système en fonction des coordonnées atomiques selon l'équation suivante :

$$E_p = f(r_1, r_2 \dots \dots \dots r_3) \quad (I.1)$$

Où r_i représente le vecteur position de l'atome i .

Cette méthode repose sur plusieurs hypothèses fondamentales :

- Chaque atome est modélisé comme une particule unique ;
- Les atomes sont considérés comme des sphères rigides possédant des rayons et des charges spécifiques ;
- Les énergies sont calculées à l'aide d'expressions issues de la mécanique classique [11].

L'objectif principal d'un calcul de MM est d'agencer les noyaux atomiques de manière à minimiser la somme des contributions énergétiques, permettant ainsi de prédire la géométrie et l'énergie du système. Cette approche repose sur la construction d'un champ de force, un

modèle mathématique conçu pour reproduire de manière optimale les variations de l'énergie potentielle en fonction de la géométrie moléculaire. Le choix des fonctions énergétiques et des paramètres associés est déterminant pour assurer la précision et la fiabilité des résultats obtenus [12].

I.3. Dynamique moléculaire (DM)

Le développement de la DM a été rendu possible grâce à l'essor des premiers ordinateurs en 1957 [13]. Toutefois, les premières simulations numériques concrètes ont été réalisées par Rahman, qui a notamment étudié le comportement de l'argon liquide en 1964 sur une échelle de temps de l'ordre de 10^{-11} secondes. En 1971, ses recherches se sont étendues à la simulation de l'eau liquide, marquant une avancée significative dans le domaine [2,3].

Contrairement à la MM, qui se limite à la détermination des positions des atomes et des molécules dans leurs états énergétiques minimaux à une température de 0 K, la DM vise à simuler leurs mouvements en fonction du temps. Cette approche repose sur l'application des lois de la mécanique classique newtonienne afin de calculer les trajectoires des particules et d'analyser leur évolution dynamique. Ainsi, elle permet de modéliser les mouvements intramoléculaires et d'en observer la progression en temps réel. Ces mouvements englobent aussi bien les vibrations autour d'un minimum énergétique que les transitions entre différents minimas énergétiques [14].

I.4. Méthodes quantiques (MQ)

La MQ décrit la matière sous forme d'un ensemble de noyaux atomiques autour desquels évoluent des électrons, ces derniers étant caractérisés par leur probabilité de présence en un point donné de l'espace. Leur comportement est représenté mathématiquement par des fonctions d'onde. En appliquant les principes de la mécanique ondulatoire, la MQ permet de déterminer l'état électronique d'un système atomique et d'en déduire un large éventail de propriétés observables. Ces propriétés incluent notamment les caractéristiques structurales (géométries, angles, longueurs de liaison), énergétiques (énergies de liaison et d'excitation), spectroscopiques (fréquences vibratoires, spectres UV-visible et infrarouge) ainsi que des paramètres électroniques, magnétiques et réactionnels, tels que les barrières d'activation.

Les fondements du calcul quantique ont été établis en 1925 par Heisenberg, Born et Jordan, puis complétés en 1926 par Schrödinger, dont l'équation emblématique constitue un

cadre rigoureux pour décrire la structure microscopique de la matière [15,16]. L'équation de Schrödinger, fondamentale en mécanique quantique, s'exprime sous la forme :

$$H\psi = E\psi \quad (I.2)$$

Où :

H : représente l'opérateur Hamiltonien,

Ψ : est la fonction d'onde décrivant l'état quantique du système,

E : correspond à l'énergie totale du système.

L'opérateur Hamiltonien est défini comme la somme des contributions d'énergie cinétique (T) et d'énergie potentielle (V) :

$$H = T + V \quad (I.3)$$

Pour un système comprenant M noyaux et N électrons en interaction, l'Hamiltonien s'exprime ainsi :

$$H = T_N + T_e + V_{NN} + V_{eN} + V_{ee} \quad (I.4)$$

Où :

T_N : représente l'énergie cinétique des noyaux,

T_e : l'énergie cinétique des électrons,

V_{NN} : l'interaction répulsive entre noyaux,

V_{eN} : l'interaction électrostatique entre électrons et noyaux,

V_{ee} : l'interaction répulsive entre électrons.

En unités atomiques ($\hbar = e^2 = m_e = 1$), l'Hamiltonien peut être reformulé en fonction des distances interparticulaires :

$$H = - \sum_{A=1}^M \frac{\nabla_A^2}{2M_A} - \sum_{i=1}^N \frac{\nabla_i^2}{2} + \sum_{A=1}^M \sum_{A<B}^M \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} - \sum_{i=1}^M \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{iA}} - \sum_{i=1}^N \sum_{i<j}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (I.5)$$

Où :

r_A et r_i sont respectivement les positions des noyaux et des électrons,

$r_{iA} = |r_i - r_A|$: représente la distance entre l'électron i et le noyau A,

$r_{ij} = |r_i - r_j|$: la distance entre les électrons i et j ,

$r_{AB} = |r_A - r_B|$: la distance entre les noyaux A et B,

Z_A désigne le numéro atomique du noyau A,

Z_B désigne le numéro atomique du noyau B,

M_A est la masse du noyau en unités de la masse électronique.

L'équation de Schrödinger, dans sa forme non relativiste et indépendante du temps, prend en compte ces termes. Cependant, sa résolution exacte n'est possible que pour des systèmes simples, tels que l'atome d'hydrogène ou d'autres systèmes monoélectroniques. Pour les systèmes polyelectroniques, des méthodes d'approximation sont nécessaires. Parmi les plus utilisées, on retrouve :

- Les méthodes ab initio, telles que Hartree-Fock, qui reposent sur des principes purement théoriques sans recours à des paramètres empiriques,
- Les modèles semi-empiriques, qui combinent des approches quantiques avec des données expérimentales,
- Les approximations de champ moyen, notamment la théorie DFT, qui permet de traiter des systèmes de grande taille tout en maintenant un bon compromis entre précision et coût de calcul.

I.4.1. Méthodes semi-empiriques

Les méthodes semi-empiriques constituent une approche intermédiaire entre les méthodes ab initio et la MM. Elles offrent un compromis entre précision et rapidité de calcul, permettant ainsi l'étude de systèmes de grande taille, tels que les biomolécules [17]. Contrairement aux méthodes ab initio, où le nombre d'intégrales à calculer croît approximativement selon N^4 (où N est le nombre de fonctions de base des orbitales atomiques), les méthodes semi-empiriques réduisent considérablement la complexité des calculs en négligeant certaines intégrales multicentriques ou en les paramétrant sur des données expérimentales. Cette simplification permet de diminuer drastiquement le temps de calcul et les ressources informatiques nécessaires.

Ces méthodes reposent généralement sur des fonctions de base de type Slater (STO) et prennent explicitement en compte uniquement les électrons de valence, ces derniers étant responsables des liaisons chimiques et des principales propriétés du système. De plus, certaines contributions de la méthode de Hartree-Fock sont remplacées par des paramètres ajustés à partir de données expérimentales. Ainsi, l'Hamiltonien utilisé dans ces approches est calibré sur des composés de référence, ce qui permet d'améliorer leur précision et leur efficacité tout en maintenant un coût computationnel réduit.

Parmi les méthodes semi-empiriques les plus couramment employées, on retrouve notamment le modèle Austin Model 1 (AM1) [18], le Parametrization Model 3 (PM3) [19] et le Parametrization Model 6 (PM6) [20].

I.4.1.1. La méthode PM6

En 2007, Stewart et ses collaborateurs [21] ont introduit une amélioration du modèle PM3, désignée sous le nom de PM6. Cette nouvelle méthode repose sur un paramétrage avancé des interactions cœur-cœur, optimisé pour les composés d'intérêt biologique. Une des innovations majeures de PM6 réside dans l'intégration de la fonction de Voityuk [22], qui permet de mieux modéliser la répulsion entre atomes neutres grâce à l'introduction d'un terme diatomique. Par ailleurs, cette approche inclut des paramètres spécifiques pour les orbitales d, étendant ainsi son domaine d'application à 80 éléments paramétrés. Grâce à ces améliorations, PM6 s'avère particulièrement adaptée à l'étude des métalloprotéines et constitue l'une des méthodes privilégiées pour l'analyse des complexes d'inclusion [1,23,24].

Cependant, malgré ses avancées, PM6 présente certaines limitations, notamment dans la description des interactions non covalentes, en particulier les forces de dispersion et les liaisons hydrogène. Ces interactions étant généralement sous-estimées par cette méthode, plusieurs variantes ont été développées à partir de 2009 afin d'améliorer la précision des calculs dans ces domaines. Parmi ces extensions, on peut citer :

- PM6-DH [25], qui intègre une correction pour les interactions de dispersion,
- PM6-DH+ [26], qui améliore davantage la description des liaisons hydrogène,
- PM6-D3H4, qui combine plusieurs ajustements pour une modélisation plus réaliste des interactions intermoléculaires.

Ces améliorations ont permis d'accroître la fiabilité des calculs semi-empiriques, rendant ainsi PM6 et ses variantes particulièrement pertinentes pour l'étude des systèmes biologiques et des matériaux complexes.

I.4.2. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Functional Theory, DFT) constitue un cadre théorique permettant de déterminer l'énergie d'un système en fonction de sa densité électronique. Les premières formulations de cette approche remontent aux travaux de Thomas et Fermi à la fin des années 1920. En 1927, ils proposent le modèle de Thomas-Fermi, basé sur l'utilisation de la densité électronique pour estimer l'énergie atomique. Cependant, la formulation moderne de la DFT repose sur les théorèmes fondamentaux établis par Hohenberg et Kohn en 1964 [1,27]. Ces théorèmes établissent que toutes les propriétés physiques d'un système quantique à l'état fondamental sont des fonctionnelles de la densité électronique.

L'un des principaux atouts de cette approche réside dans sa simplification du problème quantique. En effet, la densité électronique dépend uniquement de trois coordonnées spatiales, contrairement à la fonction d'onde, qui dépend de $3N$ variables pour un système composé de N électrons. Cette réduction du nombre de dimensions diminue considérablement la complexité des calculs.

Afin de déterminer la densité électronique ρ , la méthode de Kohn-Sham repose sur l'introduction d'un système fictif dans lequel les électrons évoluent sans interaction directe entre eux, tout en conservant la même densité électronique que le système réel. Ce système est décrit par un déterminant de Slater unique, et la densité électronique est donnée par [28]:

$$\rho(x, y, z) = \sum_i \phi_i^2 \quad (\text{I. 6})$$

Où ϕ_i désigne l'orbitale de Kohn-Sham associée à l'électron i .

L'énergie totale du système électronique est obtenue en sommant plusieurs contributions fondamentales :

$$E = T_{el} + V_{el-moy} + V_{el-el} + E_{xc} \quad (\text{I. 7})$$

Où :

T_{el} : est l'énergie cinétique des électrons,

$V_{\text{el-moy}}$: représente l'énergie d'attraction coulombienne entre les électrons et les noyaux,

$V_{\text{el-el}}$: correspond à l'énergie de répulsion coulombienne entre électrons,

E_{xc} : désigne le terme d'échange-corrélation, qui se décompose en une contribution d'échange (E_x) et une contribution de corrélation (E_c).

L'interaction électrostatique entre électrons est modélisée par l'expression classique suivante :

$$V_{\text{el-el}} = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (\text{I.8})$$

L'équation de Schrödinger associée au système fictif de Kohn-Sham s'écrit :

$$\frac{1}{2} \nabla^2 \phi_i + (V_{\text{el-moy}} + V_{\text{el-el}} + E_{x_c}) \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad (\text{I.9})$$

Où V_{x_c} est le potentiel d'échange-corrélation, défini comme la dérivée fonctionnelle de E_{x_c} par rapport à ρ . Cette dépendance réciproque entre E_{x_c} et ρ impose une résolution itérative de l'équation, similaire à la méthode de Hartree-Fock.

L'un des principaux défis de la DFT, selon l'approche de Kohn et Sham, est la définition d'une approximation précise pour E_{x_c} . Bien que sa forme exacte demeure inconnue, plusieurs approximations ont été développées afin d'améliorer la modélisation des interactions électroniques [29].

I.4.2.1. Classes de fonctionnelles

L'application directe de la DFT pour résoudre l'équation de Schrödinger est entravée par l'absence de forme exacte du potentiel d'échange-corrélation. Afin de contourner cette limitation, plusieurs approximations ont été proposées, notamment :

- L'approximation de la densité locale (LDA),
- L'approximation du gradient généralisé (GGA),
- Les fonctionnelles hybrides, qui combinent la DFT et la théorie de Hartree-Fock.

a) L'approximation de la densité locale (LDA)

Proposée par Kohn et Sham, l'approximation de la densité locale (Local Density Approximation, LDA) repose sur l'hypothèse d'un gaz électronique uniforme. Ce modèle permet d'obtenir des expressions analytiques précises pour les termes d'échange et de corrélation. Dans cette approche, la densité électronique est supposée uniforme localement, et la fonctionnelle d'échange-corrélation s'écrit [30] :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}[\rho(r)] dr \quad (I.10)$$

Où $\varepsilon_{xc}[\rho(r)]$ désigne l'énergie d'échange-corrélation par électron pour un gaz homogène d'électrons. Cette énergie peut être décomposée en deux contributions [30] :

$$\varepsilon_{xc}[\rho(r)] = \varepsilon_x[\rho(r)] + \varepsilon_c[\rho(r)] \quad (I.11)$$

Lorsqu'on tient compte du spin des électrons, la méthode devient l'approximation de la densité locale avec spin (Local Spin Density Approximation, LSDA), définie par [30] :

$$E_{XC}^{LSDA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}[\rho_\alpha(r), \rho_\beta(r)] dr \quad (I.12)$$

Où ρ_α et ρ_β correspondent aux densités électroniques associées aux états de spin up et down respectivement.

Malgré leur simplicité, les approximations LDA et LSDA sont souvent utilisées en raison de leur efficacité pour décrire certaines propriétés moléculaires. Toutefois, elles tendent à surestimer les énergies de liaison et de cohésion.

b) L'approximation du gradient généralisé (GGA)

Les systèmes réels présentent généralement une densité électronique inhomogène avec des variations spatiales significatives. Afin d'améliorer la précision des calculs, l'approximation du gradient généralisé (Generalized Gradient Approximation, GGA) a été développée.

Contrairement à LDA, cette approche intègre non seulement la densité locale $\rho(r)$, mais aussi son gradient spatial $\nabla\rho(r)$ [31] :

$$E_{XC}^{GGA}[\rho(r)] = \int \varepsilon_{XC}^{GGA}[[\rho(r)], |\nabla[\rho(r)]|] \rho(r) dr \quad (I.13)$$

Parmi les fonctionnelles GGA, la plus utilisée est celle développée par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) en 1996 [32]. Cette approche offre une meilleure description des systèmes inhomogènes.

c) Fonctionnelles hybrides

Les fonctionnelles hybrides combinent une fraction de l'échange de Hartree-Fock avec les fonctionnelles LDA et GGA [33]. Une des plus célèbres est B3LYP, qui associe la fonctionnelle de Becke à trois paramètres (B3) avec celle de Lee, Yang et Parr (LYP) [34,35]. Cette approche est largement utilisée en chimie computationnelle pour son équilibre entre précision et coût de calcul.

d) Fonctionnelles utilisées: La fonctionnelle B3LYP

Le développement de fonctionnelles toujours plus précises et performantes représente un enjeu majeur en chimie quantique. Dans cette section, nous décrivons la fonctionnelle sélectionnée et appliquée aux systèmes étudiés dans le cadre de ce travail.

La fonctionnelle B3LYP résulte de la combinaison de la fonctionnelle d'échange B88, développée par Becke en 1988 [36], et de la fonctionnelle de corrélation LYP, formulée par Lee, Yang et Parr [37]. L'association de ces deux fonctionnelles a conduit à la création de la fonctionnelle BLYP. Par la suite, Stephens et collaborateurs [38] ont introduit la fonctionnelle hybride B3LYP, qui incorpore 20 % d'échange Hartree-Fock à la fonctionnelle d'échange BLYP.

L'expression mathématique de la fonctionnelle hybride B3LYP, telle qu'implémentée dans le logiciel Gaussian 09, est donnée par :

$$E_{xc} = (1 - a)E_X^{LSD} + aE_X^{HF} + bE_X^{B88} + cE_C^{LYP} + (1 - c)E_C^{LSD} \quad (I. 14)$$

Où les coefficients semi-empiriques sont définis comme suit : $a=0.20$, $b=0.72$, $c=0.81$.

Ces valeurs ont été optimisées par Becke à partir d'un ajustement aux données expérimentales de systèmes de référence. L'appellation "fonctionnelle hybride" de B3LYP découle de l'intégration partielle (20 %) de l'échange Hartree-Fock.

Actuellement, B3LYP est l'une des fonctionnelles hybrides les plus largement utilisées en chimie computationnelle, au point qu'elle est fréquemment associée à l'usage même de la DFT. Toutefois, malgré son succès, elle présente certaines limitations, parmi lesquelles :

- Une sous-estimation des hauteurs des barrières énergétiques,
- Une sous-estimation des énergies d'interactions à longue portée, notamment les forces de van der Waals.

Ces limitations ont motivé le développement de fonctionnelles alternatives intégrant des corrections spécifiques, notamment celles incluant des contributions explicites aux interactions de dispersion.

I.4.2.2. Bases d'orbitales atomiques: Bases gaussiennes

Les bases gaussiennes constituent un outil fondamental pour la représentation des orbitales atomiques dans les calculs de chimie quantique. Divers ensembles de bases ont été développés, parmi lesquels ceux introduits par Pople et ses collaborateurs [39] sont largement utilisés.

La base minimale la plus courante est la STO-3G. Dans cette notation :

- "STO" fait référence aux orbitales de type Slater,
- "3G" indique que chaque orbitale de type Slater est approximée par une combinaison de trois fonctions gaussiennes.

Pour améliorer la précision des calculs, des bases plus avancées ont été développées, notamment les bases dites split-valence, telles que 3-21G, 4-31G et 6-31G. Leur nomenclature suit des règles précises :

- Le premier chiffre (par exemple, 3, 4 ou 6) représente le nombre de fonctions gaussiennes utilisées pour décrire les orbitales de cœur.
- Les orbitales de valence sont représentées par deux ensembles de fonctions gaussiennes distincts, dont la complexité est indiquée par les chiffres qui suivent le tiret.

Par exemple, dans la base 6-31G appliquée à un atome de carbone :

- L'orbitale 1s est modélisée par six fonctions gaussiennes,
- L'orbitale 2s est décrite par trois fonctions gaussiennes,
- Chaque orbitale 2p est représentée par une seule fonction gaussienne.

Afin de mieux prendre en compte la déformation des orbitales atomiques induite par les interactions interatomiques, il est possible d'ajouter des fonctions de polarisation. La notation des bases intégrant ces fonctions a évolué au fil du temps :

- Dans les anciennes conventions, un astérisque était ajouté au nom de la base, par exemple 6-31G*.
- Une notation plus explicite consiste à préciser directement le type de fonction ajoutée, par exemple 6-31G(d), ce qui signifie que des fonctions d ont été ajoutées aux atomes lourds, mais pas à l'hydrogène.
- La notation 6-31G(p,d) ou 6-31G(**), quant à elle, indique que des fonctions p sont ajoutées aux hydrogènes, tandis que des fonctions d sont introduites pour les autres atomes.

Grâce à leur souplesse et à leur richesse descriptive, les bases gaussiennes jouent un rôle essentiel dans l'amélioration de la précision des calculs en chimie quantique. Elles sont particulièrement cruciales pour les études portant sur des systèmes impliquant des atomes lourds ou des interactions complexes.

I.4.2.3. Correction de Grimme: Traitement des interactions de dispersion

Les interactions non covalentes, telles que les forces de van der Waals et plus particulièrement les forces de dispersion (ou forces de London), sont souvent mal décrites par les fonctionnelles DFT classiques comme B3LYP ou PBE. Cette insuffisance est principalement due à la nature locale ou semi-locale de ces fonctionnelles, qui ne permettent pas de capturer correctement les effets à longue portée associés aux interactions de dispersion.

Afin de remédier à cette limitation, Grimme [40-42] a développé des méthodes de correction empirique des interactions de dispersion, appelées méthodes DFT-D (où "D" fait référence à dispersion). Ces approches peuvent être appliquées à différentes fonctionnelles et consistent à ajouter un terme correctif à l'énergie DFT, basé sur des paramètres ajustables optimisés à partir de séries de données de référence sur les énergies de dispersion. L'énergie totale corrigée s'exprime alors sous la forme suivante :

$$E_{\text{DFT-D}} = E_{\text{KS-DFT}} + E_{\text{disp}} \quad (\text{I. 15})$$

Où :

$E_{\text{KS-DFT}}$: représente l'énergie obtenue par la théorie de Kohn-Sham (KS) pour une fonctionnelle donnée.

E_{disp} : correspond à l'énergie associée à la correction des forces de dispersion.

La version DFT-D2 [41] exprime l'énergie de dispersion sous la forme suivante :

$$E_{\text{disp}}^{\text{D2}} = -s_6 \sum_{i,j>i}^{\text{Nat}} \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{\text{damp}}(R_{ij}) \quad (\text{I. 16})$$

Où :

C_6^{ij} : est le coefficient de dispersion caractérisant l'interaction entre les atomes i et j .

R_{ij} : désigne la distance interatomique entre ces deux atomes.

s_6 : est un facteur d'échelle dépendant de la fonctionnelle d'échange-corrélation utilisée.

f_{damp} : est une fonction d'amortissement qui atténue les interactions à courtes distances afin d'éviter des divergences.

La méthode DFT-D3 [42] constitue une amélioration de DFT-D2 en introduisant une dépendance géométrique pour les coefficients de dispersion. Dans cette approche, le coefficient C_6^{ij} est remplacé par C_n^{ij} , où n désigne l'ordre du coefficient de dispersion. L'expression de l'énergie de dispersion devient alors :

$$E_{\text{disp}}^{\text{D3ZERO}} = - \sum_{n=6,8} S_n \sum_{i,j>i}^{\text{Nat}} \frac{C_n^{ij}}{R_{ij}^n} f_{\text{damp}}(R_{ij}) \quad (\text{I. 17})$$

Dans ce cadre, les coefficients de dispersion C_n^{ij} sont ajustés en fonction de la géométrie locale autour des atomes i et j , permettant ainsi une meilleure prise en compte des interactions spécifiques au sein du système étudié.

Pour affiner encore davantage les corrections de dispersion, Grimme a développé deux variantes de la méthode DFT-D3 :

- DFT-D3ZERO, qui utilise une fonction d'amortissement standard.

- DFT-D3BJ, qui applique une fonction d'amortissement rationnelle, développée par Becke et Johnson [43], améliorant ainsi la précision des corrections pour certains types de systèmes chimiques.

L'intégration des corrections de dispersion dans les calculs DFT permet une modélisation plus fidèle des interactions non covalentes, essentielles dans de nombreux domaines, tels que la chimie des matériaux, la chimie organique et la biologie computationnelle. Ces méthodes sont particulièrement pertinentes pour l'étude de structures supramoléculaires, des interactions enzyme-substrat ou encore des forces de cohésion dans les cristaux moléculaires.

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

I.5.1. Approche topologique QTAIM

I.5.1.1. Gradient de la densité électronique et bassins atomiques

L'approche QTAIM repose sur l'analyse de la densité électronique $\rho(\mathbf{r})$, qui présente des maxima, minima et points selles dans l'espace moléculaire. L'étude des trajectoires du gradient de densité $\nabla\rho(\mathbf{r})$ permet d'identifier des régions d'attraction électronique.

La méthode utilisée consiste à déterminer les trajectoires du gradient de densité par un processus itératif :

- À partir d'un point arbitraire, le gradient $\nabla\rho(\mathbf{r})$ est évalué.
- Un déplacement est effectué dans la direction du gradient.
- En répétant cette procédure, la trajectoire converge vers un point critique correspondant à un maximum local de la densité électronique.

Les maxima locaux de $\rho(\mathbf{r})$ sont situés au niveau des noyaux atomiques, qui agissent comme des attracteurs du gradient. L'ensemble des points de l'espace qui convergent vers un noyau définit un bassin atomique [44].

Les bassins atomiques sont séparés par des surfaces interatomiques appelées séparatrices, définies par la condition mathématique suivante :

$$\nabla\rho(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}) = 0 \quad (\text{I. 18})$$

Où

$n(\mathbf{r})$: représente le vecteur normal à la surface séparatrice. Cette décomposition de l'espace permet de définir des atomes au sein des molécules, en identifiant leurs interactions à travers des points critiques de liaison (BCP, Bond Critical Points).

I.5.1.2. Points critiques de densité électronique

L'analyse topologique de la densité électronique met en évidence plusieurs types de points stationnaires, appelés points critiques (CP, Critical Points), qui correspondent aux maxima, minima ou points selles de la densité électronique. Ces points vérifient la condition :

$$\nabla\rho(\mathbf{r}_c) = 0$$

Où \mathbf{r}_c désigne la position du point critique.

En trois dimensions, la classification des points critiques repose sur l'analyse des valeurs propres ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) de la matrice hessienne de $\rho(\mathbf{r})$. Par convention, ces valeurs propres sont ordonnées selon $\lambda_1 < \lambda_2 < \lambda_3$, et les points critiques sont classifiés par un couple (r,s) où :

r: est le rang (nombre de valeurs propres non nulles).

s: est la signature (somme algébrique des signes des valeurs propres).

Les principales catégories de points critiques dans les systèmes moléculaires sont :

- (3, +1) : Point critique d'anneau (RCP, Ring Critical Point).
- (3, -3) : Maximum local, correspondant au noyau atomique (NCP, Nuclear Critical Point).
- (3, +3) : Point selle caractérisant une cavité (CCP, Cage Critical Point).
- (3, -1) : Point critique de liaison (BCP, Bond Critical Point).

La relation de Poincaré-Hopf impose une contrainte sur le nombre total de points critiques dans un système moléculaire :

$$n(3, -3) - n(3, -1) + n(3, +1) - n(3, +3) = 1 \quad (\text{I.19})$$

I.5.1.3. Nature des interactions interatomiques

L'analyse de la densité électronique $\rho(r)$ et de son gradient $\nabla\rho(r)$ ne suffit pas toujours à caractériser la nature des interactions chimiques. Pour cela, l'étude du laplacien de la densité électronique $\nabla^2\rho(r_c)$ est utilisée [45,46] :

$$\nabla^2\rho(r_c) = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (\text{I. 20})$$

Ce laplacien permet d'identifier deux types d'interactions :

- $\nabla^2\rho(r_c) < 0$: Interaction de partage d'électrons (caractéristique des liaisons covalentes).
- $\nabla^2\rho(r_c) > 0$: Interaction de type couche fermée (typique des interactions ioniques ou van der Waals) [47].

Le théorème du viriel local relie le laplacien de densité électronique aux contributions de l'énergie cinétique ($G(r_c)$) et de l'énergie potentielle ($V(r_c)$) [48,49] :

$$\frac{1}{4}\nabla^2\rho(r_c) = 2G(r_c) + V(r_c) \quad (\text{I. 21})$$

L'analyse du rapport $G(r_c)/V(r_c)$ permet de caractériser la nature de l'interaction :

- $G(r_c)/V(r_c) > 1$: Interaction non covalente [50].

Enfin, les liaisons hydrogène (HBs) peuvent être classées selon les critères suivants [51]:

- Liaisons fortes : $\nabla^2\rho(r_c) < 0$ et $H(r_c) < 0$.
- Liaisons de force moyenne : $\nabla^2\rho(r_c) > 0$ et $H(r_c) < 0$.
- Liaisons faibles : $\nabla^2\rho(r_c) > 0$ et $H(r_c) > 0$.

I.5.1.4. Notion de chemin de liaison (Bond Path)

Selon Bader, un chemin de liaison (Bond Path) est une trajectoire reliant deux attracteurs du gradient de densité électronique et passant par un point critique de liaison (BCP). L'existence d'un tel chemin constitue une condition nécessaire et suffisante pour qu'une liaison chimique soit considérée comme existante [52].

I.5.1.5. Ellipticité de la densité électronique

L'ellipticité de liaison ε permet d'évaluer l'anisotropie de la densité électronique au niveau du BCP. Elle est définie par :

$$\varepsilon = \left(\frac{\lambda_1}{\lambda_2} \right) - 1 \quad (\text{I.22})$$

Où

λ_1 et λ_2 sont les courbures de la densité dans le plan perpendiculaire à la liaison. Une ellipticité élevée traduit une délocalisation électronique importante, typique des liaisons doubles.

I.5.2. Orbitale Naturelle de Liaison (NBO)

La méthode des orbitales naturelles de liaison (NBO, Natural Bond Orbital), développée par Weinhold [53-55], propose une décomposition de la densité électronique afin de mieux appréhender la structure électronique des systèmes moléculaires. Cette approche permet de représenter la répartition électronique en termes d'interactions chimiques fondamentales, tout en conservant une correspondance directe avec le modèle de Lewis.

Le processus de transformation des orbitales dans la méthode NBO suit une séquence bien définie :

1. Conversion des orbitales atomiques en orbitales atomiques naturelles (NAO, Natural Atomic Orbitals).
2. Formation des orbitales hybrides naturelles (NHO, Natural Hybrid Orbitals), intégrant les effets de l'hybridation.
3. Génération des orbitales naturelles de liaison (NBO, Natural Bond Orbitals), qui représentent explicitement les liaisons à deux centres et les paires libres.

Les NBOs constituent ainsi une base optimisée pour l'analyse des interactions chimiques, permettant de caractériser les liaisons covalentes, les effets de délocalisation électronique, ainsi que les interactions non-covalentes.

I.5.2.1. Évaluation de l'énergie des orbitales NBO

L'étude des interactions donneur-accepteur au sein des orbitales NBO repose sur une méthode perturbative de second ordre. Cette approche examine les interactions entre :

- Les orbitales NBO occupées, dites de type donneur, qui correspondent aux orbitales du modèle de Lewis.
- Les orbitales NBO inoccupées, appelées non-Lewis ou accepteurs, qui peuvent participer à des effets de délocalisation électronique.

L'interaction entre une NBO occupée (i) et une NBO vacante (j) entraîne un transfert d'énergie, quantifié par l'énergie de stabilisation $E^{(2)}$. Cette dernière est calculée selon l'équation suivante [56,57] :

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = \frac{q_i F_{ij}^2}{\epsilon_i - \epsilon_j} \quad (I. 23)$$

Où :

q_i : représente l'occupation électronique de l'orbitale donneuse.

$F(i,j)$: est l'élément de matrice de l'opérateur de Fock reliant les orbitales i et j.

ϵ_i, ϵ_j : désignent les énergies respectives des orbitales donneuse et accepteur.

Dans cette analyse, la contribution des orbitales anti-liante à l'énergie de stabilisation reste généralement inférieure à 1 %. Ce résultat souligne la prédominance des contributions de type Lewis dans la formation des liaisons chimiques.

Les interactions orbitalaires issues de processus de délocalisation sont souvent décrites selon un modèle donneur-accepteur, impliquant un transfert de charge. Elles sont également associées aux interactions typiques entre bases de Lewis et acides de Lewis, mettant en évidence des effets d'hyperconjugaison et de stabilisation électronique au sein des molécules et des complexes chimiques.

I.5.3. Le Gradient Réduit de la Densité (NCI-RDG)

L'analyse des interactions non covalentes (NCI, Non-Covalent Interactions) repose sur la théorie DFT. Cette approche utilise la densité électronique (ρ) du système, une grandeur fondamentale permettant de caractériser les propriétés chimiques, ainsi que le gradient réduit de la densité (RDG, Reduced Density Gradient), $s(\rho)$, pour identifier et analyser la nature des interactions non covalentes [58].

Le gradient réduit de la densité est défini par l'expression mathématique suivante :

$$s(\rho) = \frac{|\nabla\rho|}{2(3\pi^2)^{\frac{1}{3}}\rho^{\frac{4}{3}}} \quad (\text{I.24})$$

Deux cas extrêmes peuvent être distingués :

- Lorsque $s(\rho) \rightarrow \infty$, la densité électronique (ρ) est relativement faible par rapport à son gradient ($\nabla\rho$), ce qui indique des régions de faible densité.
- Lorsque $s(\rho) \rightarrow 0$, le gradient de densité devient négligeable devant la densité électronique (ρ), même lorsque cette dernière atteint des valeurs élevées. Ces régions correspondent généralement aux points critiques de liaison (BCP, Bond Critical Points) [59].

Les interactions non covalentes se produisent principalement dans des zones de faible densité électronique. Afin de mieux les caractériser, l'utilisation du laplacien de la densité électronique ($\nabla^2\rho$) est essentielle équation. (I.20).

Parmi ces valeurs propres, λ_2 est particulièrement significatif, car il décrit la variation de la densité électronique dans un plan perpendiculaire à l'axe internucléaire. Cette valeur peut être positive ou négative, ce qui permet de distinguer différents types d'interactions [60].

I.5.3.1. Interactions fortes stabilisantes

Les liaisons hydrogène sont l'exemple le plus courant de forces attractives fortes. Elles se caractérisent par :

- Un signe négatif de λ_2 ($\lambda_2 < 0$), traduisant une interaction attractive.
- Une densité électronique modérée ($0.005 < \rho < 0.050$ a.u.), typique des forces bi-centriques et localisées.

Ces interactions sont généralement observées entre des groupements donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène, jouant un rôle clé dans la stabilisation des structures moléculaires [61].

I.5.3.2. Interactions fortes déstabilisantes

Les interactions stériques répulsives sont caractérisées par :

- Un signe positif de λ_2 ($\lambda_2 > 0$), indiquant une répulsion électronique.

- Une densité électronique similaire à celle des interactions stabilisantes ($0.005 < \rho < 0.050$ a.u.).

Ces interactions résultent de contributions multicentriques dues à la proximité entre les nuages électroniques d'atomes adjacents. Elles sont responsables des effets stériques, influençant la réactivité chimique et la géométrie des molécules [60,61].

I.5.3.3. Interactions faibles de Van der Waals

Les forces de Van der Waals constituent une classe d'interactions faibles qui contribuent significativement à la stabilisation des systèmes chimiques. Elles se caractérisent par :

- Une valeur négligeable de λ_2 ($\lambda_2 \approx 0$), traduisant l'absence d'attraction ou de répulsion marquée.
- Une faible densité électronique ($\rho < 0.005$ a.u.).

Bien que leur intensité soit modérée, ces interactions jouent un rôle crucial dans la cohésion des structures biologiques, la formation de cristaux moléculaires et la dynamique des fluides complexes [60,61].

I.5.3.4. Visualisation des interactions NCI

L'analyse NCI permet une visualisation directe des interactions faibles dans les systèmes biologiques, les matériaux supramoléculaires et les agrégats moléculaires complexes. Pour représenter ces interactions en trois dimensions, des logiciels spécialisés comme VMD (Visual Molecular Dynamics) sont couramment utilisés.

L'interprétation graphique repose sur un code couleur, indiquant la nature des interactions au sein du système :

- Rouge : interactions fortement répulsives (effets stériques).
- Vert : interactions faibles (Van der Waals).
- Bleu : interactions fortement attractives (liaisons hydrogène).

Cette représentation permet une analyse visuelle rapide des interactions présentes dans un système moléculaire, facilitant ainsi leur interprétation dans les domaines de la chimie théorique, de la biologie structurale et des matériaux nanostructurés.

I.5.4. Le Modèle du Gradient Indépendant (IGM)

Bien que l'approche NCI-RDG soit efficace pour identifier les interactions non covalentes, elle présente certaines limitations, notamment dans la localisation précise des régions d'interaction sur une représentation bidimensionnelle de $s(\rho)$. Afin de surmonter ces limites, Lefebvre et ses collaborateurs ont introduit une méthode complémentaire, connue sous le nom de modèle du gradient indépendant (IGM, Independent Gradient Model) [62,63].

À l'instar de la méthode NCI-RDG, l'approche IGM permet une visualisation détaillée des interactions au sein des systèmes chimiques. Toutefois, elle se distingue par son fondement théorique : elle repose sur une densité électronique pro-moléculaire de référence, dans laquelle les molécules du système sont supposées non interactives. Cette référence sert de point de comparaison pour quantifier et localiser les déviations induites par les interactions intermoléculaires.

L'un des principaux avantages du modèle IGM réside dans sa capacité à générer des isosurfaces tridimensionnelles, mettant en évidence exclusivement les interactions intermoléculaires. Cette approche permet ainsi d'obtenir une représentation plus intuitive et précise des interactions chimiques, ce qui en fait une technique particulièrement adaptée à l'étude des phénomènes de reconnaissance moléculaire, des interactions supramoléculaires et des systèmes biologiques complexes.

I.5.5. Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge (GIAO)

L'utilisation d'orbitales atomiques conventionnelles dans le calcul des propriétés magnétiques moléculaires peut engendrer une dépendance des résultats vis-à-vis du système de coordonnées adopté. En effet, les valeurs obtenues peuvent varier selon l'origine des coordonnées choisie, ce qui est scientifiquement inadmissible, car les propriétés physiques d'un système doivent être invariantes quel que soit le repère utilisé. Afin de garantir cette invariance fondamentale, plusieurs approches théoriques ont été développées, parmi lesquelles la méthode des Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge (GIAO, Gauge Invariant Atomic Orbitals), qui est aujourd'hui une référence dans ce domaine.

Introduites dès 1937 par London [64] dans le cadre de la théorie des susceptibilités magnétiques, les orbitales GIAO ont ensuite été exploitées par Pople [65] pour le calcul des déplacements chimiques en résonance magnétique nucléaire (RMN). Les premiers calculs ab initio des propriétés magnétiques basés sur ces orbitales ont été réalisés par Hameka [66] sur la

molécule d'hydrogène, suivis des travaux de Zeroka et Hameka [67], qui ont utilisé des orbitales de type Slater (STO).

Le terme Gauge Invariant Atomic Orbital a été mentionné pour la première fois en 1959 par Hameka, dans un article consacré au calcul des susceptibilités magnétiques. L'acronyme GIAO fut ensuite introduit en 1962 par le même auteur [68]. Pople, dans la même période, proposa un terme alternatif : Gauge Dependent Atomic Orbital [69]. En français, ces orbitales sont désignées sous l'appellation Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge (OAIJ).

Dans le calcul des propriétés magnétiques telles que les susceptibilités magnétiques, les constantes d'écran ou encore les couplages spin-spin nucléaires, les OAIJ sont définies par une formulation mathématique spécifique garantissant leur invariance vis-à-vis du choix de l'origine des coordonnées. Ces orbitales sont centrées sur un point i , dans un potentiel magnétique bien défini, et assurent ainsi des résultats cohérents et précis, aussi bien dans un cadre relativiste que non relativiste. Cette approche constitue une avancée majeure dans la théorie et la modélisation des interactions magnétiques en chimie quantique.

I.5.6. États Excités et Théorie de la Fonctionnelle Dépendante du Temps (TD-DFT)

La DFT est principalement utilisée pour l'étude des propriétés stationnaires, c'est-à-dire indépendantes du temps. Toutefois, afin d'examiner les propriétés des états excités, une extension de cette approche, connue sous le nom de théorie de la fonctionnelle dépendante du temps (TD-DFT, Time-Dependent Density Functional Theory), a été développée [70]. Cette méthode est particulièrement adaptée à l'analyse des spectres d'absorption électronique (UV-Visible), au calcul des énergies de transition électronique, ainsi qu'à l'étude des propriétés optiques des molécules et des matériaux.

Le fondement théorique de la TD-DFT repose sur le théorème de Runge-Gross [71], qui établit que la dynamique d'un système quantique sous l'effet d'une perturbation dépendante du temps est entièrement déterminée par sa densité électronique en fonction du temps. Ce cadre a été étendu aux systèmes moléculaires par Van Leeuwen [72]. Le principe de base de la TD-DFT consiste à considérer que la réponse d'un système à une perturbation externe, telle qu'un champ électrique oscillant $V_{\text{pert}}(t)$, peut être décrite comme une combinaison linéaire des fonctions d'onde associées à l'état fondamental (Ψ_1) et aux états excités (Ψ_2). Plus spécifiquement, cette approche représente les états excités comme des combinaisons linéaires

de mono-excitations entre les orbitales occupées et les orbitales virtuelles du formalisme de Kohn-Sham [73].

Le calcul des énergies d'excitation verticales repose sur un formalisme mathématiquement complexe, nécessitant l'évaluation des équations de réponse linéaire de la TD-DFT. Cependant, dans le contexte de la modélisation moléculaire, cette approche s'avère particulièrement utile pour diverses applications, telles que :

- Le calcul des énergies de transfert de charge,
- L'identification des orbitales moléculaires impliquées dans les transitions électroniques (HOMO-LUMO),
- La visualisation et l'interprétation des spectres électroniques, notamment les spectres d'absorption UV/Visible.

En raison de sa précision et de son efficacité computationnelle, la TD-DFT constitue un outil incontournable pour l'étude des propriétés optiques et électroniques des systèmes moléculaires et nanostructurés.

I.6. La Méthode de Monte Carlo

La méthode de Monte Carlo (MC) est une approche numérique stochastique utilisée pour résoudre des problèmes mathématiques complexes en générant des solutions déterministes à partir de nombres aléatoires. Cette technique est couramment employée en chimie computationnelle pour l'échantillonnage des conformations moléculaires et l'évaluation des propriétés thermodynamiques et structurales à partir d'une moyenne statistique. Contrairement aux méthodes classiques de minimisation d'énergie, l'algorithme MC n'a pas pour objectif de trouver un minimum d'énergie absolu, mais plutôt d'explorer un large ensemble d'états moléculaires, incluant ceux présentant des énergies élevées, en fonction de la température [73-77].

Dans ce type de simulations, la dynamique moléculaire est modélisée par l'introduction de perturbations aléatoires, telles que des modifications d'angles dièdres ou des déplacements atomiques. À chaque étape, l'énergie de la nouvelle conformation est calculée :

- Si l'énergie de la nouvelle configuration est inférieure à celle de l'état précédent, la conformation est acceptée.

- Si l'énergie est plus élevée, la décision d'acceptation ou de rejet repose sur l'algorithme de Metropolis, qui permet d'incorporer une certaine probabilité d'acceptation des états énergétiquement défavorables.

Ainsi, cette approche permet d'obtenir un échantillonnage représentatif des structures tridimensionnelles accessibles par le système, en tenant compte des fluctuations thermiques et des configurations de haute énergie.

I.6.1. L'Algorithme de Metropolis

L'algorithme de Metropolis constitue le cœur du processus MC, en régissant l'acceptation ou le rejet des transitions entre un état moléculaire i et un état j . Ce processus suit les étapes suivantes :

- a) Proposition d'une transition :
 - Une nouvelle conformation est générée en appliquant un déplacement aléatoire sur un ou plusieurs atomes du système.
- b) Calcul de la probabilité d'acceptation :
 - Si l'énergie de la nouvelle conformation est inférieure à celle de la conformation initiale ($U_j - U_i \leq 0$), alors la transition est acceptée avec une probabilité $P_{ij} = 1$.
 - Si l'énergie est supérieure ($U_j - U_i > 0$), la transition est acceptée avec une probabilité : $P_{ij} = \exp(-\beta(U_j - U_i))$; où $\beta = 1/kT$ (avec k la constante de Boltzmann et T la température du système).
 - Un nombre aléatoire ξ est généré dans l'intervalle $[0,1]$. La transition est acceptée si $\xi \leq P_{ij}$, sinon elle est rejetée.

I.6.2. Application en Modélisation Moléculaire

Dans le cadre de la modélisation moléculaire, la méthode MC suit un processus bien défini :

1. Sélection aléatoire d'un atome et application d'un déplacement selon Δx , Δy , Δz .
2. Calcul du changement d'énergie potentielle (ΔE_{pot}) associé au déplacement.
3. Critères d'acceptation :
 - Si $\Delta E < 0$, la nouvelle conformation est acceptée.
 - Si $\Delta E > 0$:
 - a. Un nombre aléatoire i est généré dans l'intervalle $[0,1]$.
 - b. Si $\exp(-\Delta E/kT) > i$, la conformation est acceptée.

- c. Sinon, la configuration initiale est conservée et le processus est répété.

I.6.3. Avantages de la Méthode Monte Carlo

L'approche MC présente plusieurs avantages significatifs en chimie computationnelle :

- Prise en compte de l'énergie libre de Gibbs (ΔG) grâce à l'intégration des moyennes statistiques des conformations moléculaires.
- Capacité à explorer un espace conformationnel étendu, facilitant la recherche du minimum d'énergie global.
- Efficacité dans l'échantillonnage de structures moléculaires complexes, même lorsque le paysage énergétique est rugueux ou comporte de multiples minima locaux.

Grâce à ces propriétés, la méthode MC constitue un outil puissant pour l'étude des propriétés moléculaires et thermodynamiques dans divers domaines scientifiques, allant de la chimie théorique à la biophysique et à la science des matériaux.

I.7. Solvation : Modélisation des Interactions Soluté-Solvant

Le solvant joue un rôle fondamental dans la détermination des propriétés structurales, de la stabilité et de la réactivité des systèmes moléculaires. Par conséquent, une modélisation précise du solvant entourant les solutés est essentielle dans les simulations moléculaires. Deux grandes catégories de méthodes sont généralement utilisées à cet effet :

- Méthodes explicites : Ces approches modélisent chaque molécule de solvant individuellement, permettant ainsi une description détaillée des interactions soluté-solvant.
- Méthodes implicites : Ces techniques considèrent le solvant comme un milieu continu, en intégrant ses effets macroscopiques à travers des paramètres globaux, tels que la constante diélectrique [78].

I.7.1. Modèle Continuum Polarisable (PCM)

Le Polarizable Continuum Model (PCM) repose sur une extension du formalisme de Born, qui décrit l'interaction entre les charges atomiques partielles du soluté et le milieu diélectrique environnant [79]. Dans ce cadre, les monopôles atomiques du soluté génèrent une distribution de multipôles, essentielle pour représenter correctement l'effet du solvant.

Développé par Tomasi et al. [80,81], le PCM offre une représentation réaliste de la cavité contenant le soluté. Cette cavité est définie par une surface formée d'un maillage de petits polygones sphériques, permettant de mieux approximer les interactions électrostatiques entre le soluté et le solvant.

Dans cette approche, le soluté est inséré dans une cavité moléculaire, obtenue par l'union de sphères centrées sur chaque atome. Le potentiel électrostatique du soluté est alors simulé en attribuant des charges apparentes à la surface de cette cavité. Ces charges jouent un rôle clé dans le calcul des gradients d'énergie, leur évaluation étant effectuée en segmentant la surface de la cavité en éléments différentiels. Typiquement, le rayon des sphères constituant la cavité est défini à 1,2 fois le rayon de Van der Waals des atomes [79,82].

I.7.2. Modèle COSMO-PCM (CPCM)

Le Conductor-like Screening Model (COSMO) constitue une variante du PCM, où le solvant est assimilé à un conducteur parfait (constante diélectrique $\epsilon=\infty$) au lieu d'un milieu diélectrique classique [79,83]. Cette approximation simplifie la prise en compte des conditions aux limites, en débutant les calculs d'interaction électrostatique sous l'hypothèse d'un conducteur idéal, avant d'appliquer une correction empirique en fonction de la constante diélectrique réelle du solvant.

Le modèle COSMO permet une représentation simplifiée des interactions électrostatiques, tout en conservant une grande précision. Il prend en compte les contributions multipolaires jusqu'aux hexadécapôles, assurant ainsi une description affinée de la densité de charge du soluté. Ces interactions engendrent une distribution de charges à la surface de la cavité, intégrée dans les cycles de calcul Self-Consistent Field (SCF), garantissant ainsi une cohérence entre les fonctions d'onde moléculaires et les charges de surface.

Il est généralement admis que le modèle COSMO-PCM améliore la précision des calculs par rapport au PCM classique, notamment grâce à sa définition des conditions aux limites en termes de potentiel électrostatique, plutôt que de champ électrique.

I.8. Conclusion

Ce chapitre a permis d'exposer les concepts fondamentaux et les méthodes numériques qui constituent le socle de la chimie computationnelle moderne. Les approches classiques, comme la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire, se sont révélées adaptées à

l'étude de systèmes de grande taille, tandis que les méthodes quantiques, en particulier la DFT, offrent une description précise des propriétés électroniques et énergétiques. L'analyse des fonctions d'onde et des interactions intermoléculaires à l'aide d'outils tels que QTAIM, NBO, NCI-RDG ou IGM, complète cette boîte à outils indispensable pour explorer la réactivité et la stabilité des systèmes chimiques. Ainsi, ce chapitre a établi le cadre théorique et méthodologique nécessaire à l'étude approfondie des complexes d'inclusion présentés dans les sections suivantes.

Références bibliographiques

- [1] Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). Inhomogeneous electron gas. *Physical Review*, 136(3B), B864–B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>
- [2] Rahman, A. (1964). Correlations in the motion of atoms in liquid argon. *Physical Review*, 136(3A), A405–A411. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.A405>
- [3] Rahman, A., & Stillinger, F. H. (1971). Molecular dynamics study of liquid water. *The Journal of Chemical Physics*, 55(7), 3336–3359. <https://doi.org/10.1063/1.1675573>
- [4] Ruiz-López, M. F., & Rivail, J. L. (1998). Combined quantum mechanics and molecular mechanics approaches to chemical and biochemical reactivity. In *Encyclopedia of Computational Chemistry* (Vol. 1, pp. 437–448). Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9780470843437.ch071>
- [5] Andrews, D. H. (1930). *Physical Review*, 36(5), 544.
- [6] Grant, G., & Richards, W. (1995). *Computational Chemistry*. Oxford Primers, Oxford.
- [7] Chaquin, P. (2000). *Manuel de chimie théorique: application à la structure et la réactivité en chimie moléculaire* (p. 190).
- [8] Williams, J. E., & Schleyer, P. von R. (1968). *Annual Review of Physical Chemistry*, 19, 531.
- [9] Burkert, U., & Allinger, N. L. (1982). *Molecular Mechanics*. American Chemical Society, Washington, D.C.
- [10] Baaden, M. (2003). Outils pour étudier la structure et la dynamique des peptides et des protéines (p. 36). Institut de Biologie Physico-Chimique, CNRS UPR9080.
- [11] Debord, J. (2004). *Introduction à la modélisation moléculaire* (pp. 37–41).
- [12] Lomas, J. S. (1986). *L'Actualité Chimique. La Mécanique Moléculaire: Une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entité moléculaire*. Académie des Sciences, Paris.
- [13] Alder, B. J., & Wainwright, T. E. (1957). Phase transition for a hard sphere system. *The Journal of Chemical Physics*, 27(5), 1208–1209.
- [14] Mostefaoui, L. (2011). *Contribution à la description et à la compréhension de la solvation des biomolécules* [Thèse de doctorat, Université Abou-Bakr Belkaid de Tlemcen].
- [15] Schrödinger, E. (1988). *Mémoires sur la mécanique ondulatoire*. Jacques Gabay.
- [16] Nagasawa, M. (2012). *Schrödinger Equations and Diffusion Theory*. Springer Science & Business Media.

-
- [17] Mostfaoui. Méthodes de la modélisation moléculaire [Cours].
- [18] Dewar, M. J., Zoebisch, S., Healy, E. G., & Stewart, J. J. P. (1985). *Journal of the Chemical Society*, 107, 3902.
- [19] Stewart, J. J. P. (1989). *Journal of Computational Chemistry*, 10(2), 209.
- [20] Stewart, J. J. P. (2007). *Journal of Molecular Modeling*, 13(11), 1173–1213.
- [21] Voityuk, A. A., & Rösch, N. (2000). *The Journal of Physical Chemistry A*, 104(17), 4089–4094.
- [22] Rezáč, J., Fanfrlík, J., Salahub, D., & Hobza, P. (2009). Semiempirical quantum chemical PM6 method augmented by dispersion and H-bonding correction terms reliably describes various types of noncovalent complexes. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 5(6), 1749–1760.
- [23] Gaspar de Araujo, M. V., Macedo, O. F. L., da Cunha Nascimento, C., Conegero, L. S., Barreto, L. S., Almeida, L. E., Bezerra da Costa Jr., N., & Gimenez, I. F. (2009). *Spectrochimica Acta A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 72(1), 165–170.
- [24] Yong, X., Xueye, W., & Yu, Z. (2011). Theoretical study on interactions of β -cyclodextrin with trans-dichloro (dipyridine) platinum (II). *Journal of Computational and Theoretical Chemistry*, 967, 213–218.
- [25] Cardey, B. (2007). Étude théorique des mécanismes d'oxydation de thiols en milieu d'intérêt biologique [Thèse de doctorat, Université de Franche-Comté].
- [26] Perdew, J. P., Burke, K., & Ernzerhof, M. (1996). Generalized gradient approximation made simple. *Physical Review Letters*, 77(18), 3865–3868.
- [27] Becke, A. D. (1993). A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories. *The Journal of Chemical Physics*, 98(2), 1372–1377.
- [28] Grimme, S. (2004). *Journal of Computational Chemistry*, 25, 1463–1473.
- [29] Grimme, S. (2006). *Journal of Computational Chemistry*, 27, 1787–1799.
- [30] Johnson, E. R., Keinan, S., Mori-Sánchez, P., Contreras-García, J., Cohen, A. J., & Yang, W. (2010). Revealing noncovalent interactions. *Journal of the American Chemical Society*, 132(18), 6498–6506.
- [31] Bader, R. F. W. (1990). *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. Oxford University Press.
- [32] Parr, R. G., & Yang, W. (1989). *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press.
- [33] Koopmans, T. (1934). *Physica*, 1(1), 104–113.

- [34] Pople, J. A. (1957). *Proceedings of the Royal Society of London*, 239, 541.
- [35] Marques, M. A., & Gross, E. (2004). *Annual Review of Physical Chemistry*, 55, 427–455.
- [36] Runge, E., & Gross, E. K. (1984). *Physical Review Letters*, 52, 997.
- [37] Feig, M., & Brooks, C. L. (2004). Recent advances in the development and application of implicit solvent models in biomolecule simulations. *Current Opinion in Structural Biology*, 14(2), 217–224.
- [38] Rashin, A., & Honig, B. (1985). *The Journal of Physical Chemistry*, 89, 5588.
- [39] Pearson, R. G. (1987). *Journal of Chemical Education*, 64, 561–567.
- [40] Grimme, S. (2004). Accurate description of van der Waals complexes by density functional theory including empirical corrections. *Journal of Computational Chemistry*, 25(12), 1463–1473. <https://doi.org/10.1002/jcc.20078>
- [41] Grimme, S. (2006). Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction. *Journal of Computational Chemistry*, 27(15), 1787–1799. <https://doi.org/10.1002/jcc.20495>
- [42] Grimme, S., Antony, J., & Ehrlich, S. (2010). A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *The Journal of Chemical Physics*, 132(15), 154104. <https://doi.org/10.1063/1.3382344>
- [43] Grimme, S., Ehrlich, S., & Goerigk, L. (2011). Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *Journal of Computational Chemistry*, 32(7), 1456–1465. <https://doi.org/10.1002/jcc.21759>
- [44] Chéron, N. (2011). *Approche théorique de la réactivité des iso-nitriles en chimie organique* [Thèse de doctorat, École Doctorale de Chimie de Lyon - ED206].
- [45] Bader, R. F. W., & Essen, H. W. (1984). The characterisation of atomic interactions. *The Journal of Chemical Physics*, 80(4), 1943–1960. <https://doi.org/10.1063/1.446956>
- [46] Bader, R. F. W., Gillespie, R. J., & MacDougall, J. P. (1988). A new approach to molecular structure. *Journal of the American Chemical Society*, 110(24), 7329–7336. <https://doi.org/10.1021/ja00231a004>
- [47] Kumar, P. S. V., Vendra, V. R., & Subramanian, V. (2016). Investigation of noncovalent interactions using density functional theory. *Journal of Chemical Sciences*, 128(10), 1527–1537. <https://doi.org/10.1007/s12039-016-1159-2>

- [48] Bader, R. F. W. (1990). *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. Oxford University Press.
- [49] Bader, R. F. W. (1985). Atoms in molecules. *Accounts of Chemical Research*, 18(1), 9–15. <https://doi.org/10.1021/ar00109a003>
- [50] Ziolkowski, M., Grabowski, S. J., & Leszczynski, J. (2006). Hydrogen bonding and π -electron delocalization: A quantum chemical study. *The Journal of Physical Chemistry A*, 110(17), 6514–6521. <https://doi.org/10.1021/jp056842d>
- [51] Rozas, I., Alkorta, I., & Elguero, J. (2000). Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors. *Journal of the American Chemical Society*, 122(46), 11154–11161. <https://doi.org/10.1021/ja001786b>
- [52] Bader, R. F. W. (2009). Bond paths are not chemical bonds. *The Journal of Physical Chemistry A*, 113(38), 10391–10396. <https://doi.org/10.1021/jp905220s>
- [53] Glendening, E. D., Landis, C. R., & Weinhold, F. (2012). Natural bond orbital methods. *WIREs Computational Molecular Science*, 2(1), 1–42. <https://doi.org/10.1002/wcms.51>
- [54] Piau, R. E. (2013). Étude théorique des propriétés photophysiques de complexes polypyridyles de ruthénium [Thèse de doctorat, Université Paul Sabatier - Toulouse III]. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00836051>
- [55] Elmaalaoui, A. M. M. (2014). Étude de la réduction de N₂O par le mono- et dimère de titane à l'échelle moléculaire [Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI]. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00945661>
- [56] Lewis, G. N. (1916). The atom and the molecule. *Journal of the American Chemical Society*, 38(4), 762–785. <https://doi.org/10.1021/ja02261a002>
- [57] Foster, J. P., & Weinhold, F. (1980). Natural hybrid orbitals. *Journal of the American Chemical Society*, 102(24), 7211–7218. <https://doi.org/10.1021/ja00544a007>
- [58] Johnson, E. R., et al. (2010). Revealing noncovalent interactions. *Journal of the American Chemical Society*, 132(18), 6498–6506. <https://doi.org/10.1021/ja100936w>
- [59] Belarouci, S. (2019). Étude des propriétés locales des semi-conducteurs soumis à des forces externes [Thèse de doctorat, Université Abou Baker Belkaid, Tlemcen].
- [60] Riffet, V. (2014). Interactions non-covalentes et propriétés physico-chimiques de petits systèmes biologiques : Approches théoriques [Thèse de doctorat, École Polytechnique].
- [61] Novák, M. (2018). Computational Modeling of Supramolecular Interactions in Biological and Material Chemistry [Thèse de doctorat, Masaryk University].

- [62] Lefebvre, C., Rubez, G., Khartabil, H., Boisson, J.-C., Contreras-García, J., & Hénon, E. (2017). Accurately extracting the signature of intermolecular interactions. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 19(27), 17928–17936. <https://doi.org/10.1039/C7CP02110K>
- [63] Lefebvre, C. (2018). The independent gradient model: A new approach for probing strong and weak interactions. *ChemPhysChem*, 19(5), 724–735. <https://doi.org/10.1002/cphc.201701325>
- [64] London, F. (1937). The general theory of molecular forces. *Journal de Physique et le Radium*, 8(10), 397–409.
- [65] Pople, J. A. (1957). Quantum chemical methods. *Proceedings of the Royal Society of London A*, 239(1216), 541–549.
- [66] Hameka, H. F. (1958). Molecular physics. *Molecular Physics*, 1(3), 203–217.
- [67] Zeroka, D., & Hameka, H. F. (1966). Chemical physics. *The Journal of Chemical Physics*, 45(1), 300–310.
- [68] Hameka, H. F. (1962). Review of modern physics. *Reviews of Modern Physics*, 34(1), 87–92.
- [69] Pople, J. A. (1962). Quantum chemical discussion. *Discussions of the Faraday Society*, 34, 7–12.
- [70] Marques, M. A., & Gross, E. (2004). Density functional theory. *Annual Review of Physical Chemistry*, 55, 427–455.
- [71] Runge, E., & Gross, E. K. (1984). Time-dependent density-functional theory. *Physical Review Letters*, 52(12), 997–1000.
- [72] van Leeuwen, R. (1999). First-principles theory of time-dependent phenomena. *Physical Review Letters*, 82(19), 3863–3866.
- [73] Sail, K. (2016). Modélisation des interactions non-covalentes [Thèse de doctorat, Université Djilali Lyabes, Sidi Bel Abbès].
- [74] Metropolis, N., Rosenbluth, A. W., Rosenbluth, M. N., Teller, A. H., & Teller, E. (1953). Equation of state calculations by fast computing machines. *Journal of Chemical Physics*, 21(6), 1087–1092. <https://doi.org/10.1063/1.1699114>
- [75] Paquet, E., & Viktor, H. L. (2015). Molecular dynamics, Monte Carlo simulations, and Langevin dynamics: A computational review. *BioMed Research International*, 2015, 183918. <https://doi.org/10.1155/2015/183918>

-
- [76] Heilmann, N., Wolf, M., Kozłowska, M., Sedghamiz, E., Setzler, J., Brieg, M., & Wenzel, W. (2020). Sampling of the conformational landscape of small proteins with Monte Carlo methods. *Scientific Reports*, 10, 18211. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75239-7>
- [77] Earl, D. J., & Deem, M. W. (2005). Parallel tempering: Theory, applications, and new perspectives. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 7(23), 3910–3916. <https://doi.org/10.1039/b509983h>
- [78] Feig, M., & Brooks, C. L. (2004). Recent advances in the development and application of implicit solvent models in biomolecule simulations. *Current Opinion in Structural Biology*, 14(2), 217–224. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2004.03.012>
- [79] Rashin, A., & Honig, B. (1985). Reevaluation of the Born model of ion hydration. *The Journal of Physical Chemistry*, 89(26), 5588–5593. <https://doi.org/10.1021/j100269a006>
- [80] Koopmans, T. (1934). Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den einzelnen Elektronen eines Atoms. *Physica*, 1(1–6), 104–113. [https://doi.org/10.1016/S0031-8914\(34\)90011-2](https://doi.org/10.1016/S0031-8914(34)90011-2)
- [81] Pearson, R. G. (1987). Chemical hardness and density functional theory. *Journal of Chemical Education*, 64(7), 561–567. <https://doi.org/10.1021/ed064p561>
- [82] Chai, J. D., & Head-Gordon, M. (2009). Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. *The Journal of Chemical Physics*, 131(17), 174105. <https://doi.org/10.1063/1.3244206>
- [83] Parr, R. G., & Yang, W. (1989). *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press.

CHAPITRE II :

Complexes d'inclusion des cyclodextrines

II.1. Introduction

La chimie supramoléculaire est une discipline relativement récente, apparue dans les années 1970 à la suite des travaux pionniers de Jean-Marie Lehn. Cette branche interdisciplinaire, qui se situe à l'interface de la chimie, de la physique et de la biologie, a ouvert la voie à un large éventail d'applications industrielles [1]. Contrairement à la chimie classique, qui se concentre sur les liaisons entre atomes, la chimie supramoléculaire s'intéresse principalement aux interactions entre molécules. Elle repose sur l'assemblage ou l'inclusion de molécules par des liaisons intermoléculaires de nature physique, telles que les liaisons hydrogène, les forces de Van der Waals, etc.

En 1987, Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn et Charles Pedersen ont été colauréats du prix Nobel de chimie pour leurs travaux sur la reconnaissance moléculaire, marquant ainsi la reconnaissance de la chimie supramoléculaire en tant que domaine à part entière. Les structures moléculaires ainsi formées sont capables de se construire et de se défaire en fonction de leur environnement [2,4].

Conformément aux conventions de la discipline, ces systèmes sont désignés sous le terme « hôte-invité ». Ils se composent d'une ou plusieurs molécules réceptrices (hôtes) dotées d'une cavité, dans laquelle s'inclut un ou plusieurs substrats moléculaires ou ioniques (invités), selon différentes stœchiométries. Parmi les molécules jouant le rôle d'hôtes, on retrouve des structures telles que les éthers couronnes, les clathrates, les zéolithes, les cryptates, les cyclophanes, les calixarènes, les cucurbiturils et les cyclodextrines (CDs), qui constituent le principal objet de l'étude présentée dans ce travail.

Ce chapitre examine les principes fondamentaux des complexes d'inclusion formés par les CDs, en mettant l'accent sur leur structure, leurs propriétés physico-chimiques et les forces non covalentes impliquées dans leur formation. Une attention particulière est accordée aux différents types de cyclodextrines – α -, β - et γ -cyclodextrine ainsi qu'à leur capacité à interagir avec une gamme variée de molécules. L'analyse des mécanismes de formation de ces complexes, ainsi que de leurs applications dans divers secteurs industriels, constitue l'axe central de ce chapitre, qui sert de fondation aux recherches et applications explorées dans les sections suivantes de cette thèse.

II.2. Les Cyclodextrines (CDs)

II.2.1. Structure des CDs

Les CDs sont des oligosaccharides cycliques générés par la dégradation enzymatique de l'amidon. Elles se composent de 6, 7 ou 8 unités de α -D-glucopyranose reliées entre elles par des liaisons α -1,4. Selon le nombre d'unités glucosidiques, elles sont respectivement désignées sous les noms d' α -, β - et γ -cyclodextrine. Découvertes en 1891 par Villiers [5], leur structure cyclique a été déterminée entre 1910 et 1940 [6,7], et confirmée en 1950 grâce à la diffraction des rayons X [8] Figure II.1. La structure tridimensionnelle des CDs prend la forme d'un cône tronqué, avec des groupes hydroxyles (OH) disposés à l'extérieur de la molécule, conférant ainsi une forte hydrophilie à la partie externe.

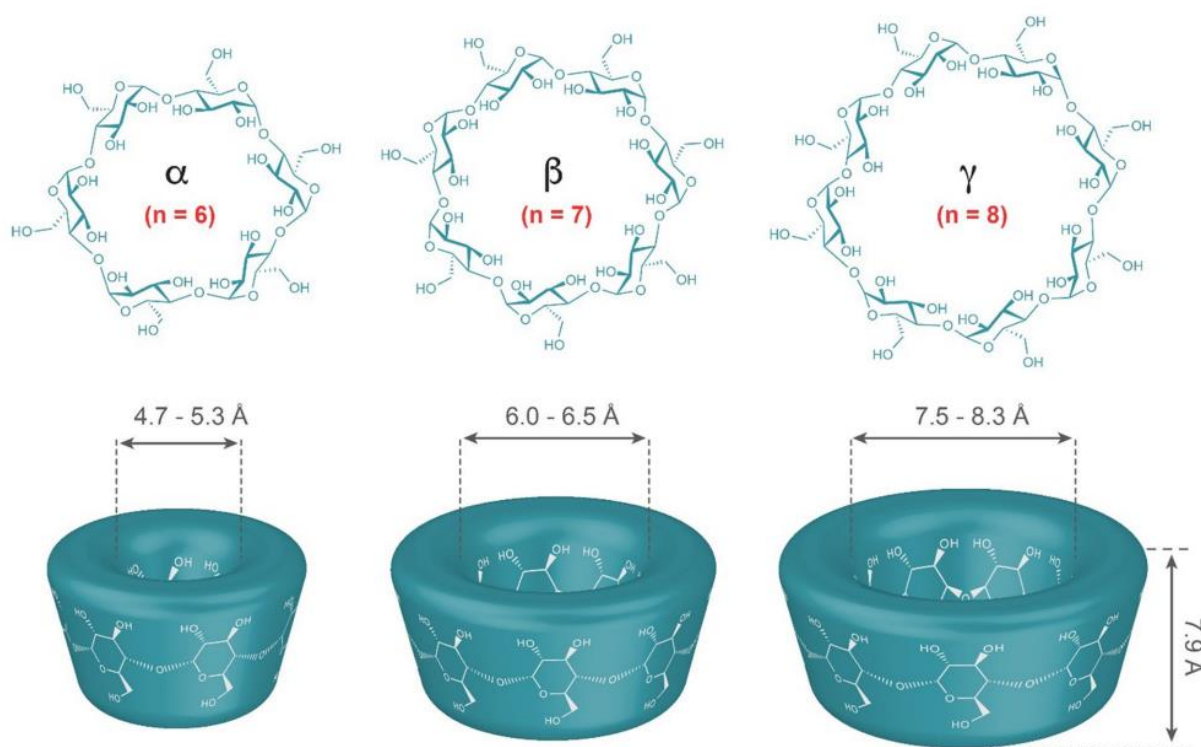


Figure II. 1: Structure chimique des α -, β - et γ -cyclodextrines, accompagnée d'une représentation schématique de la structure toroïdale [9].

Les groupes hydroxyles secondaires, situés sur les carbones C2 et C3, se trouvent sur la face la plus large du cône, appelée "face secondaire", tandis que les hydroxyles primaires en C6 sont localisés sur la face étroite, dite "face primaire". Cette configuration géométrique induit la formation d'une cavité interne hydrophobe, favorisant la création de complexes d'inclusion avec

des molécules hydrophobes. La conformation des CDs, stabilisée par des liaisons hydrogènes intramoléculaires entre les groupes OH des carbones C2 et C3, génère une géométrie spécifique. Bien que les hydroxyles primaires soient plus mobiles, ils réduisent le diamètre effectif de la cavité, tandis que les hydroxyles secondaires, plus rigides, renforcent la stabilité de la structure [10-14] Figure II.2.

Cette combinaison de propriétés hydrophiles et hydrophobes confère aux CDs la capacité de solubiliser et d'encapsuler des molécules hydrophobes. Cela rend les cyclodextrines particulièrement utiles dans des domaines tels que la pharmacie, l'agroalimentaire et la gestion environnementale.

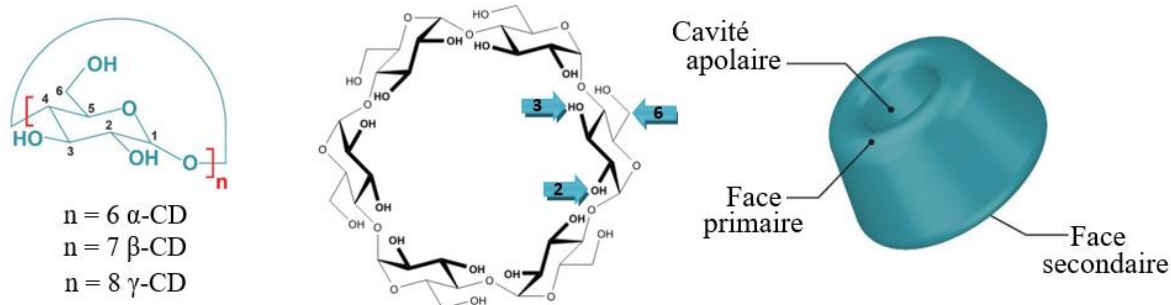


Figure II. 2: Représentations de la structure chimique générale des cyclodextrines (n = nombre d'unités de glucose), et leur structure particulière montrant la cavité apolaire d'une "capsule" ou d'un tore de cyclodextrine [9].

II.2.2. Propriétés physico-chimiques des CDs

La différence du nombre d'unités glucopyranoses entre les CDs engendre des variations dans leurs propriétés physico-chimiques, telles que le volume de la cavité, le nombre de liaisons hydrogène intramoléculaires, la solubilité aqueuse, et la rigidité (Tableau II.1). La β -CD est la plus rigide des trois CDs naturelles, en raison de son réseau de liaisons hydrogène particulièrement coordonnées, permettant la formation de sept liaisons hydrogène sur la face secondaire, ce qui implique tous les groupes hydroxyles de cette face. Ce réseau de liaisons confère à la β -CD une structure cyclique et symétrique, mais l'implication de nombreux groupements polaires - en grande partie responsables de la solubilité aqueuse des CDs - dans les liaisons hydrogène intramoléculaires réduit considérablement sa solubilité aqueuse [15].

L' α -CD présente également une structure rigide, en raison des contraintes stériques liées à sa nature cyclique et au nombre de six unités glucosidiques. Ces contraintes génèrent une

légère distorsion d'une des unités glucose, limitant ainsi à quatre le nombre de liaisons hydrogène simultanées sur la face secondaire. Cette moindre implication des groupes hydroxyles dans les liaisons hydrogène intramoléculaires explique en partie la solubilité aqueuse plus élevée de l' α -CD comparée à la β -CD [15].

En ce qui concerne la γ -CD, l'ajout de huit unités de glucose augmente le degré de liberté conformationnelle, conférant à cette structure une plus grande souplesse tridimensionnelle. Cette flexibilité résulte en un réseau de liaisons hydrogène faibles intramoléculaires, dont la force est globalement inférieure à celle observée dans les autres CDs, ce qui confère à la γ -CD la plus grande solubilité aqueuse des trois CDs naturelles et une capacité d'adaptation supérieure. La force de ces liaisons hydrogène a été mesurée à l'aide d'une expérience de cinétique d'échange hydrogène/deutérium, qui a montré que la force de ces liaisons (c'est-à-dire la distance O2---O3) augmente avec le nombre d'unités glucose : α -CD < β -CD < γ -CD [11].

Tableau II. 1: Les propriétés physico-chimiques les plus pertinentes des cyclodextrines natives α , β et γ [10,11,16,17].

	α -CD	β -CD	γ -CD
Unité Glucopyranose	6	7	8
Formule brute	C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀	C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅	C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀
Masse molaire (g/mol)	972,9	1135,0	1297,1
Diamètre externe / interne (Å)	5,3 / 4,7	6,5 / 6,0	8,3 / 7,5
Hauteur (Å)	7,9	7,9	7,9
Volume de la cavité (Å ³)	174	262	427
Nombre de liaisons hydrogène	4	7	N.D.
Solubilité aqueuse à 20°C (g/L)	145	18.5	232
Nombre de molécules d'eau dans la cavité	6-8	11-12	13-17
PKa	12,3	12,2	12,1
K moyen (M ⁻¹)	130 ± 8	490 ± 8	349 ± 9
Prix indicatif (\$US/kg)	45	5	80

Enfin, la cavité des CDs, une fois solubilisées dans l'eau, contient, malgré leur caractère hydrophobe, un nombre variable de molécules d'eau, en fonction de la taille de la CD. Il convient de noter que la présence de ces molécules d'eau favorise la formation de

liaisons hydrogène intermoléculaires, contribuant ainsi à la solubilité et à la stabilisation des conformations des CDs [11].

II.3. Les complexes d'inclusion des CDs

Les CDs peuvent former des complexes d'inclusion avec une large gamme de molécules (neutres, chargées, polaires ou apolaires) grâce à leur structure particulière et leur cavité hydrophobe. Ces complexes résultent d'une interaction entre une molécule hôte (récepteur) et une molécule invitée (substrat), où cette dernière est partiellement ou totalement encapsulée. Cette capacité d'inclusion, combinée à leur solubilité aqueuse, permet aux CDs d'encapsuler des composés apolaires peu solubles dans l'eau (Figure II.3).

L'inclusion modifie les propriétés physico-chimiques des molécules, comme la solubilité, la stabilité ou la réactivité, et conduit à la formation de complexes régis par une constante de formation K_f . Ces complexes sont gouvernés par des interactions faibles et suivent un équilibre dynamique entre les formes libres (CD ; Invité, I) et complexées (CD:I) des espèces impliquées. Ce phénomène présente un grand intérêt pour des applications telles que la solubilisation de composés hydrophobes [18]. Exemple d'équilibre général pour la formation d'un complexe d'inclusion de stœchiométrie n:m (CD:I) et de sa constante de formation K_f .

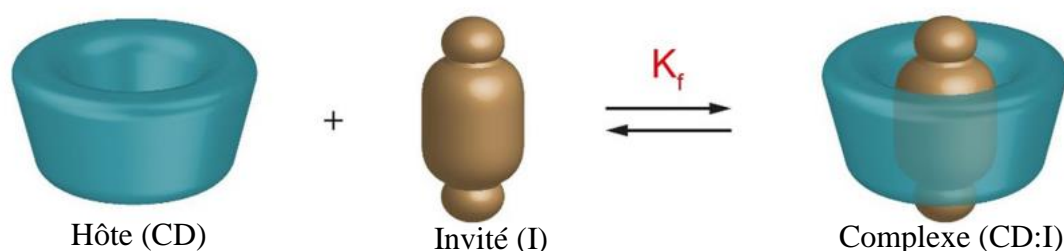


Figure II. 3: Phénomènes d'inclusion entre une molécule de cyclodextrine (l'hôte) et une molécule organique (l'invité) pour former des complexes d'inclusion ; K_f est la constante de formation [9].

Les complexes d'inclusion sont des assemblages supramoléculaires non covalents, caractérisés par l'inclusion d'une ou plusieurs molécules invitées à l'intérieur de la cavité d'une ou plusieurs CDs. En fonction de la nature des molécules invitées et des CDs, plusieurs stœchiométries de complexes (CD:I) peuvent exister, les principales étant 1:1, 2:1, 1:2 ou 2:2 (Figure II.4). Les interactions impliquées dans la formation de ces complexes sont principalement les forces de Van der Waals, les interactions hydrophobes et les liaisons hydrogène. Il s'agit d'interactions faibles, ce qui confère un caractère réversible à la formation de ces assemblages supramoléculaires [19].

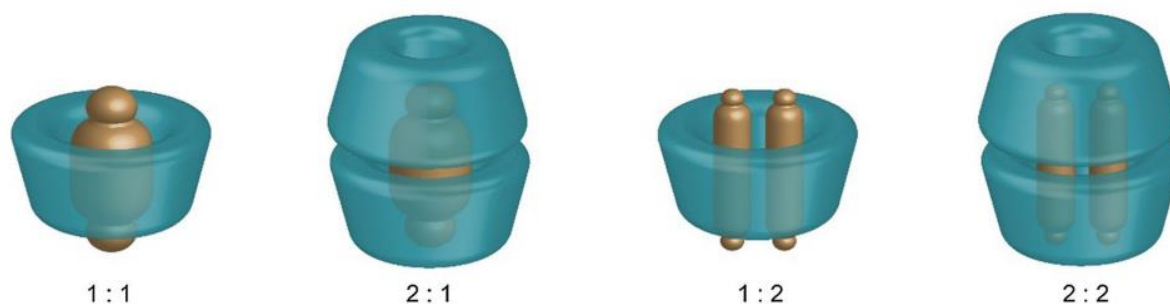


Figure II. 4: Association de la cyclodextrine libre et du substrat pour former divers complexes substrat-cyclodextrine [9].

Une des forces motrices de la formation des complexes d'inclusion en solution aqueuse est l'expulsion par l'invité des molécules d'eau situées à l'intérieur de la cavité. Le mouvement de ces molécules d'eau, de haute énergie en raison de leur localisation dans un espace hydrophobe, contribue en grande partie aux chaleurs de réaction associées à la formation des complexes. Ce phénomène entraîne la formation d'interactions apolaires-apolaires et une diminution de la surface de contact entre les groupes apolaires (l'intérieur de la cavité des CDs et les groupes inclus) et les molécules d'eau. Ce réarrangement donne naissance à une organisation moléculaire plus stable [20,21].

En effet, l'enthalpie générée par ces mouvements des molécules d'eau, associée aux nouvelles interactions électrostatiques formées entre l'invité et les CDs, favorise la formation spontanée des complexes d'inclusion. Toutefois, cette enthalpie favorable est partiellement compensée par une entropie de formation défavorable, due à la création d'un système plus ordonné [22]. Ainsi, la formation des complexes d'inclusion à base de CDs nécessite un milieu

aqueux, afin de générer l'enthalpie de formation favorable, en grande partie liée aux mouvements des molécules d'eau.

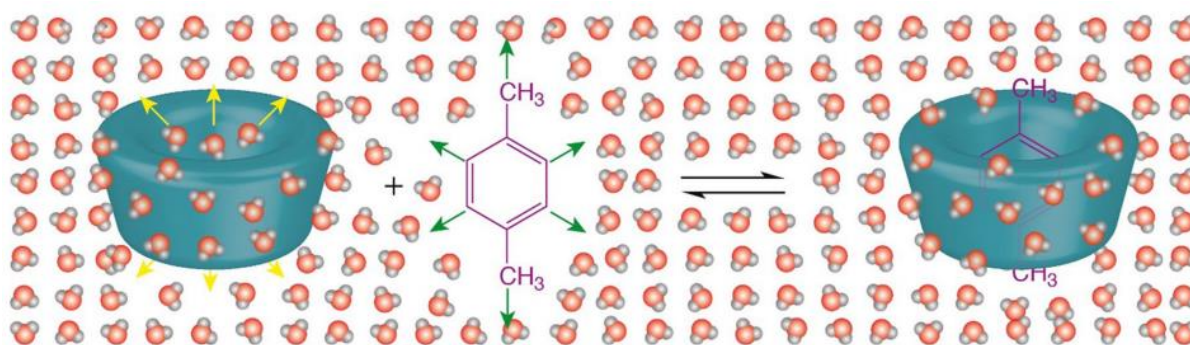


Figure II. 5: Formation d'un complexe d'inclusion entre le p-xylène, l'invité, et une molécule de cyclodextrine ; les molécules d'eau sont repoussées par le potentiel hydrophobe de l'invité [9].

Le volume de la cavité des CDs naturelles varie (Tableau II.1), ce qui influence l'adéquation des molécules pour chaque cavité. Ainsi, l' α -CD forme principalement des complexes avec de petites molécules comportant des chaînes aliphatiques [23], tandis que la β -CD est mieux adaptée aux composés aromatiques. La γ -CD, quant à elle, permet l'inclusion de composés à plus haut poids moléculaire, tels que des macrocycles ou des stéroïdes [24]. Chaque type de CD naturelle (α -CD, β -CD et γ -CD) présente donc une affinité plus marquée pour certaines familles de groupements, ce qui permet de prédire quelle CD serait la plus appropriée pour une molécule donnée.

Cependant, la β -CD demeure la plus utilisée, en raison de son coût de production faible et de son volume de cavité intermédiaire (Tableau II.1) [24,25]. En effet, le volume de la cavité de l' α -CD est trop étroit pour accueillir efficacement des groupes aromatiques, limitant ainsi son utilisation. À l'inverse, la taille et la flexibilité de la γ -CD permettent l'inclusion de groupes aromatiques, mais l'affinité est généralement plus faible que celle de la β -CD, en raison de son plus grand degré de liberté conformationnelle, ce qui induit une inclusion moins spécifique. Selon les données recueillies par Connors en 1995, les constantes d'association moyennes pour l' α -CD, la β -CD et la γ -CD sont respectivement de 129, 490 et 355 M^{-1} [26]. Il convient de noter que ces chiffres proviennent de publications antérieures à 1995, une période où la β -CD était la plus couramment utilisée en raison de sa disponibilité.

Malgré une interaction plus efficace avec la β -CD, sa faible solubilité aqueuse limite son utilisation. En effet, lorsque les CDs sont utilisées pour augmenter la solubilité aqueuse d'un composé par la formation de complexes d'inclusion, la solubilité de ce complexe est limitée par la solubilité de la CD seule. Toutefois, il est possible d'observer des complexes d'inclusion dont la solubilité dépasse celle de la CD seule. L'inclusion dans la cavité peut, selon la conformation du complexe, altérer le réseau de liaisons faibles intramoléculaires de la CD, affectant ainsi sa solubilité, de manière positive ou négative.

La formation de complexes d'inclusion entre les CDs et une molécule cible constitue un domaine de recherche à part entière [9]. L'encapsulation par les CDs a été largement étudiée et exploitée dans divers domaines d'application, tels que l'industrie textile, la cosmétique, la biotechnologie et l'industrie chimique [20]. Dans l'industrie agroalimentaire, les CDs sont utilisées pour prolonger la durée de vie des produits, stabiliser les arômes, vitamines, colorants et autres additifs dont la structure est compatible avec la cavité des CDs [27]. Grâce à leur capacité à augmenter la solubilité aqueuse de certaines substances et à protéger contre l'oxydation, la dégradation à la lumière et les variations de température, les industries cosmétiques et pharmaceutiques utilisent également les CDs comme excipients [28].

II.4. Conséquences de la complexation

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité des molécules hôtes entraîne une encapsulation moléculaire, ce qui modifie les propriétés physico-chimiques des molécules concernées. Parmi les principales modifications observées, on peut citer [24,29,30]:

- Amélioration de la dissolution et de la solubilité du soluté, ainsi qu'une augmentation de sa biodisponibilité (notamment pour les principes actifs),
- Modification de ses propriétés spectrales, telles que les déplacements chimiques en RMN, la longueur d'onde du maximum d'absorption en UV, l'intensité de la fluorescence, etc.,
- Modification de sa réactivité, généralement réduite. Le soluté bénéficie ainsi d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse, et voit sa stabilité considérablement améliorée,
- Diminution de sa diffusion et de sa volatilité.

Ces changements permettent de conférer au soluté une plus grande stabilité et une meilleure gestion de ses propriétés physiques et chimiques.

II.5. Forces impliquées dans les complexes d'inclusion

La compréhension des interactions non covalentes est d'une importance capitale en chimie supramoléculaire et en biochimie. Contrairement aux systèmes naturels, les systèmes « hôte-invité » synthétiques peuvent être analysés de manière précise, tant expérimentalement que théoriquement. Les interactions non covalentes, ou liaisons faibles, constituent la base de la chimie supramoléculaire [31]. Ces forces sont principalement de nature électrostatique et incluent les interactions ioniques, les interactions π - π entre systèmes aromatiques, les interactions de Van der Waals entre dipôles permanents et induits, les liaisons hydrogène et les interactions hydrophobes.

II.5.1. Les forces électrostatiques

II.5.1.1. Les interactions ioniques

Les interactions ioniques jouent un rôle primordial dans les systèmes supramoléculaires synthétiques ainsi que dans de nombreux processus biologiques [32]. Ces interactions, régies par la loi de Coulomb, se manifestent sous diverses formes, telles que les paires d'ions, les interactions dipôle/dipôle, ion/dipôle, dipôle/quadrupôle, etc. Elles sont gouvernées par l'énergie de Coulomb.

II.5.1.2. Les interactions de Van der Waals

Les interactions de Van der Waals sont des interactions électrostatiques entre dipôles permanents et/ou induits. Ces forces sont responsables des interactions multiples entre atomes voisins non liés et sont communément appelées forces de Van der Waals. Elles incluent trois types d'interactions intermoléculaires [33]:

- **Effet de Keesom (interactions dipôle/dipôle)** : Se produit entre deux molécules polaires, dont les moments dipolaires s'alignent pour maximiser l'attraction entre elles.
- **Effet d'induction de Debye (interactions dipôle/dipôle induit)** : Une molécule polaire permanente induit une déformation du nuage électronique des molécules apolaires voisines sous l'effet de son champ électrique. Cette déformation génère un moment dipolaire induit, qui interagit avec le dipôle permanent de la molécule polaire, créant une attraction entre les deux molécules.

- **Effet de dispersion de London (interactions dipôle induit/dipôle induit) :** Dans les molécules apolaires, les mouvements des électrons génèrent des dipôles instantanés, qui induisent des dipôles dans les molécules voisines. Bien que faibles, ces forces sont cruciales dans la détermination des conformations des systèmes supramoléculaires en raison de leur nombre élevé.

II.5.2. Les liaisons hydrogène

Les liaisons hydrogène sont principalement d'origine électrostatique et sont de type dipôle/dipôle induit [34]. L'énergie d'une liaison hydrogène se compose de plusieurs contributions, dont l'électrostatique, la polarisation, le transfert de charge et la dispersion [35], mais la contribution électrostatique à longue distance est dominante. Un atome d'hydrogène, lié à un atome fortement électronégatif, porte une charge partielle positive qui polarise fortement une autre molécule possédant un doublet non liant. L'interaction forte entre les dipôles entraîne leur alignement et une grande proximité des atomes, rendant la liaison hydrogène plus forte et mieux dirigée que les interactions de Van der Waals.

II.5.3. Les interactions hydrophobes

Les effets hydrophobes sont également des forces importantes dans les complexes d'inclusion [36]. Souvent perçus comme une simple force, les effets hydrophobes résultent en réalité de l'exclusion des molécules non polaires du solvant polaire, principalement de l'eau. Ces effets jouent un rôle majeur dans la complexation de molécules organiques par des hôtes macrocycliques dans l'eau et peuvent être subdivisés en deux composantes principales :

- **Effet hydrophobe enthalpique :** Il se traduit par la stabilisation des molécules d'eau qui ne solvatent plus l'hôte après sa complexation avec le substrat.
- **Effet hydrophobe entropique :** Il résulte de la plus grande continuité de la structure du solvant après la complexation entre la molécule hôte et l'invité.

Les effets hydrophobes contribuent significativement à la formation des complexes d'inclusion en réduisant les perturbations du solvant et en améliorant la stabilité thermodynamique des complexes, notamment en favorisant l'assemblage de molécules apolaires dans un environnement aqueux.

II.6. Applications des CDs

Les CDs sont des molécules aux propriétés uniques qui les rendent adaptées à une large gamme d'applications industrielles, allant de la pharmacie à l'agroalimentaire, en passant par la cosmétique et l'environnement. Grâce à leur coût modéré, leur biodégradabilité et leur origine biologique (amidon), elles constituent des outils précieux pour de nombreuses industries. Leur structure cyclique, comprenant une cavité hydrophobe capable d'encapsuler des molécules lipophiles, leur permet de résoudre des problèmes de solubilité, de stabilité et de libération contrôlée dans diverses formulations.

II.6.1. Applications pharmaceutiques

Les CDs sont des molécules d'intérêt considérables dans la formulation de médicaments. Leur utilisation est courante dans le domaine de la technologie pharmaceutique en raison de leur capacité à solubiliser des substances actives peu solubles dans l'eau et à améliorer potentiellement la biodisponibilité des molécules hydrophobes. En effet, elles permettent parfois d'augmenter la stabilité des principes actifs, de réduire la perception des mauvais goûts, voire de diminuer les effets indésirables de certaines substances. De nombreux complexes à base de CDs ont été étudiés en solution ou à l'état solide pour diverses voies d'administration [37-39]. Certaines de ces "associations" sont déjà disponibles sur le marché pharmaceutique [40]

En plus de leurs applications « classiques », pour lesquelles elles sont généralement utilisées, les CDs font l'objet d'études sur des applications plus innovantes. Les complexes avec les CDs sont souvent intégrés dans des micro- ou nanosphères polymériques, ainsi que dans la formulation de vésicules lipidiques telles que les liposomes, dans le but d'augmenter la quantité de principe actif encapsulé [38]. Dans ce dernier cas, le complexe hydrophile s'accumule dans la partie aqueuse des liposomes. Ce concept est connu sous le nom de "drugs-in-cyclodextrin-in-liposome". La stabilité de ces vésicules lipidiques dépendra de l'affinité des CDs pour la substance active, celle-ci devant idéalement être plus élevée que l'affinité pour les lipides constitutifs [41].

L'interaction des CDs avec les lipides peut également être exploitée pour la formulation de systèmes dispersés. Leur intérêt a été démontré dans la stabilisation d'émulsions [42]. Dans le cas d'émulsions hydrophiles (huile dans eau, H/E), telles que celles à base d'huile de soja, la stabilisation résulte probablement de la formation d'un complexe d'inclusion cyclodextrine-triglycéride à l'interface huile/eau [43]. Récemment, un nouveau système dispersé sous forme

de billes semi-solides (de 0,3 à 8 mm) composées de CDs et d'huile a été développé. Le procédé de fabrication est relativement simple et doux, car il repose sur un mélange de CDs naturelles (α - ou γ -CD), d'eau et d'huile (huiles végétales, minérales ou de silicone), soumis à une agitation orbitale continue pendant plusieurs jours à une température inférieure à 30 °C [44]. Ces billes peuvent ensuite être lyophilisées. Un premier type de billes a été obtenu en utilisant l' α -CD et l'huile de soja comme huile végétale [45]. Ce type de formulation présente un grand potentiel pour l'encapsulation de principes actifs lipophiles. Des études ont montré que ces billes libèrent efficacement des principes actifs, aussi bien par voie orale que cutanée, et sont bien tolérées par la peau [44].

En outre, les CDs sont utilisées comme promoteurs de pénétration [46,47]. L'altération des propriétés de barrière des membranes biologiques par des dérivés méthylés serait due à l'extraction de composés lipidiques ou à leur fluidification, ce qui favoriserait le passage de substances actives [40]. Leur mécanisme d'action comme promoteurs d'absorption, par exemple à travers l'épithélium respiratoire, pourrait également être expliqué par leur capacité à ouvrir ou perturber transitoirement les jonctions serrées et, par conséquent, faciliter le passage paracellulaire [48].

II.6.2. Applications dans l'agroalimentaire

Les CDs sont couramment utilisées pour l'encapsulation d'arômes [27]. Ces composés volatils peuvent être encapsulés afin de limiter leur dégradation ou leurs pertes durant les étapes de fabrication et de stockage, notamment en les protégeant de l'oxydation, de la lumière et de la chaleur. L'utilisation de complexes d'inclusion CDs-arômes permet également de réduire la quantité d'arômes nécessaire dans les produits finis [49].

Les CDs peuvent aussi être employées pour éliminer ou masquer des composés responsables de goûts ou d'odeurs désagréables. De plus, elles peuvent être utilisées pour réduire la teneur en cholestérol des produits d'origine animale, tels que les œufs et les produits laitiers. Ainsi, les caractéristiques nutritionnelles de nombreux produits laitiers, tels que le lait, la mayonnaise ou la crème, ont pu être améliorées grâce aux propriétés complexantes de la β -CD [24,27,49]. Par ailleurs, la production de beurre faible en cholestérol, commercialisé sur le marché belge sous la marque Balade, repose sur l'utilisation de β -CD dans le procédé de fabrication [27,50].

II.6.3. Application en catalyse

La catalyse supramoléculaire puise ses fondements dans deux domaines distincts : la catalyse enzymatique et la catalyse moléculaire. Les CDs représentent des structures capables de faciliter l'interaction entre un substrat et un catalyseur. Ces systèmes imitent les mécanismes enzymatiques en positionnant un site de fixation à proximité d'un site catalytique [51]. Les travaux de Breslow et Overman [52] en 1970 ont jeté les bases de cette branche de la catalyse supramoléculaire. En greffant un complexe métallique sur la face secondaire d'une α -CD, capable de catalyser la désacétylation de l'acétate de p-nitrophényle, ces chercheurs ont démontré pour la première fois la possibilité de placer un centre catalytique à proximité d'un site de fixation du substrat, en l'occurrence la cavité hydrophobe de la CD. Les résultats obtenus ont montré une augmentation de l'activité catalytique lorsque le substrat était en mesure de s'inclure dans cette cavité.

Quelques années plus tard, Bender et ses collaborateurs [53] ont étudié l'hydrolyse de l'acétate de m-tert-butylphényle en présence d'acide 1-(carboxyméthyl) benzimidazole et de α -CD. Ils ont également souligné l'importance de la reconnaissance du substrat par la CD dans le processus catalytique. En 2000, Kim et al. [54] ont utilisé une série de β -CDs fonctionnalisées par différents polyazamacrocycles. Le complexe au zinc de ces CDs imite l'activité des carboxypeptidases, où la cavité hydrophobe de la CD joue le rôle de site de fixation pour le résidu aromatique de l'acétate de p-nitrophényle, tandis que le centre métallique Zn(II) assume la fonction de site actif. La géométrie du complexe permet à l'acétate de se positionner à proximité d'une molécule d'eau fixée sur le métal.

II.6.4. Applications environnementales

Les CDs jouent également un rôle important dans les applications environnementales, notamment dans le traitement de la pollution. Elles sont utilisées comme sorbants pour éliminer les polluants organiques, tels que les pesticides, les produits pharmaceutiques et les métaux lourds, des eaux usées et des sols contaminés. Leur capacité à encapsuler des composés hydrophobes leur permet de capturer efficacement ces substances dans des milieux aqueux, facilitant leur élimination ou leur récupération [55,56].

Les CDs et leurs dérivés sont également employés dans des systèmes de filtration pour purifier l'air et l'eau, en particulier pour éliminer les contaminants industriels. Ces applications s'appuient sur les propriétés supramoléculaires des CDs, qui peuvent former des complexes stables avec des polluants, permettant ainsi leur capture et leur neutralisation. Les eaux usées

contenant des composés aromatiques tels que le phénol, le p-chlorophénol et le benzène peuvent être débarrassées de ces produits par un traitement avec la β -CD [57]. Cela confère aux cyclodextrines un rôle essentiel dans la protection de l'environnement.

II.6.5. Applications en cosmétique

En cosmétique, les CDs sont utilisées pour la formulation de crèmes et de lotions, où elles permettent une libération contrôlée des principes actifs, ce qui améliore leur efficacité et leur tolérance. Elles sont également employées pour améliorer la pénétration cutanée de substances actives, telles que des vitamines, des antioxydants et des agents hydratants. Leur capacité à encapsuler des ingrédients lipophiles les rend idéales pour les produits de soins de la peau, car elles permettent de solubiliser ces ingrédients dans des formulations aqueuses tout en conservant leurs propriétés. Les CDs sont également utilisées pour masquer les odeurs désagréables et améliorer les textures des produits cosmétiques, contribuant ainsi à une meilleure expérience utilisateur. Dans les produits capillaires, elles sont employées pour stabiliser les agents actifs et favoriser leur action prolongée sur les cheveux et le cuir chevelu [58-60].

II.6.6. Autres applications industrielles

Outre ces domaines principaux, les CDs trouvent des applications dans divers secteurs, tels que la métallurgie, la gestion des déchets industriels et même la fabrication de matériaux composites. Leur capacité à stabiliser des composants sensibles, à améliorer la solubilité et à faciliter des processus de purification ou de filtration leur permet d'être utilisées dans de nombreux autres contextes industriels [61-65].

En résumé, les cyclodextrines représentent des excipients et des molécules fonctionnelles extrêmement polyvalentes. Leur capacité unique à former des complexes d'inclusion les rend essentielles dans de nombreuses industries, et leurs applications sont appelées à se diversifier et à se développer à mesure que la recherche explore de nouvelles possibilités dans des domaines tels que la médecine, l'agroalimentaire et l'environnement.

II.7. Conclusion

Ce chapitre a fourni une vue d'ensemble sur la structure, les propriétés et le comportement supramoléculaire des cyclodextrines. Grâce à leur cavité hydrophobe et à leur surface hydrophile, ces macromolécules offrent un environnement idéal pour encapsuler divers invités, modifiant ainsi leur solubilité, leur stabilité et leurs propriétés physico-chimiques. Les

forces de Van der Waals, les interactions hydrophobes et les liaisons hydrogène apparaissent comme les principaux facteurs de stabilisation de ces complexes. De plus, la grande diversité d'applications des cyclodextrines — allant de la pharmacutique à l'agroalimentaire, en passant par l'environnement et la catalyse — souligne leur importance stratégique. Cette synthèse constitue une base solide pour aborder, dans les chapitres suivants, les études computationnelles détaillées des complexes formés avec le 24HPABA et l'acide zolédronique.

Références bibliographiques

- [1] Lehn, J. M. (1978). *Pure and Applied Chemistry*, 50, 871-892.
- [2] Cram, D. J. (1986). *Angewandte Chemie International Edition in English*, 25, 1039.
- [3] Lehn, J. M., Sauvage, J. P., & Dietrich, B. (1970). *Journal of the American Chemical Society*, 92, 2916.
- [4] Pedersen, C. J. (1988). *Angewandte Chemie International Edition in English*, 27, 1021.
- [5] Villiers, A. (1891). Sur la transformation de la fécule en dextrine par le ferment butyrique. *Compte Rendus des Séances de l'Académie des Sciences*, CXII, 435–437.
- [6] Schardinger, F. (1911). The formation of crystallin polysaccharides (dextrins) from starch paste by microorganisms. *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene, II Abt.*, 29, 188–197.
- [7] Freudenberg, K., & Cramer, F. (1948). Constitution of the Schardinger dextrins α , β , and γ . *Zeitschrift für Naturforschung*, 3b, 464.
- [8] French, D., Knapp, D. W., & Pazur, J. H. (1950). Studies on the Schardinger dextrins. VI. The molecular size and structure of the γ -dextrin 1. *Journal of the American Chemical Society*, 72, 5150–5152. <https://doi.org/10.1021/ja01167a096>
- [9] Morin-Crini, N., Fourmentin, S., Fenyvesi, É., Lichtfouse, E., Torri, G., Fourmentin, M., & Crini, G. (2021). 130 years of cyclodextrin discovery for health, food, agriculture, and the industry: A review. *Environmental Chemistry Letters*, 19, 2581–2617. <https://doi.org/10.1007/s10311-020-01156-w>
- [10] Steiner, T., & Saenger, W. (1992). Geometry of carbon-hydrogen...oxygen hydrogen bonds in carbohydrate crystal structures: Analysis of neutron diffraction data. *Journal of the American Chemical Society*, 114, 10146–10154. <https://doi.org/10.1021/ja00052a009>
- [11] Saenger, W., Jacob, J., Gessler, K., Steiner, T., Hoffmann, D., Sanbe, H., Koizumi, K., Smith, S. M., & Takaha, T. (1998). Structures of the common cyclodextrins and their larger analogues - Beyond the doughnut. *Chemical Reviews*, 98, 1787–1802. <https://doi.org/10.1021/cr9700181>
- [12] Szejtli, J. (1988). *Cyclodextrin Technology*. Davies, J. E. D. (Ed.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.
- [13] Frömring, K.-H., & Szejtli, J. (1994). *Cyclodextrins in Pharmacy*. Davies, J. E. D. (Ed.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.

- [14] Armspach, D., Gattuso, G., Königer, R., & Stoddart, J. F. (1999). Cyclodextrins. In S. M. Hecht (Ed.), *Bioorganic Chemistry: Carbohydrates* (pp. 458-488). Oxford University Press.
- [15] Szejtli, J. (1998). Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chemical Reviews*, 98, 1743–1754. <https://doi.org/10.1021/cr970022c>
- [16] Brewster, M. E., & Loftsson, T. (2007). Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59, 645–666. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.012>
- [17] Ryzhakov, A., Do Thi, T., Stappaerts, J., Bertoletti, L., Kimpe, K., Sá Couto, A. R., Saokham, P., van den Mooter, G., Augustijns, P., Somsen, G. W., et al. (2016). Self-assembly of cyclodextrins and their complexes in aqueous solutions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105, 2556–2569. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.01.019>
- [18] Dodziuk, H. (2006). *Cyclodextrins and Their Complexes: Chemistry, Analytical Methods, Applications* (1st ed.). John Wiley & Sons Incorporated.
- [19] Popielec, A., & Loftsson, T. (2017). Effects of cyclodextrins on the chemical stability of drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 531, 532–542. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.009>
- [20] Periasamy, R. (2020). A systematic review on the significant roles of cyclodextrins in the construction of supramolecular systems and their potential usage in various fields. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 39, 189–216. <https://doi.org/10.1080/07328303.2020.1792919>
- [21] Connors, K. A. (1997). The stability of cyclodextrin complexes in solution. *Chemical Reviews*, 97, 1325–1358. <https://doi.org/10.1021/cr960371r>
- [22] Liu, L., & Guo, Q.-X. (2002). The driving forces in the inclusion complexation of cyclodextrins. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 42, 1–14. <https://doi.org/10.1023/A:1014520830813>
- [23] Arima, H., Higashi, T., & Motoyama, K. (2012). Improvement of the bitter taste of drugs by complexation with cyclodextrins: Applications, evaluations, and mechanisms. *Therapeutic Delivery*, 3, 633–644. <https://doi.org/10.4155/tde.12.28>
- [24] Del Valle, E. M. M. (2004). Cyclodextrins and their uses: A review. *Process Biochemistry*, 39, 1033–1046. [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(03\)00258-9](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(03)00258-9)
- [25] Vikas, Y., Sandeep, K., Braham, D., Manjusha, C., & Budhwar, V. (2018). Cyclodextrin complexes: An approach to improve the physicochemical properties of drugs and

- applications of cyclodextrin complexes. *Asian Journal of Pharmacy*, 12. <https://doi.org/10.22377/AJP.V12I02.2367>
- [26] Connors, K. A. (1995). Population characteristics of cyclodextrin complex stabilities in aqueous solution. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84, 843–848. <https://doi.org/10.1002/jps.2600840712>
- [27] Szente, L., & Szejtli, J. (2004). Cyclodextrins as food ingredients. *Trends in Food Science & Technology*, 15, 137–142. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2003.09.019>
- [28] Bilensoy, E. (2011). *Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics, and Biomedicine*. <https://doi.org/10.1002/9780470926819>
- [29] Szejtli, J. (2004). Cyclodextrins: A review. *Pure and Applied Chemistry*, 76, 1825–1845.
- [30] Crini, G., Morcellet, M., Morin, N. (2001). *L'actualité chimique*, 247, 18–25.
- [31] Romer, A. (1973). *American Journal of Physics*, 41, 1332.
- [32] Lehn, J.-M. (1995). *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*. VCH, Weinheim.
- [33] Bondi, A. (1964). *Journal of Physical Chemistry*, 68, 441–451.
- [34] Steiner, T. (2002). *Angewandte Chemie*, 114, 50–80.
- [35] Holland, B. T., Abrams, L., & Stein, A. (1999). *Journal of the American Chemical Society*, 121, 4308–4309.
- [36] Smithrud, D. B., Sanford, E. M., Chao, I., Ferguson, S. B., Carcanague, D. R., Evanseck, J. D., Houk, K. N., Diederich, F. (1990). *Pure & Applied Chemistry*, 62, 2227–2236.
- [37] Uekama, K., et al. (1998). Cyclodextrins as drug carriers: 1. Physicochemical properties of cyclodextrins and their complexes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87(9), 1209–1215.
- [38] Singh, R., et al. (2002). Cyclodextrins in drug delivery: Part I. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(3), 689–695.
- [39] Challa, R., Ahuja, A., Ali, J., & Khar, R. K. (2005). Cyclodextrins in drug delivery: An updated review. *AAPS PharmSciTech*, 6(2), E329–E357.
- [40] Loftsson, T., & Duchêne, D. (2007). Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 329(1–2), 1–11.
- [41] Piel, G., & Duchêne, D. (2006). Cyclodextrins: A pharmaceutical excipient. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 9(7), 294–299.
- [42] Duchêne, D., & Trichard, M. (2003). Cyclodextrins in drug delivery. *Pharmaceutical Research*, 20(5), 679–686.

- [43] Shimada, T., Matsubara, M., & Tanaka, N. (1992). Cyclodextrin emulsions as drug delivery systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81(8), 779–783.
- [44] Trichard, M., Bozet, G., & Duchêne, D. (2008). Cyclodextrin-based formulations: A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 351(1–2), 21–29.
- [45] Bochot, A., Trichard, M., & Duchêne, D. (2007). Cyclodextrin-based nanocarriers for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 321(1), 1–9.
- [46] Hovgaard, L., & Brondsted, H. (1995). The use of cyclodextrins as penetration enhancers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(1), 39–45.
- [47] Matilainen, M., Kogej, K., & Karjalainen, M. (2008). Cyclodextrins as drug carriers. *Journal of Drug Targeting*, 16(7), 551–562.
- [48] Belhadj Salem, R., Flaten, G. E., & Nordahl, A. C. (2009). Drug permeation enhancement through biological membranes using cyclodextrins. *Pharmaceutical Research*, 26(7), 1545–1559.
- [49] Astray, G., et al. (2009). Cyclodextrins in food industry. *Food Research International*, 42(3), 1170–1179.
- [50] Comini, G., & Mentink, R. (1991). Use of cyclodextrins for cholesterol removal in dairy products. *Journal of Dairy Science*, 74(3), 877–882.
- [51] Karakhanov, E. A., & Maximov, A. L. (2010). Molecular imprinting technique for the design of cyclodextrin-based materials and their application in catalysis. *Current Organic Chemistry*, 14, 1284.
- [52] Breslow, R., & Overman, L. E. (1970). Molecular encapsulation: Organic reactions in constrained systems. *Journal of the American Chemical Society*, 92, 1075.
- [53] Komiyama, M., Breaux, E. J., & Bender, M. L. (1977). Ruthenium porphyrin- β -cyclodextrin complexes as supramolecular enzyme models for regioselective cleavage of carotenoids. *Bioorganic Chemistry*, 6, 127.
- [54] Kim, D. H., & Lee, S. S. (2000). An effective metallohydrolase model with a supramolecular environment: Structures, properties, and activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 8, 647.
- [55] Wu, C., & Fun, J. (1998). *Shuichuli Jishu*, 24, 67–70.
- [56] Parrish, M. A. (1988). Tyne NE3 3TT, England.
- [57] Kamiya, M., Kameyama, K., & Ishiwata, S. (2001). *Chemosphere*, 42, 251–255.
- [58] Buschmann, H. J., & Schollmeyer, E. (2002). Cyclodextrins: Emerging applications. *International Journal of Cosmetic Science*, 53, 185.

- [59] Duchêne, D., & Wouessidjewe, D. (1991). Dermal use of cyclodextrins and derivatives. In M. Duchêne (Ed.), *New Trends in Cyclodextrins and Derivatives* (pp. 449). Editions de Santé, Paris.
- [60] Duchêne, D., Wouessidjewe, D., & Poelman, M. C. (1991). Cyclodextrins in cosmetics. In *Novel Cosmetic Delivery Systems* (pp. 275). Marcel Dekker, New York.
- [61] Recent advancements in cyclodextrin-based adsorbents for the removal of contaminants from industrial wastewater. (2021). PubMed Central. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9228831/>
- [62] Cyclodextrin-enabled polymer composites for packaging. (2020). MDPI. <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/7/1556>
- [63] Cyclodextrin-based nanosponges as an environmentally friendly option for the removal of heavy metals. (2023). *ACS Applied Nano Materials*. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsanm.3c02026>
- [64] PMC. (2021). Cyclodextrins as adsorbents for the removal of toxic pollutants from industrial wastewater. *PMC*, 9228831. Retrieved from <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9228831/>
- [65] American Chemical Society. (2020). Organometallic frameworks based on cyclodextrins for selective metal separation and purification. *Accounts of Chemical Research*, 53(7), 1324–1334. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00695>

Partie 2:

**Simulation en DFT des propriétés structurales,
énergétiques et électroniques des complexes hôte-invité**

CHAPITRE III :

ÉTUDE DFT DE L'ENCAPSULATION DU 24HPABA DANS L' α -CYCLODEXTRINE

III.1. Introduction

Les complexes d'inclusion hôte-invité ont suscité un grand intérêt dans divers domaines scientifiques et technologiques [1-4]. Les CDs naturelles possèdent la capacité d'encapsuler des molécules organiques, inorganiques et biologiques dans leurs cavités, formant ainsi des complexes d'inclusion hôte-invité stables, à condition que les molécules invitées aient une polarité et des dimensions adaptées [5].

En raison de leur faible toxicité, les CDs peuvent réduire ou éliminer les effets secondaires des médicaments tout en améliorant la solubilité des composés insolubles dans l'eau. Par conséquent, de nombreuses recherches se sont concentrées sur l'encapsulation moléculaire de médicaments dans les CDs pour améliorer leurs propriétés pharmaceutiques, notamment la stabilité et la biodisponibilité [6-9].

Une étude approfondie a examiné l'encapsulation de l'acide benzoïque (BA) dans les CDs natives et modifiées, spécifiquement la β -CD et l'hydroxypropyl- β -CD (HP- β -CD). Il a été constaté que les groupes hydroxypropyles empêchaient l'inclusion de BA dans l' α -CD [10]. Dans la phase aqueuse, les propriétés thermodynamiques des complexes formés entre la β -CD, l'acide benzoïque et le benzoate de sodium ont été évaluées [11]. Le complexe d'inclusion β -CD-BA a été caractérisé par cristallographie [12], tandis que la spectroscopie RMN a été utilisée pour explorer les interactions au sein du complexe [13].

L'acide 2-(4-hydroxyphénylazo) benzoïque (24HPABA) est un composé organique appartenant à la classe des colorants azoïques phénoliques. Cette matière solide brun rougeâtre est couramment utilisée en chimie et possède diverses applications. Elle est employée pour mesurer la concentration en protéines et pour étudier les interactions protéines-ligands [14-20]. L'inclusion du dérivé de l'acide benzoïque 24HPABA dans la cavité de l' α -CD a été réalisée avec succès par G-Dikmen. Le complexe d'inclusion a été confirmé et caractérisé à l'aide de diverses techniques analytiques ; cependant, la géométrie du complexe 24HPABA@ α -CD n'a pas été déterminée [21].

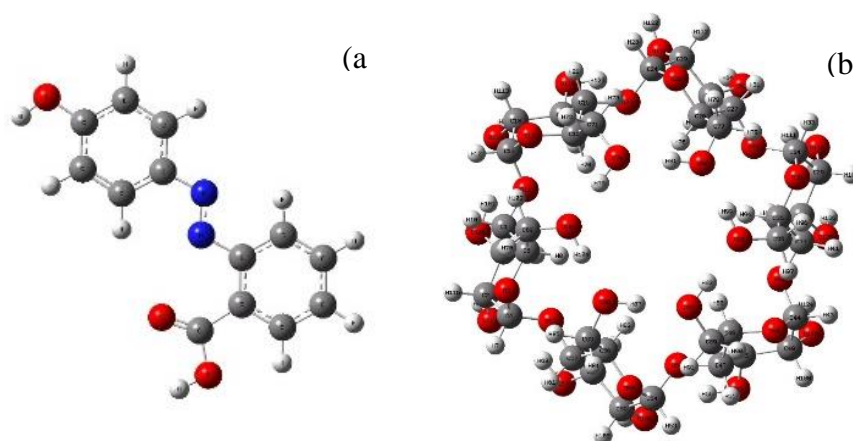


Figure III. 1: Structures géométriques de 24HPABA (a) et de l' α -CD (b) optimisées par la méthode B3LYP-D3/6-31G(d,p).

Afin d'étudier les systèmes hôte-invité, une approche théorique puissante a été utilisée, fondée sur des théories chimiques quantiques, y compris des méthodes semi-empiriques et la théorie DFT avec des corrections de dispersion. Un des avantages de ces théories est leur capacité à fournir une description plus précise des interactions non covalentes. De plus, leur précision permet une interprétation raisonnable des résultats obtenus [22-25].

Dans ce chapitre, une étude fondée sur la théorie DFT a été menée afin d'analyser les propriétés d'encapsulation de la molécule 24HPABA au sein du macrocycle α -CD. Les résultats obtenus visent à caractériser l'orientation de la molécule invitée par rapport au système hôte et à identifier la nature des interactions régissant le processus de complexation.

III.2. Détails computationnels

Les calculs de chimie quantique réalisés dans cette étude ont été effectués à l'aide du programme Gaussian 09W [26]. Pour la visualisation, le logiciel GaussView 6 a été employé [27]. La structure initiale du 24HPABA a été construite à l'aide du logiciel de modélisation moléculaire Hyperchem 7.5 [28], tandis que la géométrie de départ de l' α -CD a été obtenue via Chem-Office 3D Ultra (version 10, Cambridge Software) [29]. La méthode semi-empirique PM6-D3H4, implémentée dans MOPAC2016, a été utilisée pour optimiser les structures du 24HPABA, de l' α -CD et des complexes initialement formés [30].

Afin d'identifier la configuration de plus basse énergie du complexe d'inclusion 24HPABA@ α -CD, la méthode proposée par Liu et al. a été adoptée [31]. Les atomes d'oxygène glycosidiques de l' α -CD ont été placés sur le plan (XY), avec leur centre positionné à l'origine du système de coordonnées. Le groupe hydroxyle secondaire de l' α -CD a été orienté dans la direction positive de l'axe Z. Ensuite, la molécule invitée a d'abord été positionnée le long de l'axe Z. La molécule de 24HPABA a été insérée dans la cavité de l' α -CD selon deux modèles distincts. Dans le premier modèle, désigné par 'A', le groupe carboxyle du 24HPABA pénètre par le côté large de la cavité de l' α -CD. En revanche, dans le second modèle 'B', c'est le groupe hydroxyle du 24HPABA qui est inséré par le même côté large de la cavité (Figure III.2). La molécule invitée a ensuite été positionnée dans la cavité de l' α -CD le long de l'axe Z, avec des incréments de 1 Å sur une plage de -8 à 8 Å. Les structures obtenues à chaque étape ont été optimisées en utilisant la méthode semi-empirique PM6-D3H4 sans contrainte de symétrie, permettant ainsi d'identifier la géométrie la plus stable.

L'énergie de complexation a été calculée à l'aide de l'équation suivante (III.1) :

$$E_{\text{Complexation}} = E_{24\text{HPABA}@\alpha\text{-CD}} - (E_{24\text{HPABA}\text{libre}} + E_{\alpha\text{-CD}\text{libre}}) \quad (\text{III. 1})$$

Les termes $E_{24\text{HPABA}@\alpha\text{-CD}}$, $E_{\alpha\text{-CD}\text{libre}}$ et $E_{24\text{HPABA}\text{libre}}$ représentent respectivement l'énergie totale du complexe formé, l'énergie de l' α -CD optimisée libre et l'énergie de la molécule invitée (24HPABA) optimisée libre.

Ensuite, pour améliorer la précision des résultats à un niveau théorique plus élevé, les complexes les plus stables ainsi que l'hôte (α -CD) et l'invité (24HPABA) libres ont été ré-optimisés avec corrections de dispersion dans le cadre de la théorie DFT [32-37]. La méthode B3LYP-D3, qui combine la fonctionnelle d'échange à trois paramètres de Becke [38] avec la fonctionnelle de corrélation de Lee et al. [39], a été appliquée avec la base de valence double-zêta polarisée 6-31G(d,p) en phase gazeuse et en phase aqueuse [40]. La méthode B3LYP-D3 est largement reconnue pour son efficacité en chimie quantique, notamment pour sa description précise des interactions non covalentes et des propriétés thermodynamiques [41]. De plus, l'effet de solvation implicite de l'eau sur la formation du complexe a été pris en compte via le modèle de continuum polarisable par conduction (CPCM) [42].

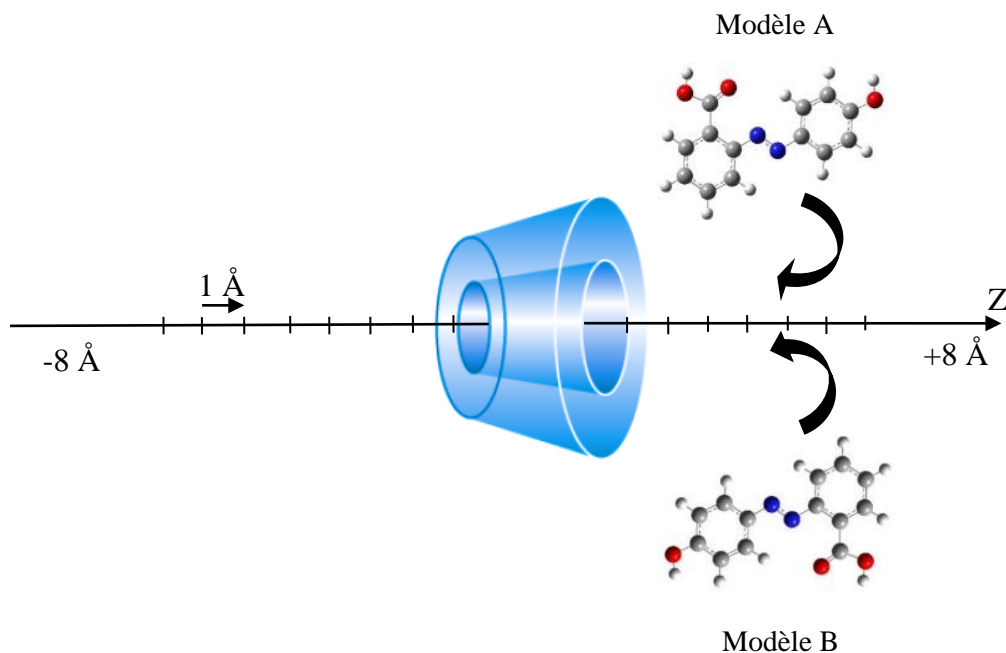


Figure III. 2: Illustration schématique des systèmes de coordonnées utilisés pour définir le processus de complexation du 24HPABA dans l' α -CD selon les deux modèles 'A' et 'B'.

En outre, les fréquences harmoniques aux géométries optimisées du 24HPABA, de l' α -CD et des complexes 24HPABA@ α -CD ont été calculées en utilisant le même cadre théorique. Les données obtenues à partir de ces calculs ont servi à évaluer les propriétés thermodynamiques. De plus, les énergies calculées de l'orbitale moléculaire occupée la plus haute (E_{HOMO}) et de l'orbitale moléculaire vacante la plus basse (E_{LUMO}) ont été utilisées pour dériver des paramètres quantiques fondamentaux, notamment l'écart d'énergie ($\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$), le moment dipolaire (μ), la dureté (η) et l'électrophilie (ω) [32].

Afin d'obtenir une meilleure compréhension de la nature et des types d'interactions intermoléculaires entre l' α -CD et le 24HPABA dans leur orientation la plus favorable, plusieurs outils théoriques ont été employés, notamment la Méthode du Gradient Indépendant (IGM [43,44], l'Analyse des Orbitales de Liaison Naturelles (NBO) [45,46], les Interactions Non Covalentes et le Gradient de Densité Réduit (NCI-RDG) [47,48], ainsi que la Théorie Quantique des Atomes dans les Molécules (QTAIM) [49].

Enfin, les déplacements chimiques des protons en RMN ^1H ont été calculés à l'aide de la méthode Gauge-Including Atomic Orbital (GIAO) [50] et comparés aux résultats

expérimentaux. Le programme Multiwfn [51,52] a été utilisé pour les analyses NCI-RDG, IGM et AIM, tandis que le programme VMD [53] a servi à la visualisation des résultats.

III.3. Résultats et discussions

III.3.1. Formation du complexe : énergies et structures

La première étape de cette étude consiste à localiser le minimum global le long de l'axe Z pour les deux modèles à l'aide de calculs semi-empiriques PM6-D3H4. Les minimas ainsi obtenus seront ensuite utilisés dans les calculs DFT ultérieurs.

La représentation graphique de l'énergie de complexation du 24HPABA@ α -CD sous vide pour les deux modèles en fonction de la coordonnée Z, obtenue à l'aide de la méthode semi-empirique PM6-D3H4, est illustrée dans la Figure III.3. Il a été observé que toutes les valeurs d'énergie de liaison calculées sont négatives dans l'intervalle de -8 à +8 Å pour les deux modèles, indiquant que l'encapsulation du 24HPABA dans l' α -CD est thermodynamiquement favorable. Pour les deux modèles, les configurations les plus stables, basées sur les énergies de complexation les plus faibles, ont été trouvées à $Z = 4$ Å, avec des énergies de liaison respectives de -73,21 kcal/mol et -77,74 kcal/mol. Cela entraîne une différence d'énergie de 4,52 kcal/mol en faveur du modèle 'B', suggérant que ce dernier est le complexe le plus stable en raison de son énergie de liaison la plus négative.

Les énergies de complexation calculées pour les géométries les plus stables des modèles 'A' et 'B' en utilisant la fonctionnelle B3LYP-D3 sont résumées dans le Tableau III.1. Les résultats confirment ceux obtenus avec la méthode PM6-D3H4, le modèle 'B' présentant systématiquement les valeurs d'énergie de liaison les plus élevées. La méthode B3LYP-D3/6-31G(d,p) corrobore également la stabilité du modèle 'B'. En phase aqueuse, une augmentation significative de l'énergie a été observée, ce qui peut être attribué à l'affaiblissement des interactions intermoléculaires entre l' α -CD et le 24HPABA sous l'effet de la solvation.

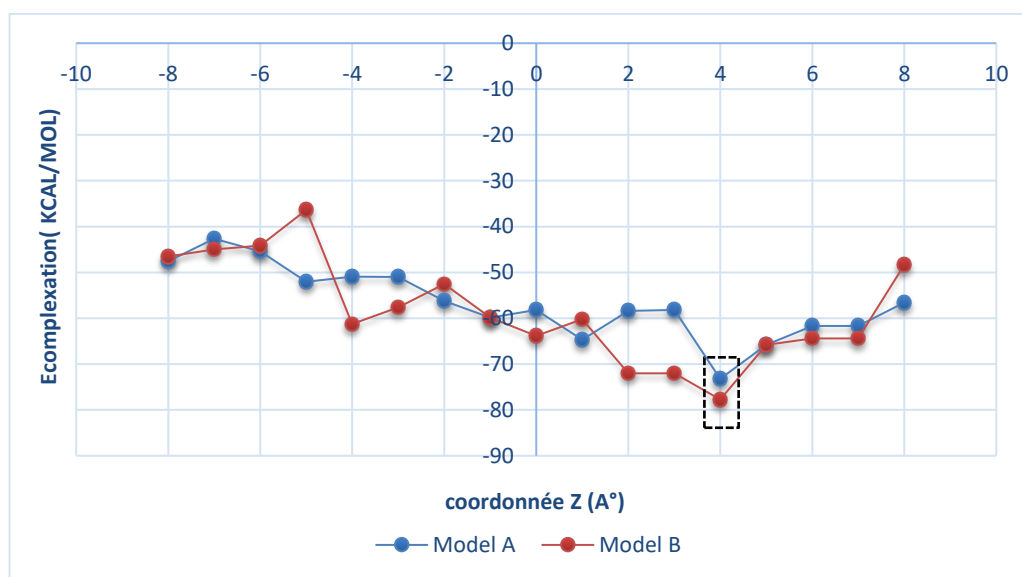


Figure III. 3: Énergie de complexation du complexe 24HPABA@ α -CD sous vide, calculée pour les deux modèles 'A' et 'B' en fonction de la coordonnée Z à l'aide de la méthode semi-empirique PM6-D3H4.

III.3.2. Paramètres thermodynamiques et énergies des orbitales moléculaires frontières

Des calculs de thermodynamique statistique ont été réalisés pour les deux complexes les plus stables à 298,15 K et 1 atmosphère, en phase gazeuse et aqueuse, en utilisant l'analyse des fréquences harmoniques avec la fonctionnelle B3LYP-D3. Les analyses de fréquence ont permis d'évaluer les grandeurs thermodynamiques standard, notamment les variations d'enthalpie (ΔH°), l'entropie (ΔS°) et l'énergie libre de Gibbs (ΔG°) associées au processus de complexation du 24HPABA avec l' α -CD. Les résultats sont présentés dans le Tableau III.1.

Les variations négatives d'enthalpie indiquent que les deux modèles sont exothermiques et que la complexation du 24HPABA@ α -CD est favorable sur le plan enthalpique. Comme le montre le tableau, l'enthalpie du modèle 'B' est plus négative que celle du modèle 'A' dans les deux phases. Cela est attribué aux interactions plus fortes entre le 24HPABA et la cavité de l' α -CD dans le complexe 'B'. De plus, les variations d'entropie des deux modèles sont également négatives dans les deux phases, indiquant une diminution du désordre au sein du système moléculaire. Cette réduction du désordre est due à la diminution des degrés de liberté rotationnels et translationnels du 24HPABA libre lorsqu'il pénètre dans la cavité de l' α -CD. Ces résultats suggèrent que la formation du complexe 24HPABA@ α -CD est un processus dominé

par l'enthalpie. En outre, les valeurs négatives de l'énergie libre de Gibbs pour les structures indiquent que le processus d'encapsulation se produit spontanément.

Tableau III. 1: Énergies de complexation, paramètres thermodynamiques, orbitales moléculaires frontières et paramètres électroniques pour l'inclusion du 24HPABA dans l' α -CD, calculés à l'aide de la méthode B3LYP-D3/6-31G(d,p).

Termes énergétiques	phase gazeuse/aqueuse			
	24HPABA	α -CD	Modèle A	Modèle B
E (Hartree)	-836,62/-836,64	-3664,92/-3664,96	-4501,61/-4501,65	-4501,63/-4501,67
ΔE (kcal/mol)			-38,80/-32,37	-53,17/-42,31
H° (Hartree)	-836,40/-836,41	-3663,81/-3663,85	-4500,26/-4500,31	-4500,29/-4500,33
ΔH° (Kcal/mol)			-34,79/-27,81	-49,32/-38,28
S° (Cal/mol.K)	115,62/116,48	318,73/320,63	387,26/390,96	380,55/385,58
ΔS° (Cal/mol.K)			-47,09/-46,15	-53,81/-51,54
G° (Hartree)	-836,45/-836,47	-3663,96/-3664,01	-4500,45/-4500,50	-4500,47/-4500,51
ΔG° (Kcal/mol)			-20,75/-14,05	-33,28/-22,92
E _{HOMO} (eV)	-5,85/-6,01	-6,42/-6,85	-6,17/-6,15	-6,07/-6,19
E _{LUMO} (eV)	-2,28/-2,51	0,50/1,30	-2,54/-2,58	-2,26/-2,42
$\Delta E_{ HOMO-LUMO }$ (eV)	3,57/3,50	6,92/8,15	3,62/3,57	3,81/3,77
μ (eV)	-4,06/-4,26	-2,96/-2,77	-4,36/-4,36	-4,17/-4,30
η (eV)	1,79/1,75	3,46/4,08	1,81/1,79	1,90/1,89
ω (eV)	4,62/5,18	1,27/0,94	5,23/5,33	4,56/4,91

$$\Delta X = X_{24HPABA@ \alpha\text{-CD}} - (X_{24HPABA} + X_{\alpha\text{-CD}}); X = H^\circ; G^\circ \text{ or } S^\circ.$$

Les valeurs plus faibles de ΔG° indiquent un degré de stabilisation plus élevé dans le modèle 'B', confirmant que ce dernier représente la conformation la plus stable, en accord avec les résultats des calculs d'énergie de complexation. Afin d'examiner la réactivité chimique et la stabilité cinétique des deux modèles de complexation, les énergies des orbitales moléculaires frontières, à savoir l'orbitale moléculaire occupée la plus haute (HOMO) et l'orbitale moléculaire vacante la plus basse (LUMO), ont été analysées. Ces énergies ont été utilisées

pour calculer l'écart énergétique ($\Delta E = |E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}|$) ainsi que les paramètres globaux de réactivité, notamment le potentiel chimique (μ), l'indice d'électrophilie (ω) et la dureté chimique (η). Les relations sont exprimées par les équations suivantes :

$$\Delta E_{|\text{HOMO-LUMO}|} = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}} \quad (\text{III. 2})$$

$$\mu = \frac{1}{2}(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) \quad (\text{III. 3})$$

$$\eta = \frac{1}{2}(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}) \quad (\text{III. 4})$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{III. 5})$$

Les résultats obtenus à partir des calculs B3LYP-D3/6-31G(d,p) dans les deux phases sont présentés dans le Tableau III.1. Les données indiquent clairement qu'en phase gazeuse, l'écart énergétique $\Delta E_{|\text{HOMO-LUMO}|}$ du modèle 'A' (3,62 eV) est inférieur à celui du modèle 'B' (3,81 eV). De plus, en phase aqueuse, une différence de 0,2 eV dans l'écart énergétique est également observée en faveur du modèle 'B'. Ces résultats renforcent l'idée que le modèle 'B' représente la conformation la plus stable.

Toutes les valeurs calculées du potentiel chimique (μ) du complexe 24HPABA@ α -CD dans les deux phases sont négatives, confirmant que l'encapsulation du 24HPABA dans la cavité de l' α -CD est spontanée. La formation du complexe d'inclusion en phase gazeuse et aqueuse est associée à un transfert de charge du 24HPABA, qui présente un potentiel chimique plus élevé (-4,06 et -4,26), vers l' α -CD, dont le potentiel chimique est plus faible (-2,96 et -2,77).

Par ailleurs, la stabilité du complexe 24HPABA@ α -CD est liée à sa dureté chimique (η), telle que définie par Zhou et Parr [54], qui reflète la résistance du système au transfert de charge. Nous avons observé qu'en phase gazeuse et aqueuse, le modèle 'B' présente des valeurs de dureté chimique plus élevées (1,90 et 1,89 eV) par rapport au modèle 'A' (1,81 et 1,79 eV). Cela indique que le transfert de charge dans le modèle 'B' est significatif, suggérant qu'il correspond au complexe le plus électrophile. En revanche, le modèle 'B' affiche une valeur plus faible de l'indice global d'électrophilie (ω), ce qui suggère qu'il est le moins électrophile. Les contours caractéristiques des orbitales HOMO et LUMO pour les deux modèles sont illustrés dans la Figure III.4.

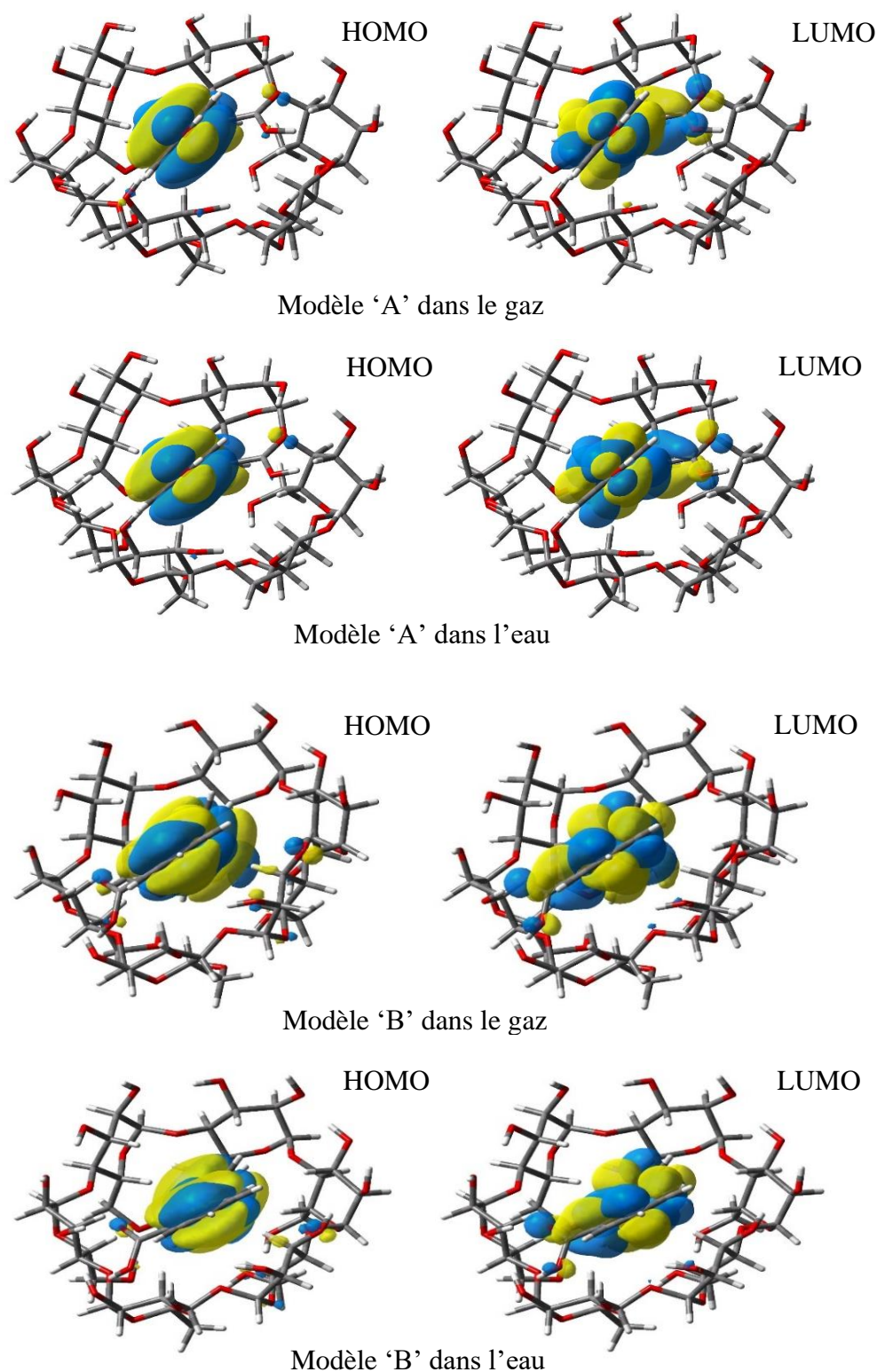


Figure III. 4: Représentations des contours typiques des orbitales moléculaires frontières pour les deux modèles 'A' et 'B', obtenues à l'aide de la méthode B3LYP-D3/6-31G(d,p) en phase gazeuse et en solution aqueuse (valeur d'isovaleur = 0,02 a.u.).

III.3.3. Spectres d'absorption

Le Tableau III.2 présente une analyse détaillée des états excités de la molécule 24HPABA ainsi que de ses complexes avec l' α -CD dans les deux configurations étudiées, à savoir les modèles 'A' et 'B'. Les données incluent les longueurs d'onde d'absorption (λ en nm), les énergies d'excitation (E en eV), les forces d'oscillateur (f), ainsi que la nature et la contribution des orbitales impliquées dans les transitions électroniques majeures et mineures. Les spectres UV-Visible [55], illustrés dans les Figures III.5 et III.6, ont été simulés à l'aide de la méthode TD-DFT en employant la fonctionnelle B3LYP-D3 et la base 6-31G(d,p) en phase aqueuse. Le modèle PCM [56] a été utilisé afin d'analyser efficacement les variations des transitions électroniques.

Pour la molécule 24HPABA, deux transitions significatives sont observées :

- Une à 384,88 nm (3,22 eV, $f = 0,8279$), principalement attribuée à la transition de HOMO-1 vers LUMO, avec 99,45 % d'excitation locale (EL).
- Une autre à 328,62 nm (3,77 eV, $f = 0,0003$), correspondant à la transition de HOMO vers LUMO+1, avec 93,66 % de EL.

Ces transitions indiquent des excitations électroniques localisées, impliquant un transfert de charge (TC) minimal au sein de la molécule 24HPABA.

Dans le modèle 'A', où la molécule 24HPABA pénètre dans la cavité de l' α -CD via son groupe carboxyle, trois transitions principales sont identifiées :

- Une à 466,07 nm (2,66 eV, $f = 0,0492$) de HOMO-1 vers LUMO, impliquant 75,84 % de charge transférée (TC) et d'excitation locale (EL).
- Une autre à 372,19 nm (3,33 eV, $f = 0,7961$) de HOMO vers LUMO, avec 78,24 % de EL et 19,23 % de TC.
- Une troisième à 334,24 nm (3,71 eV, $f = 0,0031$) de HOMO-2 vers LUMO, avec 79,57 % de TC.

Ces transitions révèlent des interactions importantes entre 24HPABA et l' α -CD, avec un transfert de charge substantiel renforçant la stabilité du complexe.

Dans le modèle 'B', où 24HPABA pénètre dans la cavité de l' α -CD via son groupe hydroxyle, trois transitions dominantes sont observées :

- Une à 475,71 nm (2,61 eV, $f = 0,0078$) de HOMO-1 vers LUMO, présentant 89,71 % de EL.
- Une autre à 365,50 nm (3,39 eV, $f = 0,6265$) de HOMO vers LUMO, avec 91,89 % de EL.
- Une troisième à 313,75 nm (3,95 eV, $f = 0,0044$) de HOMO-2 vers LUMO, caractérisée par 91,54 % de TC.

Ces transitions indiquent principalement des excitations locales, avec un transfert de charge limité, suggérant des interactions non covalentes plus faibles mais stabilisées par des forces de van der Waals et des liaisons hydrogène.

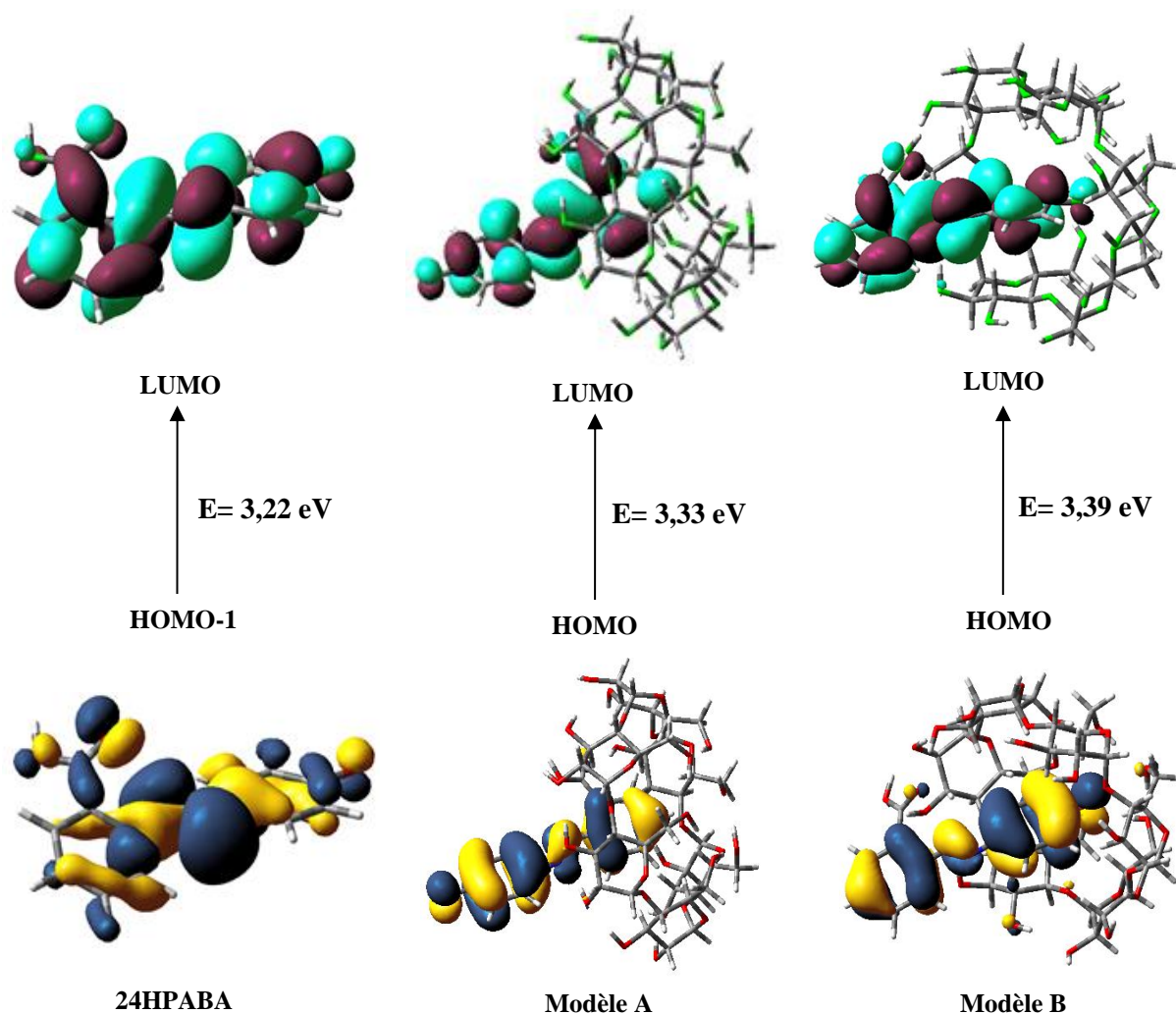


Figure III. 5: Représentation 3D des orbitales HOMO et LUMO calculées par l'analyse TD-DFT/B3LYP-D3/6-31G(d,p) en phase aqueuse (valeur d'isovaleur = 0,02 a.u.).

Tableau III. 2: Longueur d'onde des pics d'absorption (λ), énergies prédites (E), forces d'oscillateur (f) et contribution des orbitales en phase aqueuse pour les deux modèles 'A' et 'B'.

λ (nm)	E (eV)	f	Contribution des orbitales mineures et majeures		Nature des états excités
<u>24HPABA</u>					
384,88	3,22	0,8279	99,45%	(HOMO-1) \rightarrow (LUMO)	EL
328,62	3,77	0,0003	93,66%	(HOMO) \rightarrow (LUMO+1)	EL
<u>Modèle A</u>					
466,07	2,66	0,0492	75,84%	(HOMO-1) \rightarrow (LUMO)	TC(CD \rightarrow 24HPABA)+EL(24HPABA)
372,19	3,33	0,7961	78,24%	(HOMO) \rightarrow (LUMO)	EL(24HPABA)
			19,23%	(HOMO-1) \rightarrow (LUMO)	TC(CD \rightarrow 24HPABA)+EL(24HPABA)
334,24	3,71	0,0031	79,57%	(HOMO-2) \rightarrow (LUMO)	TC(CD \rightarrow 24HPABA)
<u>Modèle B</u>					
475,71	2,61	0,0078	89,71%	(HOMO-1) \rightarrow LUMO)	EL(24HPABA)
365,50	3,39	0,6265	91,89%	(HOMO) \rightarrow (LUMO)	EL(24HPABA)
313,75	3,95	0,0044	91,54%	(HOMO-2) \rightarrow (LUMO)	TC(CD \rightarrow 24HPABA)

TC Transfert de charge, EL Excitation locale.

L'analyse des spectres met en évidence que le modèle 'B' présente la plus grande longueur d'onde (475,71 nm) et la plus faible énergie d'excitation (2,61 eV), ce qui indique des états excités plus stables par rapport au modèle 'A'. De plus, les forces d'oscillateur plus faibles dans le modèle 'B' traduisent des transitions électroniques moins intenses, ce qui correspond à des interactions plus stables. Ces résultats confirment que les interactions stabilisantes dans le modèle 'B' sont dominées par les forces de van der Waals et les liaisons hydrogène, ce qui explique sa stabilité énergétique accrue.

Une compréhension approfondie des transitions électroniques et de leurs caractéristiques est essentielle pour des applications dans le développement de médicaments et la chimie supramoléculaire, où la stabilité et la nature des interactions hôte-invité jouent un rôle clé dans la conception de complexes efficaces et fonctionnels.

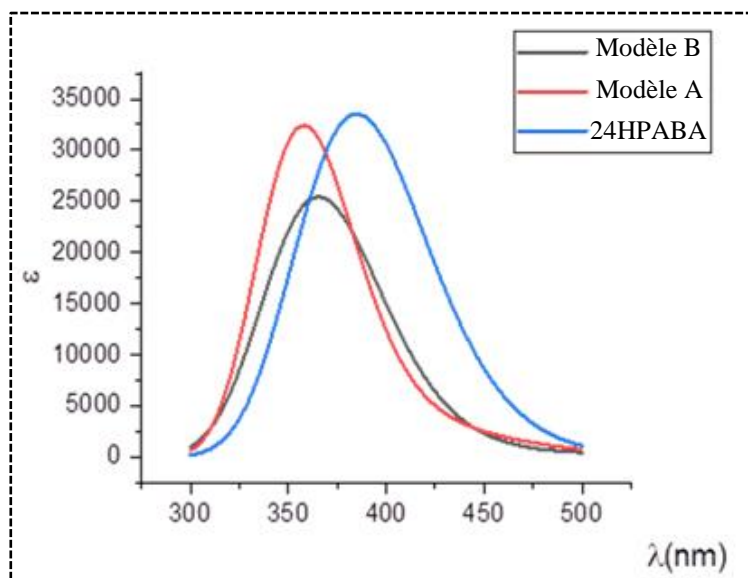


Figure III. 6: Spectres d'absorption électronique simulés des complexes d'inclusion obtenus par TD-DFT/B3LYP/6-31G(d,p).

III.3.4. Interactions intermoléculaires non covalentes

III.3.4.1. Analyse des Orbitales de Liaison Naturelle (NBO)

Afin d'approfondir la compréhension des interactions entre le 24HPABA et l' α -CD, une analyse NBO [57] a été réalisée sur le complexe le plus stable (modèle 'B'). Cette analyse permet d'identifier toutes les interactions possibles entre les orbitales vides (accepteurs) de type non-Lewis et les orbitales remplies (donneurs) de type Lewis. Grâce à la théorie de la perturbation du second ordre, nous avons également évalué l'importance énergétique des interactions mises en jeu.

Les résultats de l'analyse NBO des interactions les plus significatives dans le modèle 'B', en phase gazeuse et aqueuse, sont récapitulés dans le Tableau III.3. Ces résultats incluent les orbitales donneuses et accepteurs, les énergies de stabilisation ainsi que les distances interatomiques. Les calculs ont été effectués à l'aide de la méthode B3LYP-D3/6-31G(d,p) au sein du programme NBO 3.1 [58], implémenté dans le logiciel Gaussian 09.

D'après le Tableau III.3, lorsque l' α -CD agit en tant que donneur, une interaction majeure est observée entre le doublet non liant LP(2) de l'oxygène O110, situé sur le groupe hydroxyle secondaire de l' α -CD, et l'orbitale anti-liante BD*(O135-H149) du groupe carboxyle

du 24HPABA. Cette interaction est associée à des énergies de stabilisation élevées de 26,68 kcal/mol et 29,19 kcal/mol, respectivement en phase gazeuse et aqueuse, avec les distances interatomiques les plus courtes, soit 1,70 Å et 1,68 Å. En revanche, le premier doublet non liant du même oxygène (O110) interagit avec l'orbitale anti-liante $BD^*(O135-H149)$ avec des énergies plus faibles de 2,17 kcal/mol et 2,12 kcal/mol. Une autre interaction importante est observée entre le second doublet non liant de l'atome d'oxygène O92, situé sur le groupe hydroxyle primaire adjacent, et l'orbitale anti-liante $BD^*(O144-H154)$ du groupe hydroxyle du 24HPABA, avec des énergies de stabilisation de 14,83 kcal/mol et 17,27 kcal/mol respectivement. Cette interaction correspond à des liaisons hydrogène de longueur modérée, soit 1,88 Å et 1,84 Å.

Lorsque l' α -CD agit en tant qu'accepteur, les interactions les plus significatives impliquent les liaisons OH des groupes hydroxyles secondaires adjacents, qui jouent le rôle d'accepteurs, et les doublets non liants (LP) des atomes d'oxygène du groupe carboxyle, qui agissent comme donneurs. En phase gazeuse et en solution aqueuse, une interaction est observée entre les doublets non liants de l'atome d'oxygène O134 du groupe carboxyle et l'orbitale anti-liante $BD^*(O63-H64)$, avec des énergies de stabilisation respectives de 13,59 kcal/mol et 12,65 kcal/mol pour le premier doublet, et de 6,02 kcal/mol et 6,66 kcal/mol pour le second. Cette interaction correspond à une distance de contact courte de 1,78 Å et 1,79 Å. De même, l'atome d'oxygène O135 du groupe carboxyle présente une interaction entre ses doublets non liants et l'orbitale anti-liante $BD^*(O125-H126)$, avec des énergies de stabilisation d'environ 3,03 kcal/mol et 2,99 kcal/mol, ainsi que 5,16 kcal/mol et 5,17 kcal/mol, pour des distances respectives de 1,98 Å et 1,99 Å. Par ailleurs, une interaction est observée entre les doublets non liants du groupe hydroxyle O144 et les orbitales anti-liantes $BD^*(C5-H8)$ et $BD^*(C56-H82)$, avec des énergies de stabilisation de 4,47 kcal/mol et 3,74 kcal/mol, ainsi que 1,58 kcal/mol et 1,66 kcal/mol, respectivement. Ces interactions correspondent à des longueurs de liaison hydrogène de 1,83 Å et 2,25 Å, ainsi que 2,30 Å et 2,28 Å.

Tableau III. 3: Orbitales accepteurs, donneurs d'électrons et énergies d'interaction de second ordre (E^2 en kcal/mol) issues des calculs NBO (B3LYP-D3/6-31G(d,p)) pour le modèle 'B' en phase gazeuse et en solution aqueuse.

Donneur	Accepteur	E^2 (kcal/mol)	Liaison-H (Å)
<u>phase gazeuse</u>			
$\alpha - CD \rightarrow 24HPABA$			
BD (1) O 110 - H 111	BD*(1) O 135 - H 149	1,34	2,09
LP (1) O 62	BD*(1) C 140 - H 151	1,58	2,46
LP (1) O 80	BD*(1) C 142 - H 152	1,05	2,66
LP (2) O 92	BD*(1) O 144 - H 154	14,83	1,88
LP (1) O 110	BD*(1) O 135 - H 149	2,17	1,70
LP (2) O 110	BD*(1) O 135 - H 149	26,68	1,70
$24HPABA \rightarrow \alpha - CD$			
BD (2) C 142 - C 143	BD*(1) C 46 - H 88	1,59	2,94
BD (1) C 142 - H 152	BD*(1) C 36 - H 94	1,04	2,00
LP (1) O 134	BD*(1) O 63 - H 64	13,59	1,78
LP (2) O 134	BD*(1) O 63 - H 64	6,02	1,78
LP (1) O 135	BD*(1) O 125 - H 126	3,03	1,98
LP (2) O 135	BD*(1) O 125 - H 126	5,16	1,98
LP (1) O 144	BD*(1) C 5 - H 8	4,47	2,20
LP (2) O 144	BD*(1) C 56 - H 82	1,58	2,30
<u>phase aqueuse</u>			
$\alpha - CD \rightarrow 24HPABA$			
BD (1) O 110 - H 111	BD*(1) O 135 - H 149	1,47	2,08
LP (1) O 62	BD*(1) C 140 - H 151	1,59	2,46
LP (2) O 92	BD*(1) O 144 - H 154	17,27	1,84
LP (1) O 110	BD*(1) O 135 - H 149	2,12	1,68
LP (2) O 110	BD*(1) O 135 - H 149	29,19	1,68
$24HPABA \rightarrow \alpha - CD$			
BD (2) C 142 - C 143	BD*(1) C 46 - H 88	1,33	3,04
BD (1) C 142 - H 152	BD*(1) C 36 - H 94	1,19	1,97
LP (1) O 134	BD*(1) O 63 - H 64	12,65	1,79
LP (2) O 134	BD*(1) O 63 - H 64	6,66	1,79
LP (1) O 135	BD*(1) O 125 - H 126	2,99	1,99
LP (2) O 135	BD*(1) O 125 - H 126	5,17	1,99
LP (1) O 144	BD*(1) C 5 - H 8	3,74	2,25
LP (2) O 144	BD*(1) C 56 - H 82	1,66	2,28

BD désigne une orbitale de liaison σ ; BD* représente une orbitale σ^* anti-liante ; LP correspond à une paire libre de valence. Pour BD et BD*, (1) et (2) indiquent respectivement une orbitale σ et une orbitale π . Pour LP, (1) et (2) désignent respectivement la première et la deuxième paire libre d'électrons.

III.3.4.2. Analyse QTAIM

Dans cette section, la théorie QTAIM a été appliquée afin d'examiner la nature des interactions et de catégoriser les liaisons établies. Cette approche permet également de déterminer la densité électronique [59] aux points critiques de liaison (BCPs) [60,61]. Les paramètres topologiques du complexe le plus stable étudié (modèle 'B') ont été calculés en phase gazeuse et en solution aqueuse à l'aide de la méthode B3LYP-D3/6-31G(d,p). Parmi ces paramètres figurent le laplacien de la densité électronique $\nabla^2\rho(r)$, la densité électronique $\rho(r)$, les densités d'énergie cinétique $G(r)$, l'ellipticité ε , le potentiel électrostatique $V(r)$, les densités d'énergie totale $H(r)$ (définies par $H(r) = G(r) + V(r)$), le rapport $-G(r)/V(r)$ ainsi que l'énergie de liaison E_{HB} ($E_{HB} = V(r)/2$) selon la méthode proposée par Espinosa [62,63]. Ces valeurs, répertoriées dans le Tableau III.4, fournissent des informations essentielles sur les caractéristiques des BCPs. Les représentations graphiques de l'analyse QTAIM pour le modèle 'B' sont illustrées à la Figure III.7, où les lignes en pointillés indiquent les interactions intermoléculaires au sein du complexe d'inclusion.

La densité électronique $\rho(r)$ et son laplacien $\nabla^2\rho(r)$ permettent d'évaluer la force et la nature des interactions entre l'hôte et l'invité. Selon la théorie de Bader [64,65], la valeur de $\rho(r)$ et son laplacien $\nabla^2\rho(r)$ doivent être positifs aux points critiques des liaisons hydrogène (+3,-1). De plus, $\rho(r)$ doit se situer entre 0,002 et 0,04 u.a., tandis que $\nabla^2\rho(r)$ doit varier de 0,024 à 0,139 u.a. Les valeurs obtenues dans les BCPs des liaisons hydrogène (voir Tableau III.4) respectent ces critères, à l'exception de l'interaction intermoléculaire 149(H)--110(O). Les paramètres topologiques indiquent que cette interaction présente une accumulation significative de densité électronique dans la région des noyaux des atomes en interaction. Toutefois, la valeur obtenue de $\rho(r)$ (0,0465 u.a. en phase gazeuse et 0,0489 u.a. en solution aqueuse) dépasse la limite supérieure des liaisons hydrogène conventionnelles, suggérant ainsi une liaison hydrogène forte.

Afin d'affiner l'analyse de la force des interactions étudiées, une combinaison des valeurs de $\nabla^2\rho(r)$ et $H(r)$ a été employée. Selon les critères établis par Rozas et al. [66,67], les liaisons hydrogène peuvent être classées comme suit :

- Liaisons hydrogène fortes : $\nabla^2\rho(r) < 0$ et $H(r) < 0$
- Liaisons hydrogène de force intermédiaire : $\nabla^2\rho(r) > 0$ et $H(r) < 0$
- Liaisons hydrogène faibles : $\nabla^2\rho(r) > 0$ et $H(r) > 0$

Les interactions 92(O)--154(H) et 126(H)--135(O) dans les deux phases ainsi que l'interaction 144(O)--8(H) en phase gazeuse sont considérées comme des liaisons hydrogène de force intermédiaire, comme l'indiquent leurs valeurs négatives de $H(r)$, en accord avec les résultats de l'analyse NBO. En revanche, les autres liaisons hydrogène établies présentent des valeurs positives de $H(r)$, indiquant des interactions faibles.

En complément, les énergies des liaisons hydrogène (E_{HB}), calculées à l'aide de la formule d'Espinosa [62,63], ont été utilisées pour quantifier la force des interactions mises en jeu. Selon le critère de Nakanishi et la méthode d'Espinosa, les interactions déterminées par la méthode B3LYP-D3/6-31G(d,p) peuvent être classées comme suit :

En phase gazeuse :

- Liaisons hydrogène intermédiaires : 92(O)--154(H), 126(H)--135(O), 134(O)--64(H), 144(O)--8(H)
- Liaisons hydrogène faibles : 82(H)--144(O), 62(O)--151(H), 94(H)--152(H)
- Interactions de Van der Waals : les autres interactions

En solution aqueuse :

- Liaisons hydrogène intermédiaires : 92(O)--154(H), 126(H)--135(O), 134(O)--64(H)
- Liaisons hydrogène faibles : 144(O)--8(H), 82(H)--144(O), 62(O)--151(H), 94(H)--152(H)
- Interactions de Van der Waals : les autres interactions

Les énergies d'interaction des liaisons hydrogène intermédiaires, faibles et des interactions de Van der Waals sont les suivantes :

En phase gazeuse :

- Liaisons hydrogène intermédiaires : -4,04 à -7,87 kcal/mol
- Liaisons hydrogène faibles : -2,03 à -3,41 kcal/mol
- Interactions de Van der Waals : -0,70 à -1,68 kcal/mol

En solution aqueuse :

- Liaisons hydrogène intermédiaires : -5,97 à -7,78 kcal/mol
- Liaisons hydrogène faibles : -2,16 à -3,57 kcal/mol
- Interactions de Van der Waals : -0,63 à -1,48 kcal/mol

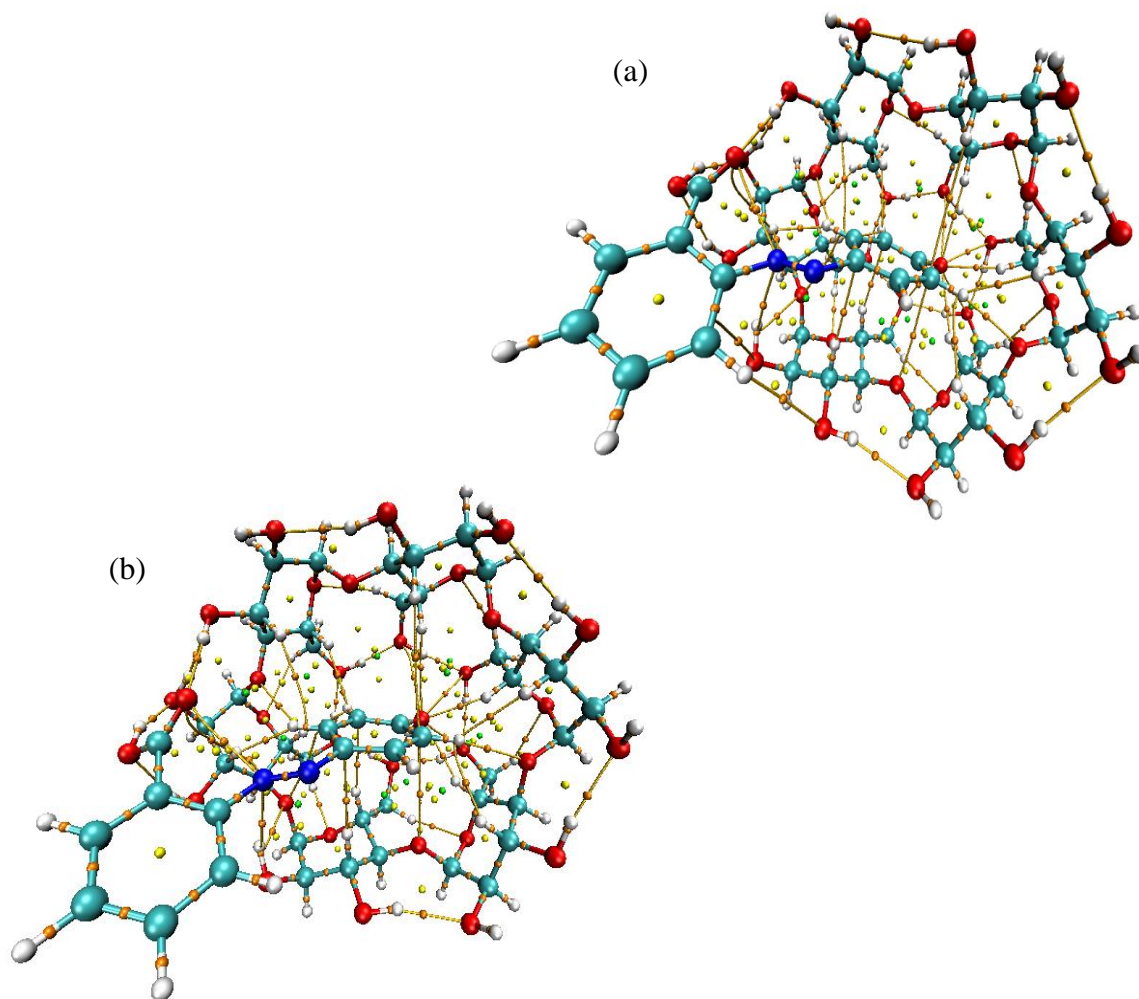


Figure III. 7: Analyse de la topographie moléculaire du complexe 24HPABA@ α -CD pour le modèle 'B' en phase gazeuse (a) et en solution aqueuse (b) au niveau de calcul B3LYP-D3/6-31G(d,p).

Les valeurs d'ellipticité des interactions intermoléculaires dans le complexe 24HPABA@ α -CD varient de 0,0075 à 0,9895 u.a. en phase gazeuse et de 0,0120 à 1,2101 u.a. en solution aqueuse, indiquant un contact stable entre l'hôte et l'invité.

Les propriétés topologiques mises en évidence dans l'analyse AIM corroborent parfaitement les paramètres géométriques précédemment discutés. Ces résultats confirment la pertinence de la méthode AIM pour décrire avec précision les interactions par liaisons hydrogène qui contribuent à la stabilité du complexe d'inclusion. En conséquence, l'analyse topologique s'avère en excellent accord avec l'étude NBO, renforçant ainsi la compréhension des interactions non covalentes impliquées.

Tableau III. 4: Paramètres topologiques calculés par la méthode QTAIM pour le modèle 'B' en phase gazeuse et en solution aqueuse.

Interactions	d(Å)	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	ϵ	G(r)	V(r)	H(r)	- E _{HB}
phase gazeuse								
50(H) -- 138(C)	2,61	0,0087	0,0272	0,1474	0,0056	-0,0045	0,0012	1,41
60(H) -- 151(H)	2,23	0,0079	0,0290	0,6308	0,0056	-0,0039	0,0017	1,21
126(H) -- 135(O)	1,98	0,0245	0,0692	0,0430	0,0183	-0,0194	-0,0010	6,08
62(O) -- 151(H)	2,46	0,0010	0,0328	0,0075	0,0076	-0,0071	0,0006	2,21
136(N) -- 40(H)	2,81	0,0066	0,0199	0,2057	0,0042	-0,0035	0,0007	1,09
88(H) -- 142(C)	2,58	0,0096	0,0276	0,1426	0,0058	-0,0048	0,0011	1,50
82(H) -- 144(O)	2,30	0,0147	0,0435	0,0317	0,0109	-0,0109	0,0000	3,41
151(H) -- 9(H)	2,19	0,0069	0,0243	0,1847	0,0048	-0,0035	0,0013	1,10
40(H) -- 134(O)	2,81	0,0058	0,0226	0,9895	0,0044	-0,0031	0,0013	0,97
40(H) -- 153(H)	2,07	0,0084	0,0296	0,1014	0,0061	-0,0047	0,0013	1,49
92(O) -- 154(H)	1,88	0,0305	0,0807	0,0441	0,0214	-0,0226	-0,0012	7,10
149(H) -- 110(O)	1,70	0,0465	0,1281	0,0505	0,0338	-0,0356	-0,0018	11,16
144(O) -- 8(H)	2,20	0,0169	0,0507	0,0870	0,0128	-0,0129	-0,0001	4,04
94(H) -- 152(H)	2,00	0,0109	0,0387	0,2366	0,0081	-0,0065	0,0016	2,03
153(H) -- 32(O)	2,58	0,0080	0,0291	0,0747	0,0063	-0,0054	0,0010	1,68
143(C) -- 30(H)	2,87	0,0053	0,0172	0,6000	0,0033	-0,0022	0,0010	0,70
134(O) -- 64(H)	1,78	0,0334	0,1103	0,0331	0,0263	-0,0251	0,0012	7,87
144(O) -- 20(H)	2,77	0,0051	0,0194	0,2019	0,0040	-0,0031	0,0009	0,97
152(H) -- 80(O)	2,66	0,0074	0,0230	0,1597	0,0052	-0,0046	0,0006	1,43
152(H) -- 76(H)	2,14	0,0089	0,0328	0,4523	0,0064	-0,0047	0,0018	1,47
Phase aqueuse								
60(H) -- 151(H)	2,22	0,0077	0,0285	0,5301	0,0055	-0,0038	0,0017	1,19
82(H) -- 144(O)	2,29	0,0152	0,0439	0,0328	0,0111	-0,0112	-0,0001	3,52
50(H) -- 138(C)	2,66	0,0082	0,0249	0,2890	0,0051	-0,0041	0,0011	1,27
92(O) -- 154(H)	1,84	0,0335	0,0900	0,0399	0,0236	-0,0247	-0,0011	7,76
124(H) -- 136(N)	2,70	0,0057	0,0214	0,1865	0,0044	-0,0034	0,0010	1,07
88(H) -- 142(C)	2,59	0,0094	0,0271	0,1463	0,0057	-0,0047	0,0011	1,46
62(O) -- 151(H)	2,46	0,0099	0,0323	0,0120	0,0075	-0,0070	0,0006	2,18
144(O) -- 8(H)	2,25	0,0152	0,0458	0,0871	0,0114	-0,0114	0,0000	3,57
151(H) -- 9(H)	2,18	0,0070	0,0249	0,1823	0,0049	-0,0036	0,0013	1,12
94(H) -- 152(H)	1,97	0,0114	0,0394	0,1737	0,0084	-0,0069	0,0015	2,16
136(N) -- 40(H)	2,96	0,0050	0,0158	0,9585	0,0032	-0,0025	0,0008	0,77
126(H) -- 135(O)	1,99	0,0241	0,0685	0,0443	0,0181	-0,0190	-0,0010	5,97
40(H) -- 153(H)	2,07	0,0084	0,0295	0,0423	0,0061	-0,0047	0,0013	1,48
152(H) -- 80(O)	2,74	0,0063	0,0203	0,2316	0,0044	-0,0037	0,0007	1,15
40(H) -- 134(O)	2,86	0,0051	0,0200	1,2101	0,0038	-0,0027	0,0011	0,84
144(O) -- 20(H)	2,83	0,0045	0,0173	0,2736	0,0035	-0,0026	0,0009	0,83
153(H) -- 32(O)	2,67	0,0065	0,0248	0,1060	0,0052	-0,0042	0,0010	1,31
152(H) -- 76(H)	2,14	0,0085	0,0310	0,3554	0,0061	-0,0044	0,0017	1,39
149(H) -- 110(O)	1,68	0,0489	0,1327	0,0491	0,0354	-0,0377	-0,0023	11,82
143(C) -- 30(H)	2,93	0,0049	0,0162	0,7168	0,0030	-0,0020	0,0010	0,63
134(O) -- 64(H)	1,79	0,0330	0,1078	0,0333	0,0259	-0,0248	0,0011	7,78

Toutes les valeurs de $\rho(r)$, $\nabla^2\rho(r)$, ϵ , $G(r)$, $V(r)$ et $H(r)$ sont exprimées en unités atomiques (u.a) ; E_{HB} en kcal/mol ; longueurs de liaison d en Å.

III.3.4.3. Analyse NCI-RDG et IGM

Afin d'approfondir la compréhension des interactions stabilisant le complexe formé entre 24HPABA et α -CD, les interactions non covalentes (NCI) ont été caractérisées à l'aide des méthodes RDG et IGM. L'analyse NCI-RDG permet une visualisation graphique des régions de l'espace réel où ces interactions se produisent. Grâce à cette représentation, les liaisons hydrogène, les interactions de van der Waals et les interactions stériques répulsives peuvent être distinguées par un simple code couleur [68,69]. Parallèlement à la méthode RDG, la méthode IGM a été développée par Lefebvre et al. [70] pour visualiser les interactions non covalentes dans les régions intra- et intermoléculaires.

La Figure III.8 illustre la visualisation tridimensionnelle (3D) de l'isosurface NCI-RDG du complexe 24HPABA@ α -CD en phase gazeuse et en solution aqueuse. Le produit de la deuxième valeur propre du hessien (λ_2) et de la densité électronique ρ permet d'obtenir des informations sur la force et la nature de ces interactions. Comme l'indique le diagramme de dispersion 2D de la NCI-RDG (Figure III.8), les interactions de liaison hydrogène sont observées dans la plage $-0,05 \text{ u.a} < \text{sign}(\lambda_2) \cdot \rho < -0,02 \text{ u.a}$, les interactions de van der Waals entre $-0,02$ et $0,01 \text{ u.a}$, et les effets stériques dans la plage de $0,01$ à $0,05 \text{ u.a}$.

Les grandes zones vertes observées entre 24HPABA et α -CD sont attribuées aux interactions de van der Waals et aux interactions électrostatiques. En revanche, les régions rouges indiquent une répulsion stérique, principalement localisée au centre des unités glucosidiques de l' α -CD et entre les deux groupes phényles de la molécule invitée. De plus, les régions bleues de l'isosurface RDG représentent des interactions de liaison hydrogène fortes entre les groupes hydroxyles (primaires et secondaires) de l' α -CD et les groupes fonctionnels (carboxyle et hydroxyle) de la molécule invitée.

La Figure III.9 présente les isosurfaces IGM de δg_{inter} (contribution des forces intermoléculaires au gradient de densité électronique) pour le complexe 24HPABA@ α -CD en phase gazeuse et en solution aqueuse. Les régions vertes indiquent des interactions faibles de van der Waals, tandis que les régions bleues traduisent des interactions attractives plus fortes, attribuées aux liaisons hydrogène.

Ces résultats mettent en évidence que la stabilité du complexe est gouvernée à la fois par les interactions de van der Waals et les liaisons hydrogène. Par ailleurs, ils confirment que les analyses RDG et IGM sont en accord avec les résultats obtenus à partir des études NBO et QTAIM.

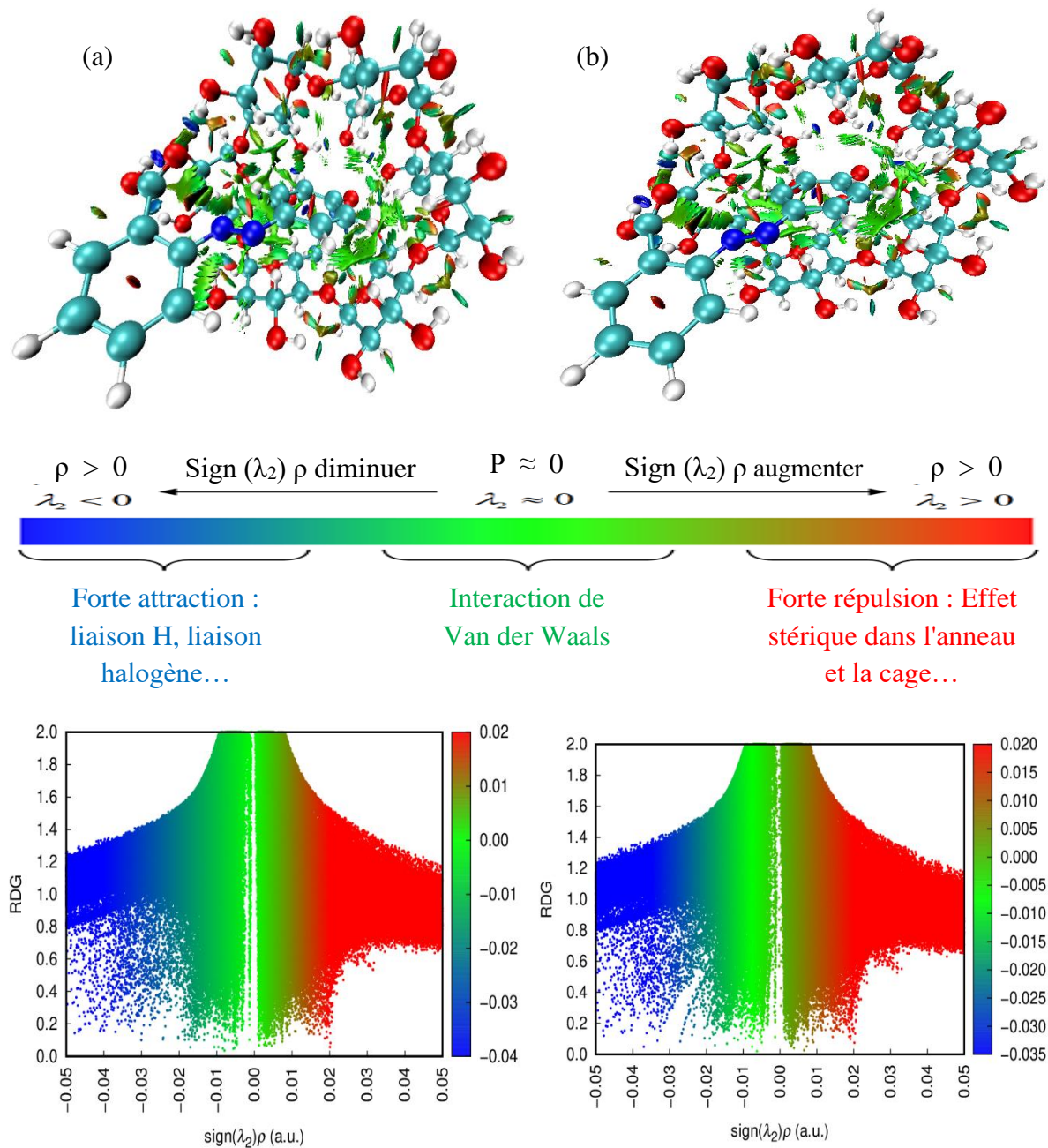


Figure III. 8: Diagramme de dispersion des interactions non covalentes (NCI) et analyse du gradient de densité réduite (RDG) pour le modèle 'B' en phase gazeuse (a) et en solution aqueuse (b).

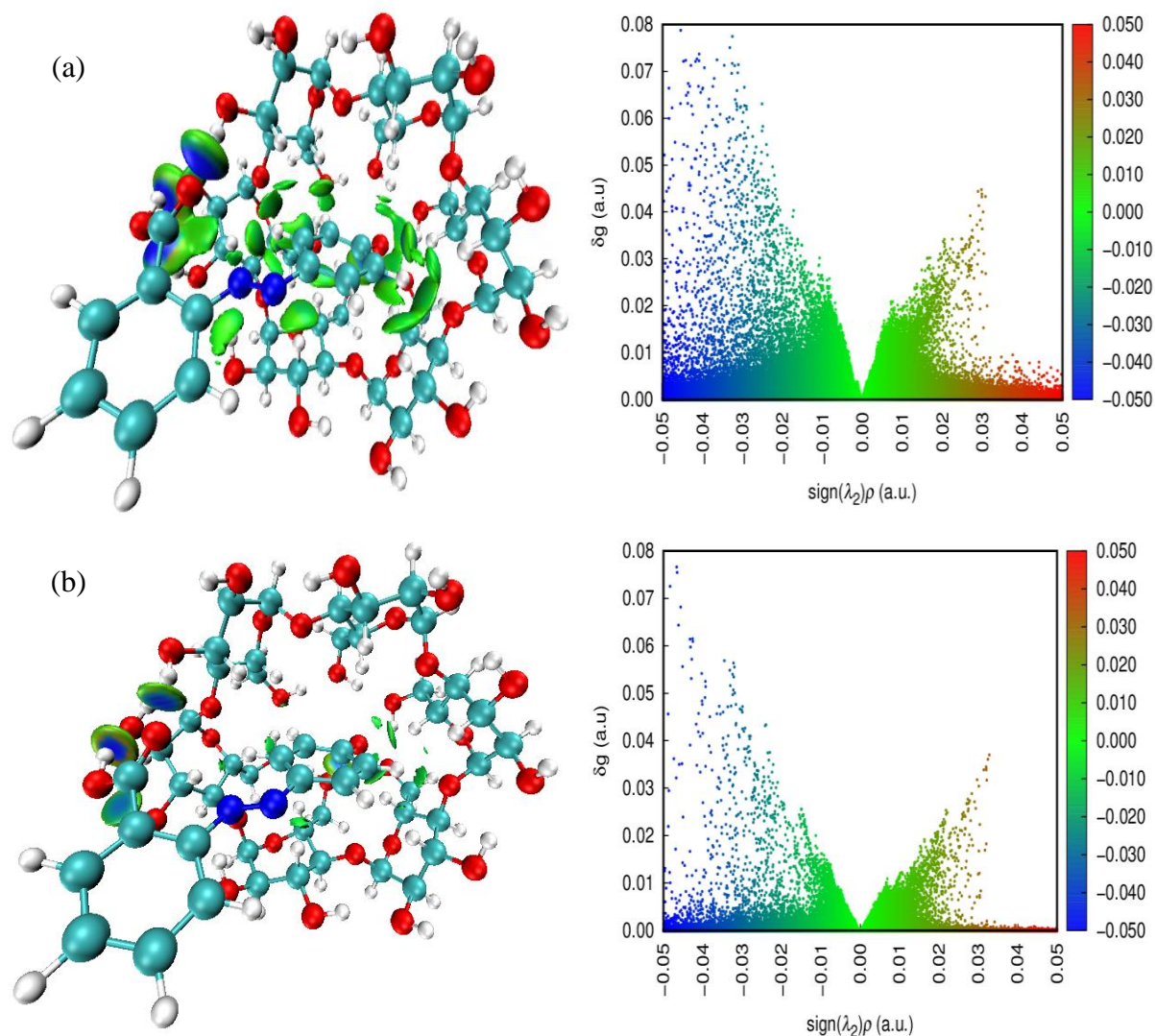


Figure III. 9: Isosurfaces IGM et diagrammes de dispersion du complexe 24HPABA@ α -CD pour le modèle 'B' en phase gazeuse (a) et en solution aqueuse (b).

III.3.5. Calcul des déplacements chimiques ^1H RMN par la méthode GIAO-DFT

La méthode GIAO, telle qu'implémentée dans Gaussian 09, a été employée pour les calculs des déplacements chimiques ^1H RMN. Afin d'obtenir des résultats précis, le niveau de calcul B3LYP-D3/6-31G(d,p) a été utilisé, avec l'écran de TMS calculé au même niveau théorique. Les effets du solvant (DMSO) sur les déplacements chimiques théoriques ^1H RMN ont été pris en compte à l'aide du modèle de solvation PCM [56].

Le Tableau III.5 compare les valeurs de blindage calculées pour les structures optimisées avec les déplacements chimiques expérimentaux [21]. Des écarts significatifs ont été observés pour les protons H4, H6 et H9. Cette analyse confirme la formation de liaisons hydrogène, indiquant ainsi l'encapsulation réussie du 24HPABA au sein de l' α -CD et la formation d'un complexe d'inclusion.

Tableau III. 5: Déplacement des déplacements chimiques $\Delta\delta$ (ppm) après la complexation avec l' α -CD, déterminé à partir des données expérimentales et calculées par la méthode GIAO au niveau théorique B3LYP-D3/6–31G(d,p) dans le DMSO pour le modèle 'B'.

protons	Déplacements chimiques théoriques B3LYP- D3/6–31G(d,p) (ppm)			Déplacements chimiques expérimentaux (données RMN) (ppm)		
	α -CD (ppm)	24HPABA@ α -CD (ppm)	$\Delta\delta$	α -CD (ppm)	24HPABA@ α -CD (ppm)	$\Delta\delta$
H1	3,116	3,115	0,001	4,742	4,744	0,002
H2	3,781	3,762	0,019	3,440	3,488	0,048
H3	5,146	5,091	0,055	5,490	5,501	0,011
H4	5,847	4,288	1,559	3,735	3,712	0,023
H5	4,575	4,075	0,500	5,400	5,408	0,008
H6	5,022	5,091	0,069	3,220	3,221	0,001
H7	3,401	4,075	0,674	3,574	3,562	0,012
H8	4,333	4,228	0,105	3,516	3,511	0,005
H9	2,946	3,115	0,169	4,463	4,481	0,022

III.3.6. Simulations de Docking Monte Carlo

Les simulations de docking MC se sont révélées efficaces pour résoudre divers problèmes de reconnaissance moléculaire [71-73]. Dans cette étude, nous avons appliqué la méthode MC afin de simuler l'arrimage de la molécule 24HPABA au sein de l' α -CD. Cette technique est particulièrement adaptée à l'examen des caractéristiques d'équilibre structural des systèmes complexes en interaction. Une simulation impliquant environ 500 000 structures a été réalisée en utilisant le champ de force Amber 99, une version avancée du champ de force

original Amber (Assisted Model Building and Energy Refinement), initialement développé par le groupe de Kollman [71,73].

Le processus MC comprend trois phases principales : Lors de la première phase (essais de 1 à 35 000), une diminution rapide de l'énergie a été observée à mesure que la molécule invitée se rapprochait de la cavité de l' α -CD. Pendant la deuxième phase (de 35 000 à 100 000 essais), les valeurs minimales d'énergie potentielle moyenne, d'énergie de complexation et d'énergie d'interaction ont été obtenues pour le complexe 24HPABA@ α -CD. Ces résultats suggèrent que la cavité de l' α -CD s'ouvre au fur et à mesure que la molécule invitée tente une insertion plus profonde, cherchant ainsi à atteindre une conformation plus stable. Durant cette phase, les valeurs énergétiques diminuent progressivement à un rythme plus lent. À partir du 100 000^e essai, l'énergie potentielle s'est stabilisée, atteignant une valeur d'équilibre et oscillant autour de cette dernière de manière régulière. Ces états ont ainsi été considérés comme des états d'équilibre, et l'énergie potentielle moyenne a été calculée sur cette phase.

Le Tableau III.6 résume les valeurs énergétiques calculées pour les configurations du complexe d'inclusion 24HPABA@ α -CD en phase gazeuse. Il est à noter que les valeurs minimales de l'énergie potentielle moyenne, de l'énergie de complexation et de l'énergie d'interaction sont obtenues pour le modèle 'B'. Les différences d'énergie entre les modèles 'B' et 'A' sont respectivement de -7,16, -2,56 et -7,09 kcal/mol pour l'énergie potentielle moyenne, l'énergie de complexation et l'énergie d'interaction. Ces résultats indiquent que le modèle 'B' est énergétiquement plus favorable que le modèle 'A'. En outre, nous avons observé que l'énergie de déformation de la molécule hôte est supérieure à celle de la molécule invitée dans toutes les conformations étudiées, confirmant ainsi que la flexibilité de l' α -CD joue un rôle structurel clé dans la formation des complexes d'inclusion [74]. L'ensemble de ces résultats est en excellent accord avec les données obtenues au niveau DFT.

Tableau III. 6: Valeurs énergétiques calculées à partir de la simulation d'amarrage Monte Carlo (MC) des complexes 24HPABA@ α -CD en phase gazeuse.

	$\langle E_p \rangle^a$	ΔE_c	E_{int}	$E_{def}(24HPABA@ \alpha - CD)$	$E_{def}(\alpha - CD)$
Modèle A	37,61	- 16,56	- 17,34	0,78	0,52
Modèle B	30,45	- 19,12	- 24,43	0,65	0,96
ΔE^b	-7,16	-2,56	-7,09	-	-

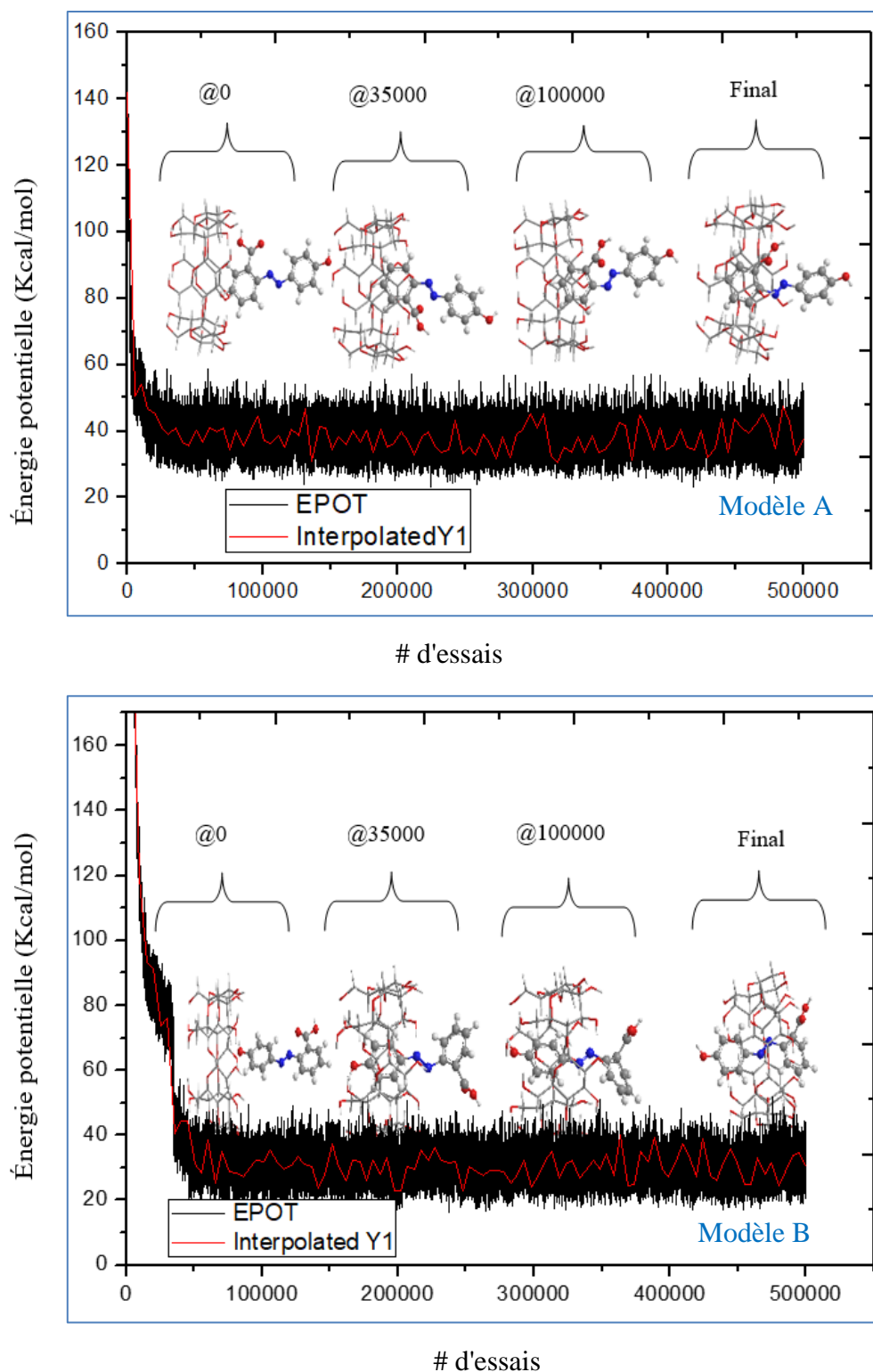


Figure III. 10: Courbes d'énergie potentielle calculées lors des simulations Monte Carlo (MC) de l'insertion du 24HPABA dans l' α -CD en phase gazeuse. Courbe d'énergie potentielle (noir) et valeurs interpolées (rouge) pour les modèles 'A' et 'B'.

III.4. Conclusions

Cette étude offre une compréhension approfondie des interactions qui régissent la structure et la complexation hôte-invité de l'acide 2-(4-hydroxyphénylazo) benzoïque (24HPABA) avec l' α -cyclodextrine (α -CD), grâce aux calculs DFT-D3 utilisant l'ensemble de bases B3LYP/6-31G(d,p), effectués tant en milieu vide qu'en milieu aqueux. Les résultats théoriques démontrent que l' α -CD est un porteur efficace pour le 24HPABA, améliorant sa solubilité, sa stabilité et sa biodisponibilité, tout en modifiant ses propriétés spectrales et photophysiques, et en atténuant certains effets secondaires.

Parmi les modèles évalués, le modèle 'B', dans lequel le groupe carboxyle de 24HPABA est inséré par le bord large de l' α -CD, est identifié comme étant le complexe le plus stable, sur la base des énergies de complexation calculées. Les analyses thermodynamiques indiquent que la formation du complexe d'inclusion 24HPABA@ α -CD, tant en vide qu'en milieu aqueux, est un processus endothermique et spontané, comme en témoignent les valeurs négatives de ΔG , ΔH et ΔS .

L'analyse TD-DFT/B3LYP-D3 révèle que la formation du complexe entraîne des modifications significatives des orbitales moléculaires, affectant les transitions électroniques et modifiant ainsi les propriétés spectrales. De plus, les analyses QTAIM et NBO offrent des informations sur les facteurs clés influençant la stabilité du modèle 'B', soulignant que les liaisons hydrogène entre les groupes hydroxyles de l' α -CD et les groupes carboxyle et hydroxyle de 24HPABA, ainsi que les interactions van der Waals, régissent principalement la stabilité du complexe. Les calculs NCI-RDG et IGM confirment davantage la présence de liaisons hydrogène, de répulsion stérique et de forces van der Waals lors de la formation du complexe. Les calculs NMR GIAO valident ces résultats en affirmant l'encapsulation réussie du 24HPABA au sein de l' α -CD.

Les simulations de Monte Carlo ont corroboré que le modèle 'B' est énergétiquement plus favorable que le modèle 'A', en totale adéquation avec les résultats obtenus à partir des calculs DFT.

En conclusion, la formation du complexe d'inclusion entre le 24HPABA et l' α -CD souligne le potentiel de l' α -cyclodextrine en tant que porteur pour la solubilisation et la stabilisation des molécules hydrophobes, avec des implications significatives pour la délivrance de médicaments et les applications en chimie analytique.

Références bibliographiques

- [1] Lehn JM (1995) *Supramolecular chemistry concepts and perspectives*. VCH Weinheim.
- [2] Szejtli J (1988) *Cyclodextrin technology*. Kluwer Academic publishers, Netherland.
- [3] Topuz F, Uyar T (2024) Recent Advances in Cyclodextrin-Based Nanoscale Drug Delivery Systems. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 16:e1995.
- [4] Sbai M, Ait Lyazidi S, Lerner DA, del Castillo B, Martín MA (1995) Modified β -cyclodextrins as enhancers of fluorescence emission of carbazole alkaloid derivatives. *Anal Chim Acta* 303:47–55.
- [5] Munoz De La Pena A, Ndou TT, Zung JB, Greene KL, Live DH, Warner IM (1991) Alcohol size as a factor in the ternary complexes formed with pyrene and β -cyclodextrin. *J Am Chem Soc* 113:1572–1577.
- [6] Mohamadhoseini M, Mohamadnia Z (2021) Supramolecular self-healing materials via host-guest strategy between cyclodextrin and specific types of guest molecules. *Coord Chem Rev* 432:213711.
- [7] Moya-Ortega MD, Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A, Loftsson T (2012) Cyclodextrin based nanogels for pharmaceutical and biomedical applications. *Int J Pharm* 428:152–163.
- [8] Brewster ME, Loftsson T (2007) Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Adv Drug Deliv Rev* 59:645–666.
- [9] Laza-Knoerr AL, Gref R, Couvreur P (2010) Cyclodextrins for drug delivery. *J Drug Target* 18:645–656.
- [10] Terekhova I, Kozbiał M, Kumeev R, Gierycz P (2011) Complex formation of native and hydroxypropylated cyclodextrins with benzoic acid in aqueous solution: Volumetric and ^1H NMR study. *Chem Phys Lett* 514:341–346.
- [11] Siimer E, Kurvits M, Köstner A (1987) Thermochemical investigation of β -cyclodextrin complexes with benzoic acid and sodium benzoate. *Thermochim Acta* 116:249–256.
- [12] Aree T, Chaichit N (2003) Crystal structure of β -cyclodextrin-benzoic acid inclusion complex. *Carbohydr Res* 338:439–446.
- [13] Salvatierra D, Jaime C, Virgili A, Sanchez-Ferrando F (1996) Determination of the inclusion geometry for the β -cyclodextrin/benzoic acid complex by NMR and molecular modeling. *J Org Chem* 61:9578–9581.

- [14] Cinar M, Yildiz N, Karabacak M, Kurt M (2013). Determination of structural, spectrometric and nonlinear optical features of 2-(4-hydroxyphenylazo)benzoic acid by experimental techniques and quantum chemical calculations. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 105:80–87.
- [15] Przybylski C, Gonnet F, Bonnafé D, Hersant Y, Lortat-Jacob H, Daniel R (2010) 24HPABA-based ionic liquid matrices for UV-MALDI-MS analysis of heparin and heparan sulfate oligosaccharides. *Glycobiology* 20:224–234.
- [16] Galesio M, Rial-Otero R, Capelo-Martínez JL (2009) Comparative study of matrices for their use in the rapid screening of anabolic steroids by matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 23:1783–1791.
- [17] Volny M, Sadilek M, Jackson KE, Diener M, Elam WT, Turecek F (2008) Matrix-free laser desorption/ionization of ions landed on plasma-treated metal surfaces. *J Mass Spectrom* 43:1265–1273.
- [18] Yamazoe H, Tanabe T (2008) Preparation of water-insoluble albumin film possessing nonadherent surface for cells and ligand binding ability. *J Biomed Mater Res Part A*, 86A:228–234.
- [19] Adams WR, Huang SS, Kriz AL, Luethy MH (2004) Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry analysis of zeins in mature maize kernels. *J Agric Food Chem* 52:1842–1849.
- [20] Juhasz P, Costello CE, Biemann K (1993) Matrix-assisted laser desorption/ionization mass-spectrometry with 2-(4-hydroxyphenylazo)benzoic acid matrix. *J Am Soc Mass Spectrom* 4:399–409.
- [21] Dikmen G (2021) Investigation of non-covalent complex formation between 2-(4-hydroxyphenylazo) benzoic acid and α -cyclodextrin in solid and solution forms. *J Mol Liq* 335:116278.
- [22] Benaïssa A, Bouhadiba A, Naili N, Chekkal F, Khelfaoui M, Bouras I, Madjram MS, Zouchoune B, Mogalli S, Malfi N, Nouar L, Madi F (2023) Computational investigation of dimethoate and β -cyclodextrin inclusion complex: molecular structures, intermolecular interactions, and electronic analysis. *Struct Chemistry* 34:1189–1204.
- [23] Djellala I, Merabet N, Nouar L, Madi F, Guendouzi A, Bouhadiba A (2023) Host–guest inclusion systems of vanillic acid into α -cyclodextrin: structures, electronic properties, QTAIM, NCI and IGM analyses with dispersion corrected Calculations. *Polycycl Aromat Comp* 44:1682–1696.

- [24] Rahali S, Belhocine Y, Allal H, Bouhadiba A, Assaba IM, Seydou M (2021) A DFT investigation of the host–guest interactions between boron-based aromatic systems and β -cyclodextrin. *Struct Chem* 33:195–206.
- [25] Belhocine Y, Bouhadiba A, Rahim M, Nouar L, Djilani I, Khatmi DE (2018) Inclusion complex formation of β -cyclodextrin with the Nonsteroidal anti-inflammatory drug flufenamic acid: Computational study. *Macroheterocycles* 11:203–209.
- [26] Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery Jr JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas O, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ (2009) in *Gaussian 09 Revision A.1*, Vol. Gaussian, Inc., Wallingford.
- [27] Dennington R, Keith T, Millam J (2019) *GaussView (Version 6.1.1)*. Semichem Inc. Shawnee Mission, KS.
- [28] Hyperchem (2002) Release 7.51 for Windows, Hypercube Inc., Hyperchem 7.5.
- [29] Chem-Oce 3D ultra, (2006) Version 10, Cambridge Software.
- [30] MOPAC, James JP, Stewart (2016) Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA <http://OpenMOPAC.net>
- [31] Liu L, Li XS, Song KS, Guo QX (2000) PM3 studies on the complexation of α -cyclodextrin with benzaldehyde and acetophenone. *Theochem* 531:127–134.
- [32] Kadri R, Djellala I, Bouhadiba A, Nouar L, Madi F, Guendouzi A, Gassoumi B, Lafifi I, Houari B, Oumeddour R (2022) Molecular modeling study of structures, Hirschfield surface, NBO, AIM, RDG, IGM and ^1H NMR of thymoquinone/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex from QM calculations. *J Mol Struct* 1249:131565.
- [33] Messiad FA, Ammouchi N, Belhocine Y, Alhussain H, Ghoniem MG, Ben Said R, Ali FAM, Rahali S (2022) In Search of Preferential Macrocyclic Hosts for Sulfur Mustard Sensing and Recognition: A Computational Investigation through the New Composite

- Method r2SCAN-3c of the Key Factors Influencing the Host-Guest Interactions. *Nanomaterials* 12:2517.
- [34] Benmerabet A, Bouhadiba A, Belhocine Y, Rahali S, Sbei N, Seydou M, Boucheriha I, Omeiri I, Assaba IM (2023) DFT investigation on the complexation of β -cyclodextrin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin as recognition hosts with trichloroethylene. *Atoms* 11:153.
- [35] Belhocine Y, Rahali S, Allal H, Assaba IM, Ghoniem MG, Ali FAM (2021) A dispersion corrected DFT investigation of the inclusion complexation of dexamethasone with β -cyclodextrin and molecular docking study of its potential activity against COVID-19. *Molecules* 26:7622.
- [36] Kabouche Z, Belhocine Y, Benlecheb T, Assaba IM, Litim A, Lalalou R, Mechhoud A (2023) A DFT-D4 investigation of the complexation phenomenon between pentachlorophenol and β -cyclodextrin. *Chim Techno Acta* 10:202310209.
- [37] Litim A, Belhocine Y, Benlecheb T, Ghoniem MG, Kabouche Z, Ali FAM, Abdulkhair BY, Seydou M, Rahali S (2021) DFT-D4 Insight into the Inclusion of Amphetamine and Methamphetamine in Cucurbit[7]uril: Energetic, Structural and Biosensing Properties. *Molecules* 26:7479.
- [38] Becke AD (1993) Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J Chem Phys* 98:5648–5652.
- [39] Lee C, Yang W, Parr RG (1988) Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys Rev B* 37(2):785–789.
- [40] Francel MM, Pietro WJ, Hehre WJ, Binkley JS, Gordon MS, DeFrees DJ, Pople JA (1982) Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements. *J Chem Phys* 77:3654–3665.
- [41] Venkataramanan NS, Suvitha A, Vijayaraghavan A, Thamocharan S (2017) Investigation of inclusion complexation of acetaminophen with pillar[5]arene: UV-Vis, nmr and quantum chemical study. *J Mol Liq* 241:782–791.
- [42] Barone V, Cossi M (1998) Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. *J Phys Chem A* 102:1995–2001.
- [43] Lu T, Chen Q (2024) Visualization Analysis of Weak Interactions in Chemical Systems. In *Comprehensive Computational Chemistry*, 1st ed.; Yáñez M, Boyd RJ, Eds. Elsevier, Oxford, pp 240–264.

- [44] Lu T, Chen Q (2022) Independent gradient model based on Hirshfeld partition: a new method for visual study of interactions in chemical systems. *J Comput Chem* 43:539–555.
- [45] Reed AE, Curtiss LA, Weinhold F (1988) Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chem Rev* 88:899–926.
- [46] Weinhold F, Landis C, Glendening E (2016) What is NBO analysis and how is it useful? *Int Rev Phys Chem* 35:399–440.
- [47] Johnson ER, Keinan S, Mori-Sánchez P, Contreras-García J, Cohen AJ, Yang W (2010) Revealing noncovalent interactions. *J Am Chem Soc* 132:6498–6506.
- [48] Contreras-García J, Johnson ER, Keinan S, Chaudret R, Piquemal JP, Beratan DN, Yang W (2011) NCIPLOT: A program for plotting non-covalent interaction regions. *J Chem Theory Comput* 7:625–632.
- [49] Bader RFW (1990) *Atoms in Molecules—A Quantum Theory*, Clarendon Press, Oxford.
- [50] Helgaker T, Jaszunski M, Ruud K (1999) Ab Initio Methods for the Calculation of NMR Shielding and Indirect Spin–Spin Coupling Constants. *Chem Rev* 99:293–352.
- [51] Lu T, Chen F (2012) Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer. *J Comput Chem* 33:580–592.
- [52] Lu T (2024) A comprehensive electron wavefunction analysis toolbox for chemists, Multiwfn. *J Chem Phys* 161:082503.
- [53] Humphrey W, Dalke A, Schulten K (1996) VMD: visual molecular dynamics. *J Mol Graph* 14:33–38.
- [54] Parr RG, Zhou Z (1993) Absolute Hardness: Unifying Concept for Identifying Shells and Subshells in Nuclei, Atoms, Molecules, and Metallic Clusters. *Acc Chem Res* 26:256–258.
- [55] Chen F, Wang Y, Xie X, Chen M, Li W (2014) TDDFT study of UV–vis spectra of permethrin, cypermethrin and their beta-cyclodextrin inclusion complexes: A comparison of dispersion correction DFT (DFT-D3) and DFT. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 128:461–467.
- [56] Cossi M, Barone V, Cammi R, Tomasi J (1996) Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model. *Chem Phys Lett* 255:327–335.
- [57] Weinhold F, Landis Clark R (2012) *Discovering chemistry with natural bond orbitals*. Wiley, Chichester.

- [58] Glendening ED, Reed AE, Carpenter JE, Weinhold F. (1992) NBO, Version 3.1, Gaussian, Inc., Pittsburgh.
- [59] Leherter L, Latour T, Vercauteren DP (1995) Topological analysis of electron density maps for chiral cyclodextrin–guest complexes: a steric interaction evaluation. *Supramol Sci* 2:209–217.
- [60] Matta CF, Boyd RJ (2007) *The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design*. Wiley, Weinheim (2007)
- [61] Kumar PSV, Vendra VR, Subramanian V (2016) Bader's theory of atoms in molecules (AIM) and its Applications to chemical bonding. *J Chem Sci* 10:1527–1536.
- [62] Espinosa E, Molins E, Lecomte C (1998) Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities. *Chem Phys Lett* 285:170–173.
- [63] Espinosa-Garcia J, Corchado JC (2019) The hydrogen abstraction reaction $H + C_2H_6 \rightarrow H_2(v,j) + C_2H_5$. Part II. Theoretical kinetics and dynamics study. *Phys Chem Chem Phys* 21:13356–13367.
- [64] Buttingsrud B, Alsberg BK, Astrand PO (2007) An investigation of descriptors based on the critical points in the electron density by building quantitative structure–property relationships for proton chemical shifts. *J Mol Struct Theochem* 810:15–24.
- [65] Matta CF (2006) In: Grabowski S (ed) *Hydrogen bonding—new insights*. Springer, New York
- [66] Rozas I, Alkorta I, Elguero J (2000) Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors. *J Am Chem Soc* 122:11154–11161.
- [67] Alkorta I, Rozas I, Elguero J (2002) Theoretical study of the Si–H group as potential hydrogen bond donor. *Int J Quantum Chem* 86:122–129.
- [68] Kumar P, Bhardwaj VK, Purohit R (2024) Unveiling the Intricate Supramolecular Chemistry of γ -Cyclodextrin-Epigallocatechin Gallate Inclusion Complexes. *Ind Eng Chem Res* 63:2544–2554.
- [69] Yang YZ, Liu XF, Zhang RB, Pang SP (2017) Joint experimental and theoretical studies of the surprising stability of the aryl pentazole upon noncovalent binding to β -cyclodextrin. *Phys Chem Chem Phys* 19:31236–31244.
- [70] Lefebvre C, Rubez G, Khartabil HR, Boisson JC, Contreras-García J, Hénon E (2017) Accurately extracting non-covalent interaction energies from wave function calculations. *J Comput Chem* 38:419–429.

- [71] Weiner SJ, Kollman PA, Singh UC, Case DA, Ghio C, Alagona G, Profeta S, Weiner P (1984) A New Force Field for Molecular Mechanical Simulation of Nucleic Acids and Proteins. *J Am Chem Soc* 106:765–784.
- [72] Weiner SJ, Kollman PA, Nguyen DT, Case DA (1986) An all atom force field for simulations of proteins and nucleic acids. *J Comput Chem* 7:230–252.
- [73] Pearlman DA, Case DA, Caldwell JW, Ross WS, Cheatham III TE, DeBolt S, Ferguson D, Seibel G, Kollman P (1995) AMBER, a package of computer programs for applying molecular mechanics, normal mode analysis, molecular dynamics and free energy calculations to simulate the structural and energetic properties of molecules. *Comput Phys Commun* 91:1-41.
- [74] Jorgensen WL, Chandrasekhar J, Madura JD, Impey RW, Klein ML (1983) Comparison of Simple Potential Functions for Simulating Liquid Water. *J Chem Phys* 79:926–935.

CHAPITRE IV :

ÉTUDE DFT DE L'ENCAPSULATION D'ACIDE ZOLEDRONIQUE DANS LA B-CYCLODEXTRINE

IV.1. Introduction

L'acide zolédronique (ZA) est un bisphosphonate azoté hautement puissant, couramment utilisé pour traiter diverses affections osseuses, telles que l'ostéoporose et les métastases osseuses. Son efficacité thérapeutique repose sur sa forte affinité pour l'hydroxyapatite du tissu osseux et sur sa capacité à inhiber l'activité des ostéoclastes, en ciblant la farnésyl diphosphate synthase, une enzyme clé de la voie du mévalonate. Toutefois, l'application clinique du ZA est limitée par sa faible biodisponibilité lorsqu'il est administré par voie orale. Cette limitation est principalement due à une absorption gastro-intestinale faible et à une forte acidité, qui peuvent provoquer des irritations muqueuses et des complications œsophagiennes lors d'une utilisation prolongée [1,2].

Afin de contourner ces difficultés, la formation de complexes d'inclusion avec la β -CD a été envisagée comme une solution prometteuse. La β -CD, un oligosaccharide cyclique, est reconnue pour sa capacité à encapsuler des molécules hydrophobes dans sa cavité apolaire, améliorant ainsi la solubilité, la stabilité et les propriétés pharmacocinétiques de nombreux médicaments [3,4]. Dans cette étude, la complexation du ZA avec la β -CD a été réalisée avec succès, comme en témoignent les résultats expérimentaux. Le complexe ainsi formé a été isolé et caractérisé par diverses techniques analytiques, notamment la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN), qui a permis de mettre en évidence des interactions significatives entre ZA et β -CD [5].

Sur la base de ces résultats expérimentaux, ce travail vise à approfondir la compréhension du complexe d'inclusion à l'aide d'outils théoriques avancés. Des méthodes de chimie computationnelle, notamment la théorie DFT, intégrant la correction de dispersion D3 de Grimme [6–8], seront utilisées pour analyser la structure moléculaire, les interactions non covalentes et les propriétés électroniques du complexe. Ce chapitre a pour objectif non seulement de compléter les résultats expérimentaux, mais aussi de fournir une compréhension plus fine des interactions moléculaires impliquées dans la complexation, contribuant ainsi à éclairer les mécanismes sous-jacents.

IV.2. Détails computationnels

Les calculs de chimie computationnelle réalisés dans ce chapitre ont suivi la même méthodologie que celle décrite dans le chapitre III, avec des ajustements spécifiques pour l'étude de l'encapsulation de l'acide ZA dans la β -CD. Les structures du ZA, de la β -CD et des

complexes formés ont été optimisées à l'aide de la méthode PM6-D3H4 dans MOPAC2016 [9], puis optimisées à nouveau avec la méthode DFT en utilisant la fonctionnelle B3LYP-D3 et la base 6-31G(d,p) [10-15].

L'énergie de liaison a été calculée selon la même approche que dans le chapitre III, en évaluant l'interaction entre le ZA et la β -CD. Pour étudier les interactions non covalentes au sein du complexe, des analyses détaillées ont été réalisées en utilisant les méthodes IGM, NBO, NCI-RDG et QTAIM. Les déplacements chimiques en ^1H RMN du ZA ont été calculés via la méthode GIAO [16] et comparés aux résultats expérimentaux. Enfin, pour évaluer l'effet de l'environnement aqueux, l'effet de solvatation a été pris en compte avec le modèle CPCM [17].

Deux modèles distincts ont été envisagés pour étudier l'encapsulation du ZA dans la β -CD, chacun impliquant une insertion différente de la molécule invitée dans la cavité de l'hôte :

- **Modèle A** : Dans ce modèle, le groupe imidazole du ZA pénètre par la large ouverture de la cavité de la β -CD. Ce mécanisme d'insertion permet d'évaluer les interactions spécifiques entre la β -CD et le groupe imidazole du ZA (Figure IV.1).
- **Modèle B** : Dans ce second modèle, ce sont les groupes phosphonates du ZA qui s'insèrent par la même large ouverture de la β -CD. Cette configuration permet d'examiner l'effet des groupes phosphonates sur la formation du complexe d'inclusion et les interactions avec l'hôte β -CD (Figure IV.1).

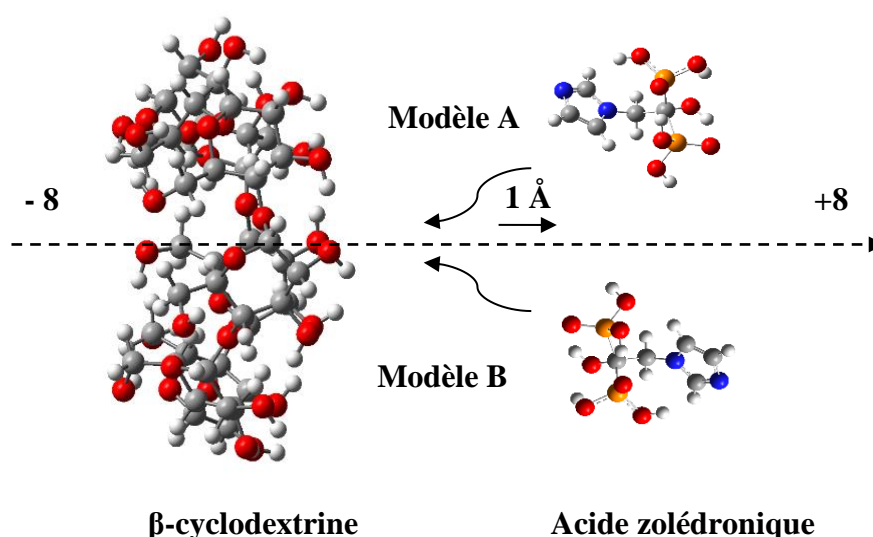


Figure IV. 1: Systèmes de coordonnées décrivant le processus de complexation pour les modes A et B.

Les deux configurations ont été optimisées séparément pour identifier la géométrie la plus stable du complexe d'inclusion.

IV.3. Résultats et discussions

IV.3.1. Énergies de complexation et paramètres thermodynamiques

Cette étude a examiné l'énergie de liaison des systèmes ZA@ β -CD pour deux modèles distincts en utilisant des calculs de chimie semi-empirique (PM6-D3H4), suivis de réoptimisations avec la méthode DFT pour déterminer la géométrie la plus stable. Les résultats ont montré que l'inclusion du ZA dans la β -CD est thermodynamiquement favorable dans la plage de positions étudiée, avec des énergies de liaison négatives pour les deux configurations.

Pour le Configuration A, la configuration la plus stable a été localisée à $Z = 4 \text{ \AA}$, avec une énergie de liaison de $-76,77 \text{ kcal/mol}$. Pour le Configuration B, le minimum d'énergie a été observé à $Z = 6 \text{ \AA}$, avec une énergie de liaison de $-75,39 \text{ kcal/mol}$, indiquant une différence énergétique de $1,38 \text{ kcal/mol}$ en faveur du Configuration A, suggérant ainsi une plus grande stabilité thermodynamique pour ce dernier Tableau IV.1. Ces résultats ont été corroborés par des calculs utilisant la fonctionnelle B3LYP-D3 et la base 6-31G(d,p), confirmant la stabilité du Configuration A par rapport au Configuration B Tableau IV.2.

Lors de l'introduction de l'environnement aqueux, une augmentation de l'énergie de liaison a été observée, probablement en raison de l'atténuation des interactions non covalentes, perturbées par les effets de solvatation. Les énergies libres de Gibbs standard (ΔG°) ont montré que le processus de complexation est spontané dans les deux configurations, mais que l'effet de solvatation diminue la stabilité thermodynamique, comme en témoigne la différence de ΔG° entre la phase gazeuse et le milieu aqueux (ex. : ΔG° passe de $-47,338 \text{ kcal/mol}$ à $-37,907 \text{ kcal/mol}$ pour la Configuration A) Tableau IV.2.

Les variations de l'enthalpie standard (ΔH°) sont toutes négatives, indiquant un processus exothermique. La Configuration A présente une variation d'enthalpie légèrement plus favorable en phase gazeuse ($-69,330 \text{ kcal/mol}$) que le Configuration B ($-64,724 \text{ kcal/mol}$), mais cette différence diminue en solution aqueuse, en raison de l'atténuation des interactions intermoléculaires dues à l'effet de solvatation. Enfin, les variations d'entropie (ΔS°) sont également négatives, ce qui est caractéristique des interactions hôte-invité, où l'agencement de la molécule invitée dans la cavité de l'hôte réduit le désordre global du système Tableau IV.2.

Tableau IV. 1: Énergies de complexation entre ZA et la β -CD calculées au niveau PM6-D3H4 (kJ/mol).

Mode d'inclusion (configurations)	ZA@ β -CD	
	Modèle A	Modèle B
-8	-42,94	-50,27
-7	-43,04	-50,30
-6	-41,31	-28,37
-5	-36,71	-53,92
-4	-46,89	-49,22
-3	-	-58,69
-2	-54,94	-55,45
-1	-63,88	-58,07
0	-53,06	-63,71
1	-61,61	-51,97
2	-46,33	-60,86
3	-50,42	-58,48
4	<u>-76,77</u>	-62,92
5	-30,80	-64,10
6	-70,09	<u>-75,39</u>
7	-60,33	-41,37
8	-67,13	-41,31

IV.3.2. Orbitales moléculaires frontières (FMO) et propriétés électroniques

L'analyse des FMO a été réalisée pour étudier la structure électronique des complexes ZA@ β -CD. Les résultats ont mis en évidence des différences entre les modèles A et B concernant l'écart énergétique entre l'orbitale HOMO et l'orbitale LUMO. En phase gazeuse, le Configuration A présente un intervalle HOMO-LUMO plus étroit (6,395 eV) par rapport au Configuration B (6,567 eV), suggérant une réactivité potentiellement plus élevée et une meilleure stabilité électronique pour le Configuration A. De plus, l'énergie HOMO du Configuration A est légèrement plus élevée (-6,492 eV) que celle du Configuration B (-6,736 eV), ce qui indique une capacité plus importante à donner des électrons. À l'inverse, l'énergie LUMO du Configuration B est plus basse (-0,169 eV) que celle du Configuration A (-0,097 eV), ce qui pourrait indiquer une meilleure aptitude à accepter des électrons Tableau IV.2.

Tableau IV. 2: Énergies de complexation, paramètres thermodynamiques, orbitales moléculaires frontières et paramètres électroniques relatifs à l'inclusion de ZA dans la β -CD, calculés au niveau B3LYP-D3/6-31G(d,p).

Termes énergétiques	phase gazeuse/aqueuse			
	ZA	β -CD	Modèle A	Modèle B
E (kcal/mol)	-951015,03/-951028,89	-2683056,57/-2683086,62	-3634143,44/-3634179,22	-3634139,23/-3634171,42
ΔE (kcal/mol)			-71,536/-64,006	-67,771/-55,848
H° (kcal/mol)	-950889,12/-950903,27	-2682240,77/-2682273,01	-3633199,23/-3633237,39	-3633194,62/-3633229,55
ΔH° (Kcal/mol)			-69,330/-61,116	-64,724/-53,274
S° (Cal/mol-Kelvin)	127,633/128,689	381,437/386,319	435,311/437,163	440,026/447,458
ΔS° (Cal/mol-Kelvin)			-73,759/-77,845	-69,044/-67,550
G° (kcal/mol)	-950927,18/-950941,64	-2682354,50/-2682388,19	-3633329,01/-3633367,73	-3633325,81/-3633362,96
ΔG° (Kcal/mol)			-47,338/-37,907	-44,138/-33,133
E _{HOMO} (eV)	-6,671/-6,572	-7,108/-7,061	-6,492/-6,616	-6,736/-6,585
E _{LUMO} (eV)	-0,119/0,004	1,093/1,326	-0,097/0,035	-0,169/-0,106
$\Delta E_{ HOMO-LUMO }$ (eV)	6,552/6,569	8,201/8,387	6,395/6,650	6,567/6,479
μ (eV)	-3,395/-3,288	-3,007/-2,867	-3,295/-3,291	-3,453/-3,345
η (eV)	3,276/3,284	4,100/4,194	3,198/3,325	3,283/3,240
ω (eV)	1,759/1,646	1,103/0,980	1,697/1,628	1,815/1,727

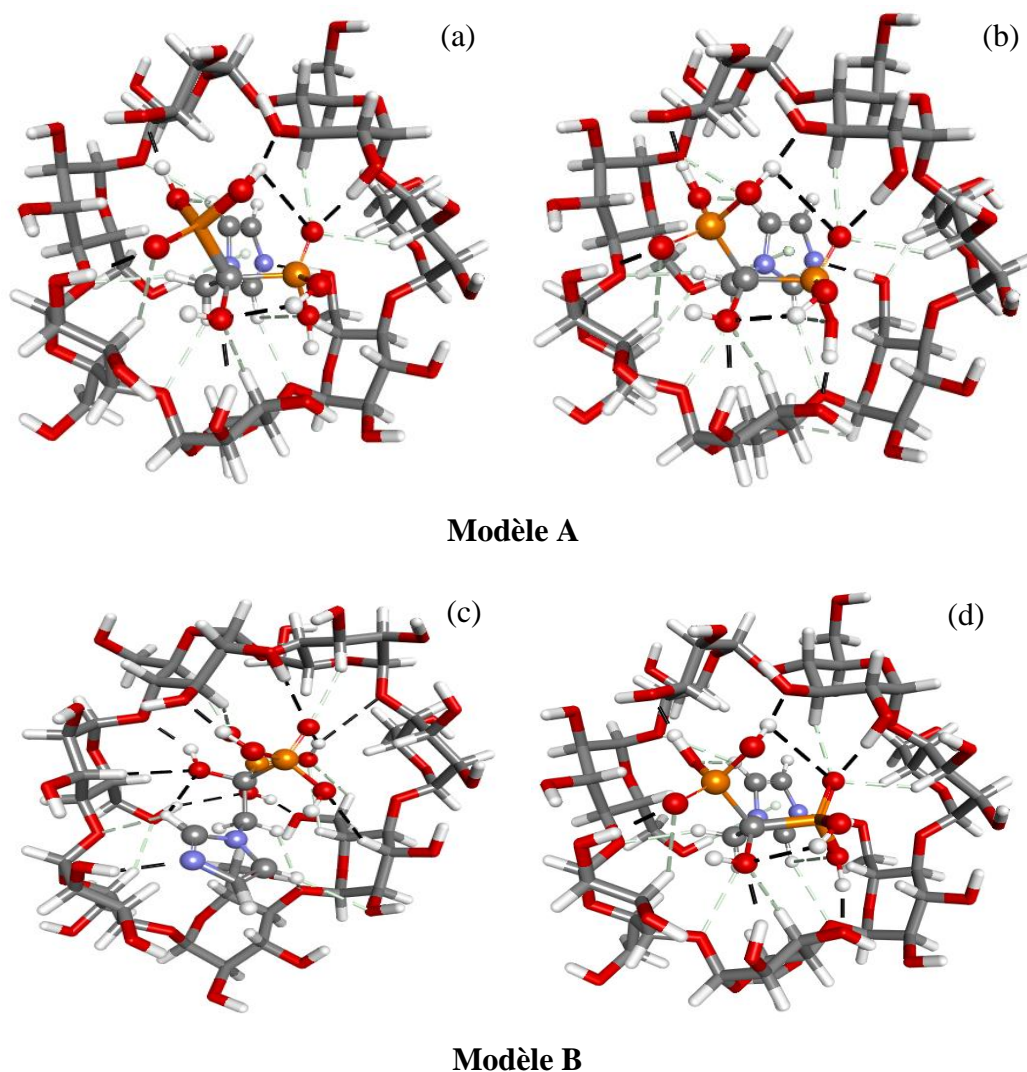
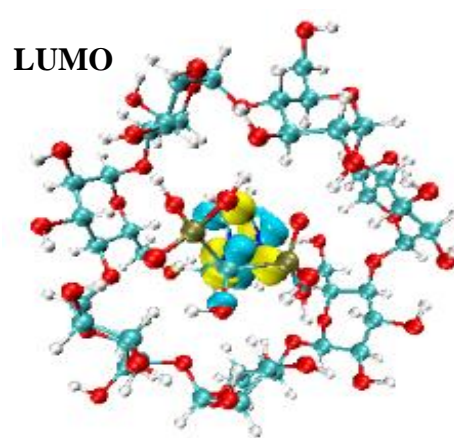
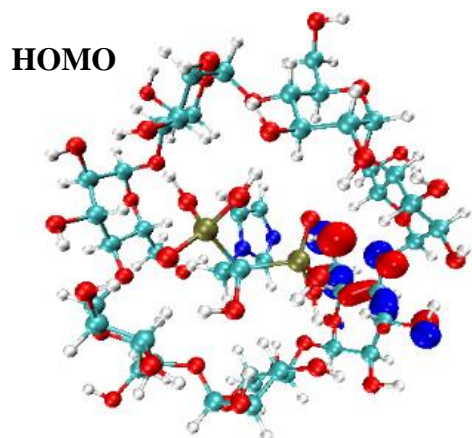
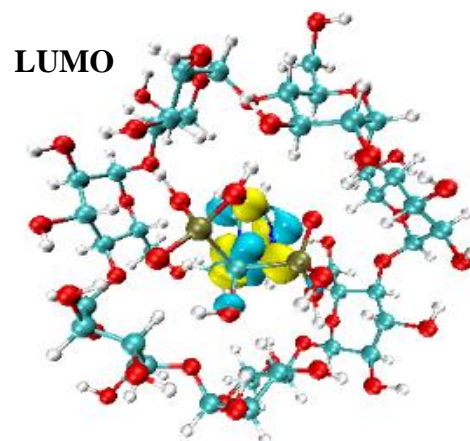
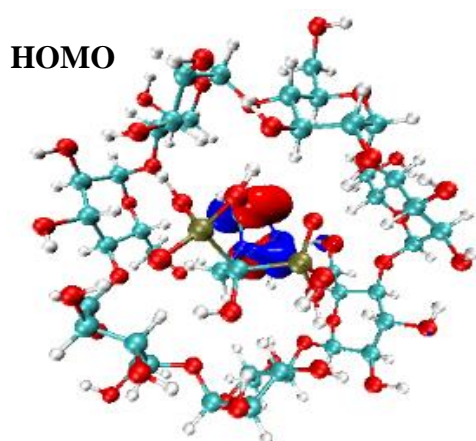


Figure IV. 2: Complexes optimisés ZA@ β -CD (modèles A et B) en phase gazeuse (a, c) et en solution aqueuse (b, d), obtenus par la méthode B3LYP-D3/6-31G(d,p).

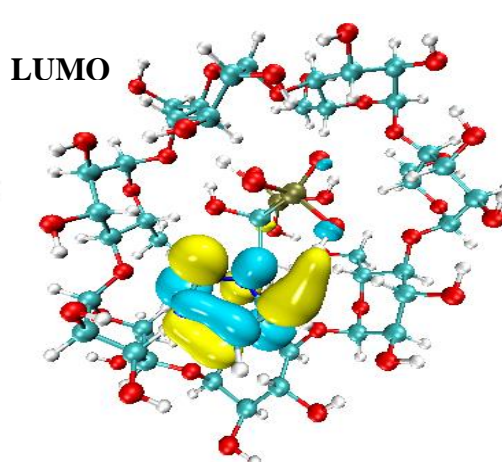
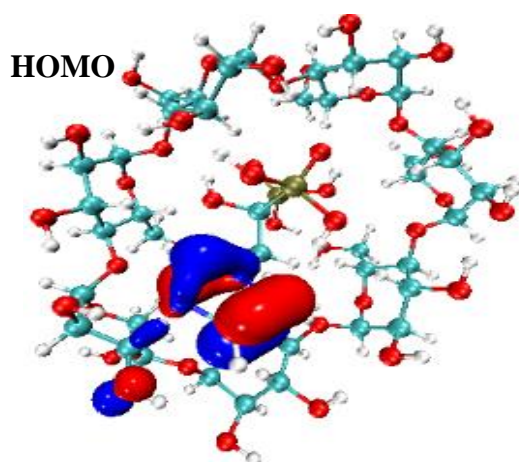
Le potentiel chimique (μ), qui mesure la tendance des électrons à quitter le système, est négatif pour les deux modèles, mais légèrement plus négatif pour le Configuration B ($-3,453$ eV) que pour le Configuration A ($-3,295$ eV), ce qui suggère une stabilité électronique marginalement plus élevée pour le Configuration B. Concernant la dureté globale (η), qui quantifie la résistance au transfert électronique, le Configuration B affiche une dureté légèrement plus élevée ($3,283$ eV) que le Configuration A ($3,198$ eV), indiquant une réactivité moindre pour le Configuration B. Enfin, l'indice d'électrophilicité (ω), qui quantifie la propension à accepter des électrons, est plus élevé pour le Configuration B ($1,815$ eV) que pour le Configuration A ($1,697$ eV), ce qui traduit un caractère électrophile plus marqué pour le Configuration B.



Modèle A dans le gaz



Modèle A dans l'eau



Modèle B dans le gaz

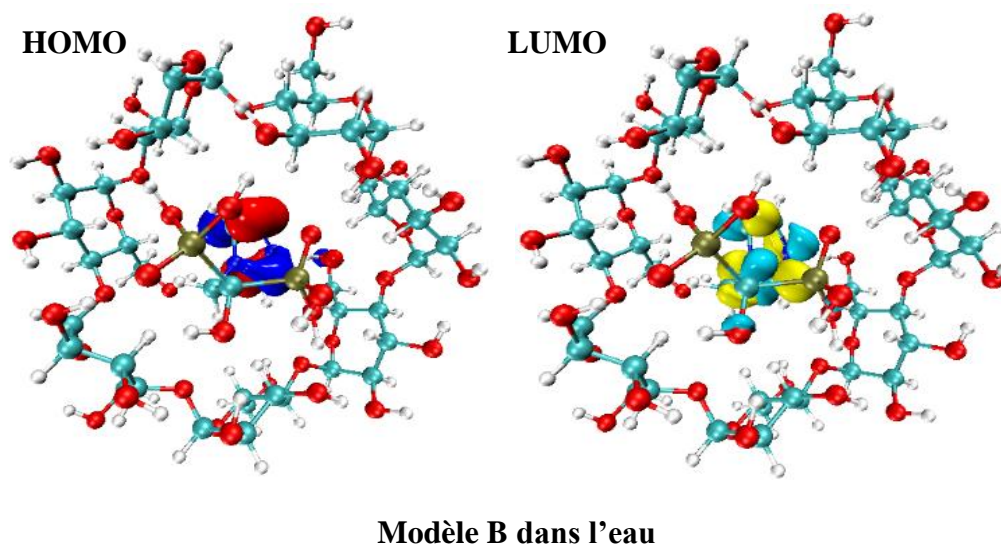


Figure IV. 3: Représentations typiques des orbitales moléculaires frontières des deux modèles (A et B), obtenues au niveau B3LYP-D3/6-31G(d,p) en phase gazeuse et en solution aqueuse.

IV.3.3. Interactions intermoléculaires non covalentes

IV.3.3.1. Analyse des Orbitales de Liaison Naturelle (NBO)

L'analyse NBO a été réalisée pour examiner les interactions électroniques responsables de la stabilisation du complexe ZA@ β -CD, à l'aide des calculs B3LYP-D3/6-31G(d,p) en phase gazeuse et en solution aqueuse. Cette approche permet d'identifier les interactions de type donneur-accepteur non covalentes, en évaluant les énergies de stabilisation du second ordre (E^2) et les distances des liaisons hydrogène impliquées [18].

Les résultats (Tableau IV.3) montrent un réseau dense d'interactions hydrogène entre les doublets non liants (LP) des atomes d'oxygène de β -CD et les orbitales antiliantes (BD^*) des atomes d'hydrogène voisins. En phase gazeuse, des énergies de stabilisation élevées ont été observées, suggérant un transfert de charge notable de β -CD vers ZA. Par exemple, l'interaction entre le doublet non liant (LP(2)) de l'atome O49 et l'orbitale antiliante $BD^*(1)$ de la liaison O151–H169 présente une énergie de stabilisation de 42,10 kcal/mol, avec une distance de 1,56 Å. Des interactions similaires ont été observées avec d'autres atomes d'oxygène (O65 et O70).

En solution aqueuse, l'intensité de ces interactions est renforcée, avec des énergies de stabilisation accrues et des distances de liaison réduites. Par exemple, l'interaction O49 \rightarrow

BD*(1) (O151–H169) affiche une énergie de 47,14 kcal/mol avec une distance de 1,52 Å, indiquant que l'effet de solvatation améliore la force et la compacité des liaisons hydrogène, renforçant ainsi la stabilité du complexe.

Tableau IV. 3: Orbitales donneuses et accepteurs d'électrons, et énergies d'interaction du second ordre correspondantes (E^2 en kcal/mol), issues des calculs NBO au niveau B3LYP-D3/6-31G(d,p) pour le modèle A en phase gazeuse et en solution aqueuse.

Donneur	Accepteur	E^2 (kcal/mol)	Liaison-H (Å)
<u>phase gazeuse</u>			
$\beta - CD \rightarrow ZA$			
LP (2) O 49	BD*(1) O 151 - H 169	42,10	1,56
LP (2) O 65	BD*(1) O 153 - H 171	36,27	1,60
LP (2) O 70	BD*(1) O 154 - H 172	33,83	1,62
$ZA \rightarrow \beta - CD$			
LP (1) O 155	BD*(1) O 69 - H 141	14,74	1,67
LP (3) O 155	BD*(1) O 69 - H 141	15,73	1,67
LP (1) N 158	BD*(1) O 47 - H 128	20,12	1,87
<u>phase aqueuse</u>			
$\beta - CD \rightarrow ZA$			
LP (2) O 49	BD*(1) O 151 - H 169	47,14	1,52
LP (2) O 65	BD*(1) O 153 - H 171	45,33	1,54
LP (2) O 70	BD*(1) O 154 - H 172	42,03	1,56
$ZA \rightarrow \beta - CD$			
LP (1) O 155	BD*(1) O 69 - H 141	15,50	1,66
LP (3) O 155	BD*(1) O 69 - H 141	17,26	1,66
LP (1) N 158	BD*(1) O 47 - H 128	24,20	1,83

BD* désigne une orbitale antireliée σ^* , LP désigne une paire libre de valence. Pour BD* : (1) désigne une orbitale π . Pour LP : (1) et (2) désignent respectivement la première et la deuxième paire d'électrons non liants.

De plus, la molécule ZA contribue activement à la stabilisation du complexe en transférant des électrons vers β -CD. En phase gazeuse, des interactions telles que le transfert de densité électronique du doublet non liant (LP(3)) de O155 vers l'orbitale BD*(1) de O69–H141 sont observées, avec une énergie de 15,73 kcal/mol. En solution aqueuse, ces interactions sont renforcées, et les énergies de stabilisation augmentent, ce qui montre que l'environnement aqueux favorise la solidité des interactions.

IV.3.3.2. Analyse selon la théorie QTAIM

L'approche basée sur la Théorie QTAIM a été utilisée pour analyser les interactions non covalentes dans le Configuration A, en phase gazeuse et en solution aqueuse [19-21]. Les résultats des paramètres topologiques des BCP sont présentés dans le Tableau IV.4, et une représentation topologique est fournie dans la Figure IV.4.

En phase gazeuse, les interactions identifiées sont principalement de faible à moyenne intensité, avec des énergies de liaison hydrogène (E_{HB}) allant de $-1,0$ à $-14,0$ kcal/mol. La densité électronique mesurée aux BCP varie de $0,010$ à $0,070$ unités atomiques (u.a.), et les valeurs positives du Laplacien ($\nabla^2\rho(r)$) confirment la nature non covalente et la stabilité des interactions. L'énergie totale $H(r)$, qui est proche de zéro ou légèrement négative, indique une interaction majoritairement électrostatique. Les interactions les plus marquées sont les contacts O49 -- H169 ($E_{HB} = -13,823$ kcal/mol), H171 -- O65 ($E_{HB} = -12,366$ kcal/mol) et H172 -- O70 ($E_{HB} = -10,963$ kcal/mol), montrant des distances courtes et des densités électroniques élevées, ce qui reflète une contribution stabilisatrice importante dans la structure du complexe.

En solution aqueuse, le profil des interactions change. Certaines liaisons hydrogène clés se renforcent, comme en témoigne l'interaction O49 -- H169, où l'énergie E_{HB} augmente à $-15,190$ kcal/mol et la distance diminue à $1,524$ Å. D'autres interactions, comme H171 -- O65, montrent une densité électronique et une énergie accrues ($E_{HB} = -14,715$ kcal/mol), ce qui indique un renforcement des interactions stabilisatrices en présence du solvant. En revanche, des interactions plus faibles en phase gazeuse, telles que O55 -- H166, montrent une diminution de $\rho(r)$ et de E_{HB} en solution aqueuse, ce qui traduit une réduction de leur contribution stabilisante.

Globalement, les deux environnements sont dominés par des interactions électrostatiques, comme le confirment les valeurs positives de $\nabla^2\rho(r)$ et des valeurs de $H(r)$ proches de zéro. L'effet de solvatation aqueuse semble renforcer les liaisons hydrogène les plus stabilisatrices tout en atténuant les interactions secondaires, contribuant ainsi activement à la stabilisation du complexe par la consolidation des interactions principales.

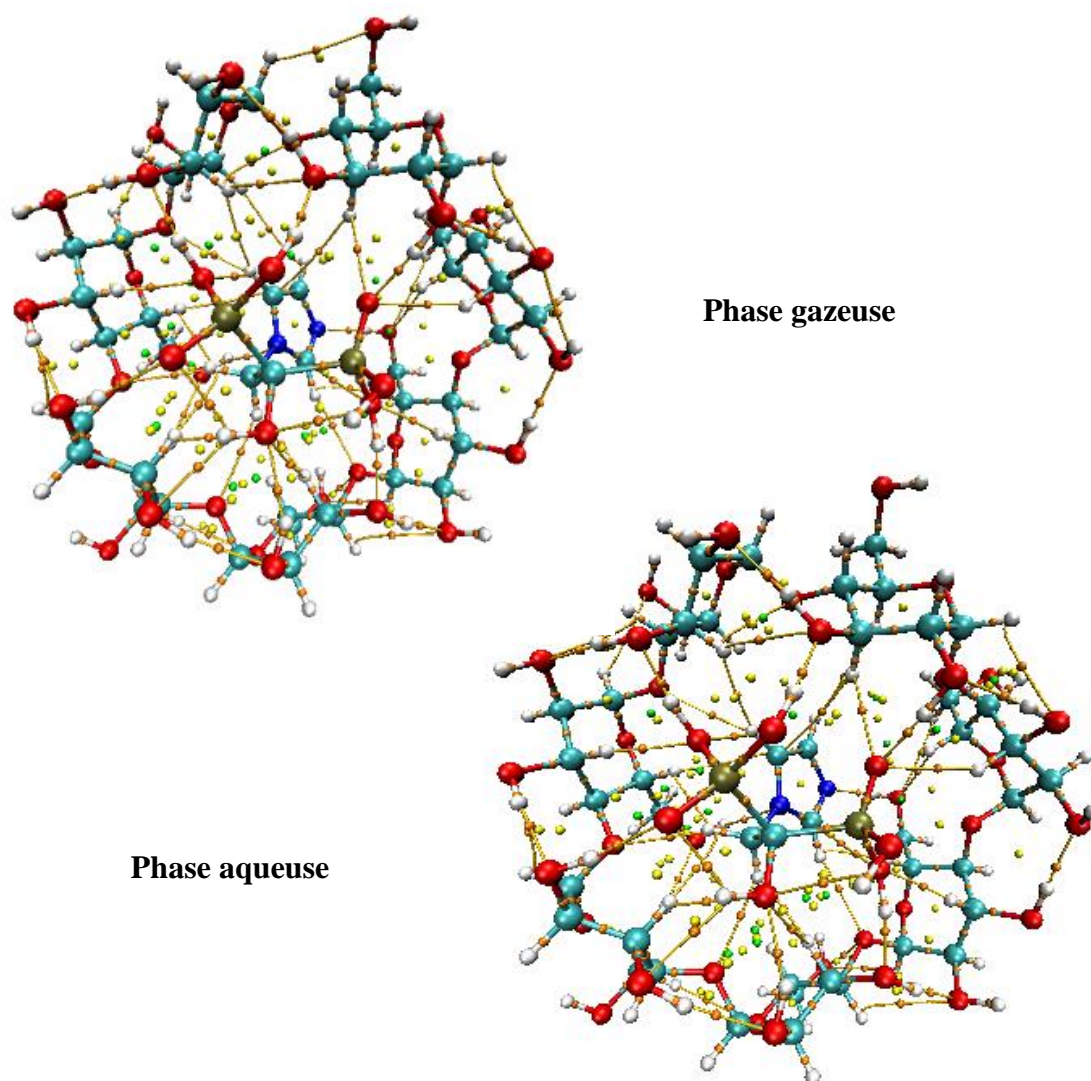


Figure IV. 4: Analyse de la topographie moléculaire du complexe ZA@ β -CD (Configuration A).

Tableau IV.4 : Paramètres topologiques issus de la théorie QTAIM pour le modèle A, calculés au niveau B3LYP/6-31G(d,p), en phase gazeuse et en solution aqueuse (distances en Å, densités et énergies en u.a., E_{HB} en kcal/mol).

Interactions	d(Å)	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	G(r)	V(r)	H(r)	E_{HB}
<u>phase gazeuse</u>							
129(H) -- 150(O)	1,97019	0,02358	0,07036	0,01814	-0,01869	-0,00055	-4,518
55(O) -- 166(H)	2,23014	0,01594	0,05204	0,01297	-0,01294	0,00004	-2,814
49(O) -- 169(H)	1,55964	0,06529	0,15848	0,0485	-0,05738	-0,00888	-13,823
88(H) -- 164(H)	1,98686	0,01033	0,03476	0,00745	-0,0062	0,00124	-1,562
93(H) -- 165(H)	1,98418	0,0133	0,04983	0,010435	-0,00841	0,00202	-2,225
132(H) -- 156(O)	1,88326	0,02751	0,08103	0,02034	-0,02043	-0,00008	-5,395
81(H) -- 151(O)	2,32053	0,01267	0,03987	0,00955	-0,00913	0,00042	-2,084
61(O) -- 165(H)	2,43349	0,01049	0,03347	0,00787	-0,00738	0,0005	-1,598
168(H) -- 83(H)	2,08989	0,00952	0,03834	0,00747	-0,00535	0,00212	-1,381
100(H) -- 153(O)	2,29659	0,01413	0,04184	0,01038	-0,0103	0,00008	-2,410
155(O) -- 141(H)	1,67035	0,04563	0,14389	0,03604	-0,03611	-0,00007	-9,437
137(H) -- 157(N)	2,60578	0,00812	0,03113	0,00658	-0,00537	0,00121	-1,069
158(N) -- 128(H)	1,86652	0,03562	0,08702	0,02278	-0,02381	-0,00103	-7,204
155(O) -- 141(H)	1,67035	0,04563	0,14389	0,03604	-0,03611	-0,00007	-9,437
171(H) -- 65(O)	1,6016	0,05876	0,15145	0,04338	-0,04889	-0,00552	-12,366
172(H) -- 70(O)	1,61583	0,05247	0,14871	0,03939	-0,04161	-0,00222	-10,963
155(O) -- 114(H)	2,36082	0,01213	0,04611	0,01016	-0,00879	0,00137	-1,964
<u>Phase aqueuse</u>							
129(H) -- 150(O)	1,9438	0,02452	0,07431	0,01896	-0,01935	-0,00038	-4,728
55(O) -- 166(H)	2,38638	0,01175	0,04446	0,01029	-0,00947	0,00082	-1,879
49(O) -- 169(H)	1,52445	0,07142	0,15756	0,05271	-0,06603	-0,01332	-15,190
93(H) -- 150(O)	2,41958	0,01242	0,04552	0,01025	-0,00911	0,00113	-2,028
88(H) -- 164(H)	2,02961	0,00931	0,0322	0,00673	-0,00542	0,00132	-1,335
93(H) -- 165(H)	2,09257	0,01069	0,04126	0,00831	-0,0063	0,00201	-1,642
132(H) -- 156(O)	1,90457	0,0268	0,07587	0,01939	-0,01981	-0,00042	-5,236
81(H) -- 151(O)	2,3599	0,01172	0,03682	0,00876	-0,00831	0,00044	-1,872
61(O) -- 165(H)	2,43941	0,01025	0,03283	0,00769	-0,00718	0,00052	-1,544
168(H) -- 83(H)	2,02804	0,01048	0,04121	0,00822	-0,00614	0,00208	-1,596
137(H) -- 157(N)	2,65851	0,0069	0,02559	0,00539	-0,00438	0,00101	-0,797
100(H) -- 153(O)	2,30342	0,0138	0,04185	0,01026	-0,01006	0,0002	-2,336
155(O) -- 141(H)	1,65595	0,04741	0,14784	0,03742	-0,03789	-0,00046	-9,834
158(N) -- 128(H)	1,83403	0,0388	0,09204	0,02451	-0,026	-0,0015	-7,913
171(H) -- 65(O)	1,53666	0,06929	0,15579	0,05084	-0,06274	-0,0119	-14,715
172(H) -- 70(O)	1,55811	0,06188	0,15566	0,04584	-0,05277	-0,00693	-13,062
155(O) -- 14(H)	2,38413	0,01177	0,04319	0,00964	-0,00848	0,00116	-1,883

IV.3.3.3. Analyse des interactions non covalentes par les approches NCI-RDG et IGM

Dans le but d'approfondir l'étude des interactions non covalentes stabilisant le complexe ZA@ β -CD (Configuration A), deux méthodes complémentaires ont été utilisées : l'analyse NCI-RDG [22,23] et le modèle IGM [24]. Les résultats, présentés sous forme d'isosurfaces et de diagrammes de dispersion, permettent de comparer les milieux gazeux et aqueux.

Les isosurfaces NCI-RDG (Figure IV.5) montrent une coloration fonction du paramètre $\text{sign}(\lambda_2)\rho$, qui permet d'identifier la nature des interactions présentes. Les principaux résultats sont les suivants :

- Les valeurs de $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ s'étendent de $-0,05$ à $+0,02$ unités atomiques (u.a.).
- Les valeurs maximales de RDG atteignent environ $2,0$ u.a., avec une concentration des points autour de $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx 0$, indiquant une dominance des interactions de type dispersion faible.
- Les zones bleues ($\text{sign}(\lambda_2)\rho < -0,02$ u.a.) correspondent à des liaisons hydrogène faibles, les zones vertes ($-0,02 < \text{sign}(\lambda_2)\rho < +0,01$ u.a.) à des interactions de van der Waals, et les zones rouges ($\text{sign}(\lambda_2)\rho > +0,01$ u.a.) aux répulsions stériques, bien que celles-ci soient marginales.

Les isosurfaces NCI montrent que des zones vertes, correspondant aux interactions de van der Waals, sont présentes dans la cavité de la β -CD, indépendamment du milieu (gazeux ou aqueux). En phase gazeuse, ces zones sont légèrement plus diffusées, tandis qu'en solution aqueuse, elles sont plus confinées. Des zones bleues localisées près des hétéroatomes, comme l'oxygène et l'azote, confirment l'existence de liaisons hydrogène faibles mais stabilisatrices.

L'analyse IGM (Figure IV.6) permet de confirmer ces observations. Elle identifie les régions où la densité électronique dévie de celle attendue dans un système non interactif, indiquant ainsi la présence d'interactions faibles, qu'elles soient de type dispersion ou électrostatique. Les isosurfaces IGM, colorées selon le même paramètre $\text{sign}(\lambda_2)\rho$, confirment que l'interface entre la molécule invitée (ZA) et la cavité de la β -CD est dominée par des zones vertes, suggérant une stabilisation par des forces de dispersion. Des zones bleues près des groupes polaires indiquent également la présence de liaisons hydrogène faibles, tandis que les zones rouges restent négligeables.

Les diagrammes de dispersion issus de l'IGM confirment ces résultats avec des valeurs de $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ entre $-0,05$ et $+0,05$ u.a., et une intensité maximale de l'interaction atteignant

environ 0,08 u.a. Ces résultats indiquent que les interactions de dispersion sont la force principale de stabilisation du complexe ZA@ β -CD, tandis que les liaisons hydrogène jouent un rôle complémentaire mais secondaire. La cohérence des profils d'interaction en phase gazeuse et en solution aqueuse démontre la robustesse structurale du complexe, quel que soit le milieu.

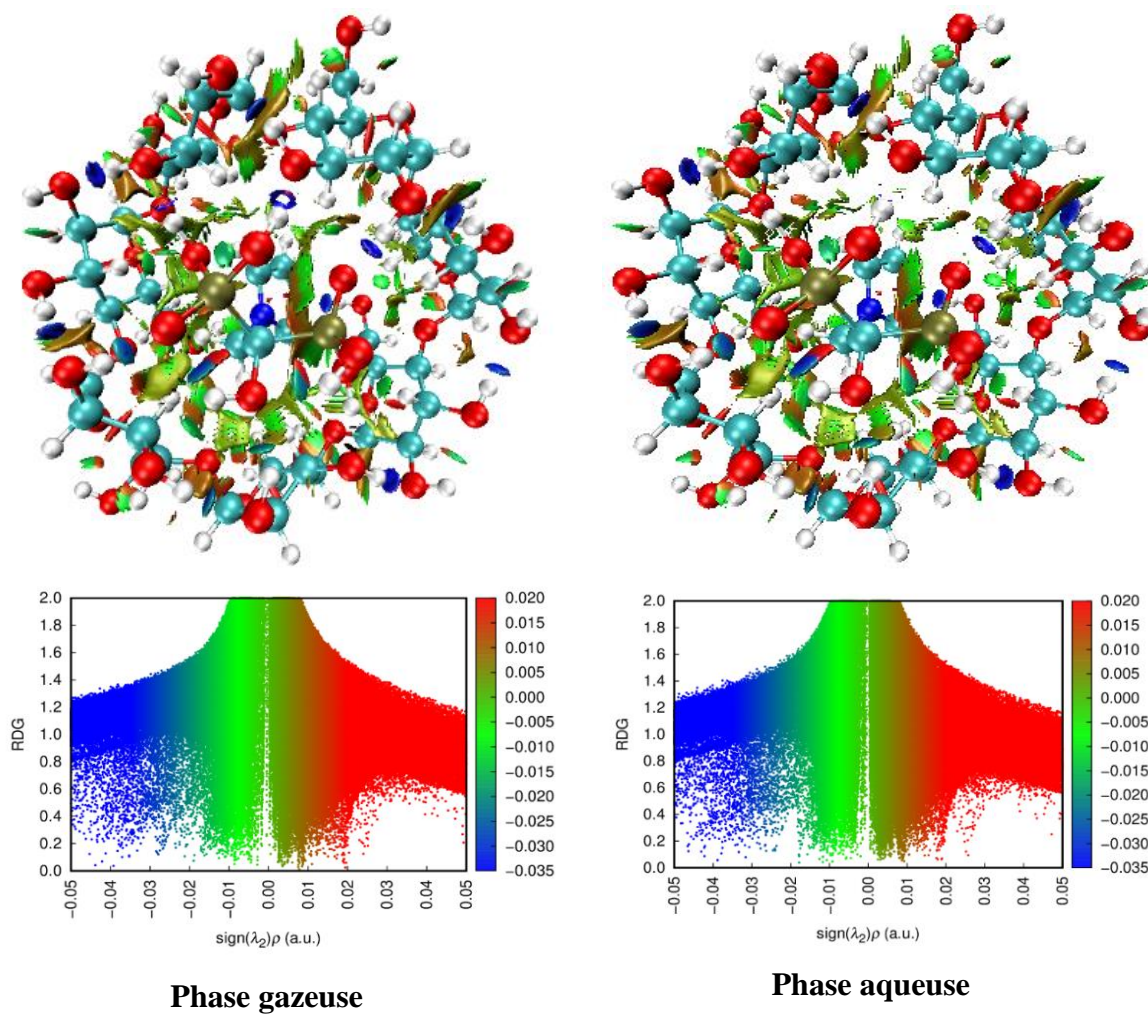


Figure IV. 5: Nuages de points et isosurfaces colorées NCI-RDG du complexe ZA@ β -CD (Configuration A).

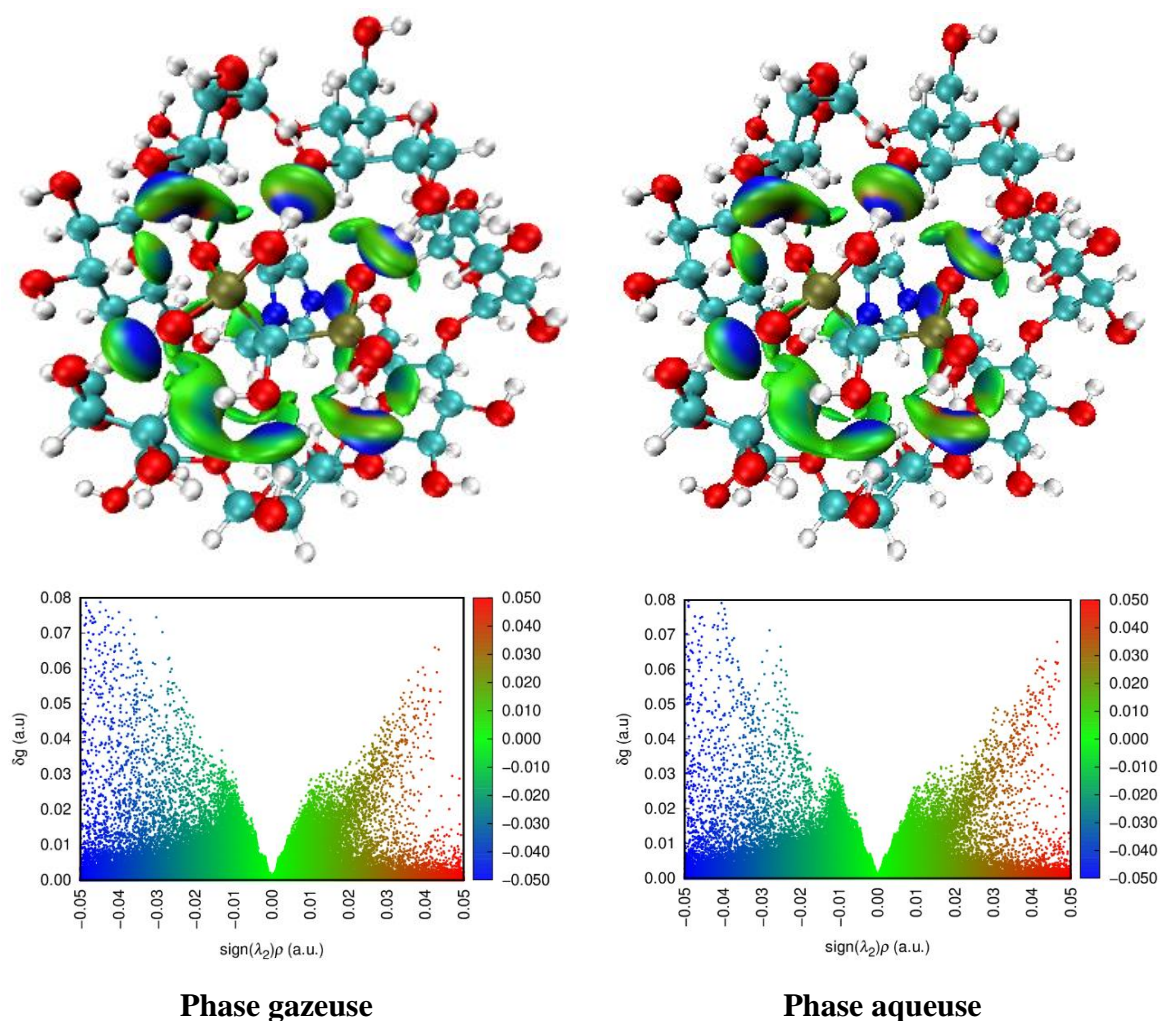


Figure IV. 6: Isosurfaces IGM et nuages de points associés au complexe ZA@ β -CD (Configuration A).

IV.3.4. Calcul des déplacements chimiques ^1H RMN par la méthode GIAO-DFT

Les variations des déplacements chimiques des protons du ZA et de la β -CD, induites par la formation du complexe d'inclusion ZA@ β -CD, ont été évaluées à l'aide de calculs de résonance magnétique nucléaire des protons (^1H RMN). Ces calculs ont été effectués en utilisant la méthode GIAO, implémentée dans le logiciel Gaussian 09, au niveau de la théorie B3LYP-D3/6-31G(d,p). Le tétraméthylsilane (TMS) a été utilisé comme référence de calibration, et les effets de solvation ont été pris en compte via le modèle CPCM avec l'eau comme solvant ($\epsilon = 78,35$). Les résultats théoriques (expérimentales) [5] pour les molécules

isolées (ZA et β -CD) ainsi que pour leur complexe d'inclusion le plus stable (ZA@ β -CD) sont présentés dans le Tableau IV.5.

La comparaison des déplacements chimiques théoriques avec les valeurs expérimentales montre des variations significatives dans les résonances des protons, tant pour la molécule hôte que pour la molécule invitée. Ces variations traduisent une modification de l'environnement électronique suite à la complexation. Pour l'acide ZA, les changements les plus importants concernent les protons H1, H3, et H6. Par exemple, le proton H1 passe de 7,602 ppm (forme libre) à 8,283 ppm dans le complexe ($\Delta\delta = 0,681$ ppm), tandis que H3 subit une variation encore plus marquée de 1,205 ppm. Ces changements indiquent des interactions spécifiques entre ces protons et la cavité de la β -CD, probablement des liaisons hydrogène et une possible réorganisation conformationnelle de la molécule invitée lors de son inclusion.

Tableau IV. 5: Résultats théoriques des déplacements chimiques RMN calculés au niveau B3LYP-D3/6-31G(d,p) (ppm), en comparaison avec les données expérimentales.

Chemical Shifts	ZA	Complexe ZA@ β -CD	/ $\Delta\delta$ ZA/	β -CD	Complexe ZA@ β -CD	/ $\Delta\delta$ β -CD/
H1	7,602 (8,798)	8,283 (8,807)	0,681 (0,009)	3,786 (4,774)	6,082 (4,779)	2,296 (0,005)
H2	7,948 (7,416)	7,281 (7,411)	0,667 (0,005)	4,089 (3,316)	3,855 (3,322)	0,234 (0,006)
H3	7,357 (7,552)	8,562 (7,554)	1,205 (0,002)	3,039 (3,71)	4,154 (3,787)	1,115 (0,077)
H4	4,77 (4,473)	4,833 (4,482)	0,063 (0,009)	4,089 (3,251)	3,411 (3,224)	0,678 (0,027)
H5	5,427 (8,216)	5,673 (8,269)	0,246 (0,053)	3,786 (3,572)	4,423	0,637
H6	11,431 (15,362)	11,272 (15,423)	0,159 (0,061)	4,409 (4,518)	4,154 (4,492)	0,255 (0,026)
H7				4,803 (3,584)	6,082	1,279
H8				2,455 (5,663)	5,855 (5,719)	3,4 (0,056)
H9				3,786 (5,728)	3,411 (5,78)	0,375 (0,052)

Pour la β -CD, les modifications les plus significatives ont été observées pour les protons H5 et H6, qui sont situés en périphérie de la cavité intérieure. Le proton H5 passe de 3,786 ppm à 4,423 ppm ($\Delta\delta = 0,637$ ppm), tandis que H6 évolue de 4,409 ppm à 4,154 ppm ($\Delta\delta = 0,255$ ppm). Ces résultats corroborent une interaction directe entre la molécule invitée et les protons de l'hôte orientés vers l'intérieur de la cavité. De plus, les protons H7 et H8 présentent des déplacements vers le bas champ de 1,279 ppm et 3,400 ppm respectivement, ce qui renforce l'idée d'une encapsulation de ZA et d'une altération de l'environnement électronique.

L'accord satisfaisant entre les déplacements chimiques calculés et les données expérimentales constitue une validation robuste du modèle théorique utilisé et confirme la formation effective du complexe d'inclusion ZA@ β -CD. Ces modifications spectroscopiques témoignent de l'existence de liaisons hydrogène, fournissant une preuve indirecte mais convaincante du succès du processus de complexation.

IV.3.5. Calculs TD-DFT : États localement excités et transferts de charge

Dans le but d'élucider les propriétés photophysiques et les mécanismes d'excitation électronique du complexe d'inclusion ZA@ β -CD, des calculs TD-DFT ont été réalisés au niveau de calcul B3LYP-D3/6-31G(d,p). Ces simulations ont été menées en phase gazeuse et en milieu aqueux, avec les effets de solvatation pris en compte via le modèle CPCM. Les énergies d'excitation (E), longueurs d'onde associées (λ), forces d'oscillation (f) et les contributions orbitales sont détaillées dans le Tableau IV.6.

En phase gazeuse :

Le spectre d'absorption simulé du complexe révèle trois principales transitions électroniques :

- La première transition, à 204,24 nm ($E = 6,0707$ eV ; $f = 0,0486$), est dominée par un état localement excité (EL) du ZA, principalement caractérisé par une transition HOMO-1 \rightarrow LUMO (62,90 %) et une contribution à HOMO-1 \rightarrow LUMO+1 (21,80 %).
- La deuxième transition, à 193,59 nm ($E = 6,4046$ eV ; $f = 0,0438$), montre également un caractère EL, avec une prédominance de HOMO-1 \rightarrow LUMO+1 (63,01 %) et HOMO-1 \rightarrow LUMO (19,62 %).
- La troisième transition, à 169,39 nm ($E = 7,3195$ eV ; $f = 0,0186$), présente une composante de transfert de charge (TC) de la β -cyclodextrine (β -CD) vers l'acide ZA,

avec des contributions HOMO-11 \rightarrow LUMO+1 (33,57 %), HOMO-9 \rightarrow LUMO+1 (10,44 %) et un apport EL de HOMO-1 \rightarrow LUMO+3 (12,81 %).

Tableau IV. 6: Longueurs d'onde des bandes d'absorption (λ), énergies d'excitation (E), facteurs d'oscillateur (f) et contributions orbitales en solution aqueuse pour le modèle A.

λ (nm)	E (eV)	f	Contribution des orbitales mineures et majeures		Nature des états excités
<u>Phase gazeuse</u>					
204,24	6,0707	0,0486	62,90%	(HOMO-1) \rightarrow (LUMO)	EL(ZA)
			21,80%	(HOMO-1) \rightarrow (LUMO+1)	EL(ZA)
193,59	6,4046	0,0438	19,62%	(HOMO-1) \rightarrow (LUMO)	EL(ZA)
			63,01%	(HOMO-1) \rightarrow (LUMO+1)	EL(ZA)
169,39	7,3195	0,0186	33,57%	(HOMO-11) \rightarrow (LUMO+1)	TC(CD \rightarrow ZA)
			10,44%	(HOMO-9) \rightarrow (LUMO+1)	TC(CD \rightarrow ZA)
			12,81%	(HOMO-1) \rightarrow (LUMO+3)	EL(ZA)
<u>Phase aqueuse</u>					
204,23	6,0708	0,0323	33,93%	(HOMO-1) \rightarrow (LUMO)	TC(CD \rightarrow ZA)
			58,84%	(HOMO) \rightarrow (LUMO)	EL(ZA)
203,99	6,0781	0,0378	60,40%	(HOMO-1) \rightarrow (LUMO)	TC(CD \rightarrow ZA)
			17,17%	(HOMO) \rightarrow (LUMO+1)	EL(ZA)
193,86	6,3955	0,0659	19,33%	(HOMO) \rightarrow (LUMO)	EL(ZA)
			63,54%	(HOMO) \rightarrow (LUMO+1)	EL(ZA)

TC Transfert de charge, EL Excitation locale

En solution aqueuse :

Le profil des excitations montre des évolutions notables en présence du solvant, avec une augmentation de la composante TC :

- La transition la plus intense, à 204,23 nm ($E = 6,0708$ eV ; $f = 0,0323$), présente une excitation mixte EL/TC, où 58,84 % de l'excitation provient de HOMO \rightarrow LUMO (EL sur ZA) et 33,93 % de HOMO-1 \rightarrow LUMO (TC).
- Une transition voisine à 203,99 nm ($E = 6,0781$ eV ; $f = 0,0378$) est dominée par HOMO-1 \rightarrow LUMO (60,40 %), caractérisant un transfert de charge de β -CD vers ZA, et 17,17 % de contribution HOMO \rightarrow LUMO+1 (EL).
- Une troisième transition à 193,86 nm ($E = 6,3955$ eV ; $f = 0,0659$) présente un caractère local avec des contributions de HOMO \rightarrow LUMO+1 (63,54 %) et HOMO \rightarrow LUMO (19,33 %).

Ces observations révèlent un rôle déterminant du milieu solvants dans la modulation des propriétés électroniques du complexe. En phase gazeuse, les transitions sont principalement locales, tandis qu'en solution aqueuse, la composante TC devient significative, suggérant une interaction électronique renforcée entre l'hôte (β -CD) et l'invité (ZA). Cette interaction favorise la délocalisation des orbitales moléculaires, surtout dans un environnement polaire, ce qui contribue à renforcer la stabilité du complexe supramoléculaire et met en évidence son potentiel pour des applications photo-induites, notamment pour le transport ciblé de principes actifs.

Les résultats des calculs TD-DFT [25] (illustrés dans la Figure IV.7) confirment que le complexe ZA@ β -CD est un système supramoléculaire stable et photoactif, capable de transfert électronique intra-complexe, ce qui le rend prometteur pour des applications en photochimie.

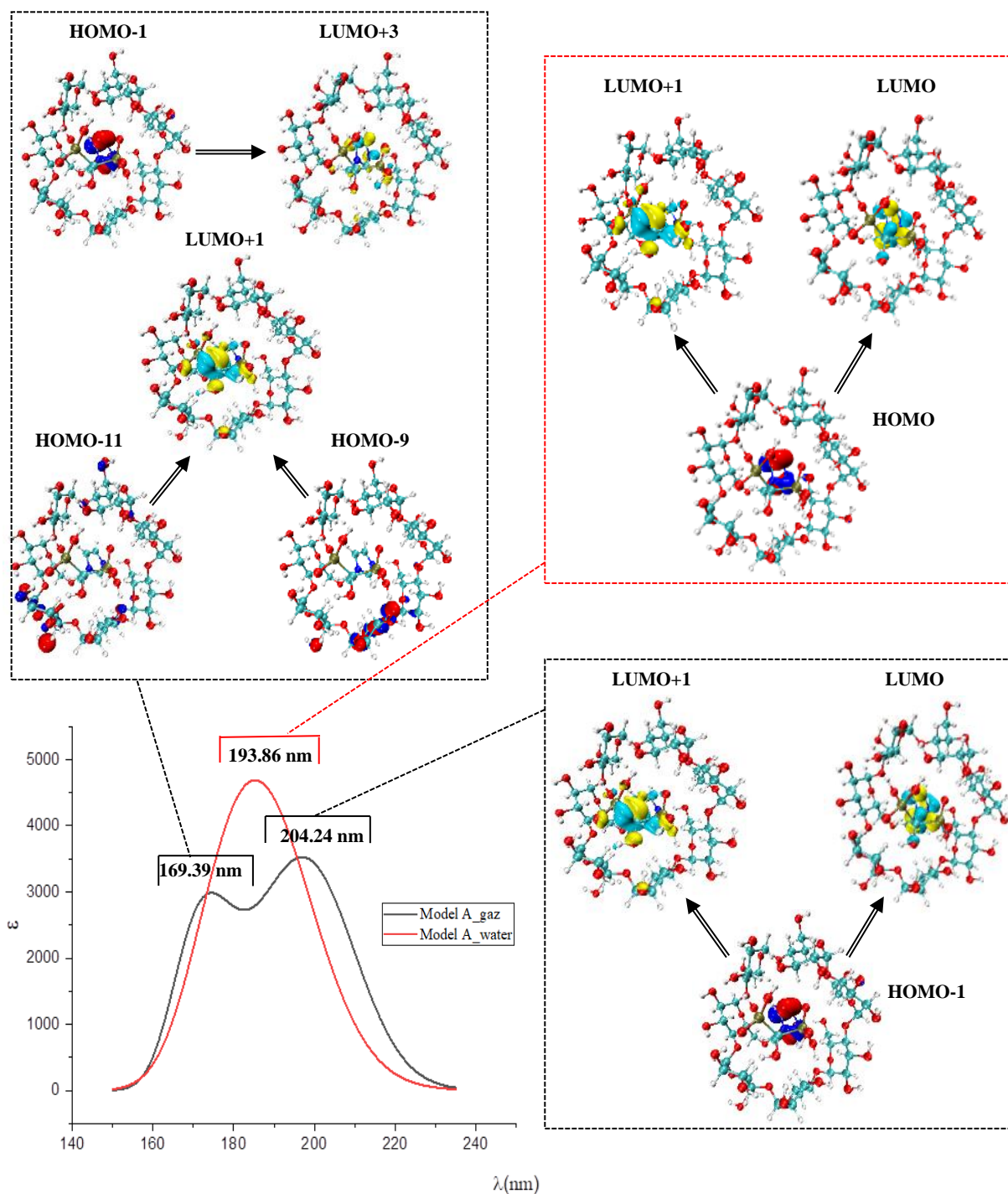


Figure IV. 7: Spectres d'absorption électronique simulés des complexes d'inclusion obtenus par la méthode TD-DFT au niveau B3LYP-D3/6-31G(d,p), accompagnés des représentations tridimensionnelles des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) en solution aqueus

IV.3.6. Simulations de Docking par la Méthode de Monte Carlo

Les simulations de docking MC ont été menées afin d'examiner le mécanisme d'insertion du ZA dans la cavité de la β -CD. Ces simulations ont permis de cartographier l'espace conformationnel du complexe et d'obtenir des grandeurs thermodynamiques représentant le comportement du système supramoléculaire [26-28].

Les configurations ont été générées à l'aide du champ de force Amber 99, qui a permis une modélisation précise des macromolécules comme la β -CD. Le protocole de simulation a été structuré en trois phases distinctes, chacune fournissant des informations clés sur l'évolution de l'énergie du système :

- Phase I (essais 1 à 35 000) : Une réduction rapide de l'énergie potentielle a été observée, suggérant que la molécule de ZA se rapproche progressivement de la cavité de la β -CD.
- Phase II (essais 35 000 à 100 000) : Un plateau énergétique a été atteint, où les valeurs minimales d'énergie potentielle et de complexation ont indiqué que la molécule invitée pénétrait plus profondément dans la cavité de l'hôte, atteignant ainsi une conformation thermodynamiquement stable.
- Phase III (au-delà de l'essai 100 000) : L'énergie potentielle s'est stabilisée, indiquant un état d'équilibre et une formation de complexe stable.

L'analyse des résultats énergétiques obtenus pour les configurations en phase gazeuse est résumée dans le Tableau IV.7. Les profils d'énergie potentielle pour l'insertion de ZA dans β -CD, selon les modèles A et B, sont illustrés dans la Figure IV.8. Les énergies calculées sont représentées par la courbe noire, tandis que l'interpolation des données est montrée par la courbe rouge.

L'examen des énergies moyennes montre que le Modèle A présente des valeurs d'énergie plus faibles que le Modèle B pour l'énergie potentielle, l'énergie de liaison et l'énergie d'interaction. Les écarts d'énergie entre les deux modèles sont respectivement de 13,51 kcal/mol pour l'énergie potentielle, 3,26 kcal/mol pour l'énergie de liaison et 3,62 kcal/mol pour l'énergie d'interaction, en faveur du Modèle A.

Une autre observation importante concerne l'énergie de déformation de la molécule hôte (β -CD). En effet, l'énergie de déformation de la β -CD est systématiquement plus élevée que celle de la molécule invitée (ZA), et ce, indépendamment du modèle utilisé. Ce résultat met en

lumière le rôle de la flexibilité conformationnelle de la β -CD, indispensable pour l'adaptation structurale nécessaire à la formation d'un complexe stable.

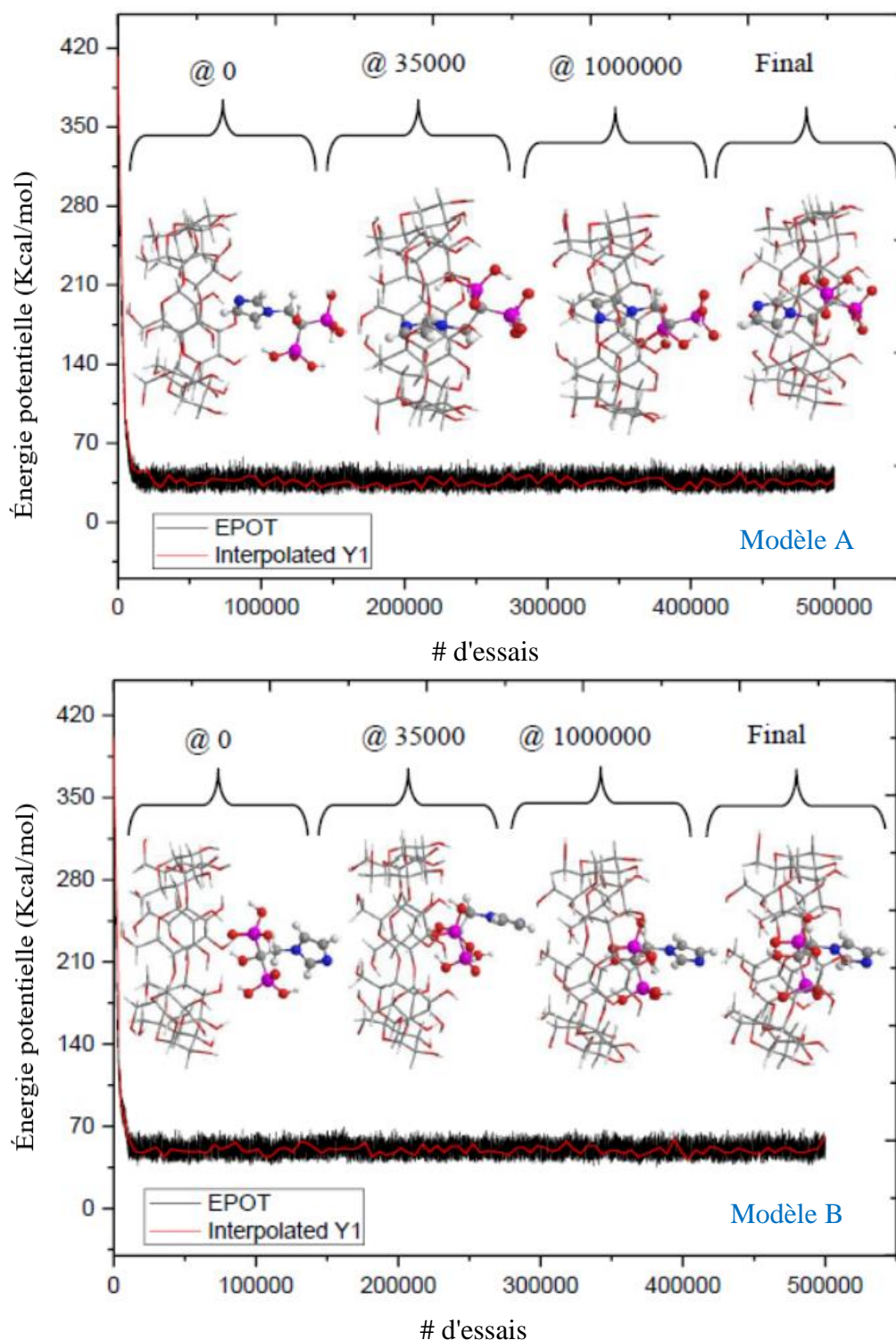


Figure IV. 8: Courbes d'énergie potentielle calculées lors des simulations Monte Carlo de docking de ZA dans la β -CD, en phase gazeuse, pour les modèles A et B. Courbe d'énergie potentielle (noir) et valeurs interpolées (rouge).

Tableau IV. 7: Paramètres énergétiques calculés à partir de la simulation de docking Monte Carlo du complexe ZA@ β -CD en phase gazeuse.

	$\langle E_p \rangle^a$	ΔE_C	E_{int}	$E_{def}(ZA)$	$E_{def}(\beta\text{-CD})$
Modèle A	36.35	- 29.91	- 33.15	0.55	0.89
Modèle B	49.86	- 26.65	- 29.53	0.41	0.64
ΔE^b	13.51	3.26	3.62	-0.14	-0.25

III.4. Conclusions

Ce chapitre a exploré en profondeur l'encapsulation de l'acide ZA dans la β -CD à l'aide de méthodes de chimie computationnelle avancées, principalement la théorie DFT, et ce, afin de compléter les données expérimentales déjà obtenues. L'objectif principal était de comprendre les mécanismes de formation du complexe d'inclusion ZA@ β -CD et d'explorer les interactions non covalentes qui stabilisent ce complexe, en vue d'améliorer la biodisponibilité du ZA tout en minimisant les effets secondaires de son administration.

Les résultats ont montré que l'inclusion du ZA dans la β -CD est thermodynamiquement favorable, les deux configurations étudiées (modèles A et B) présentant des énergies de liaison négatives et une stabilité accrue par rapport à l'état libre. En effet, les calculs ont révélé que le modèle A, où le groupe imidazole du ZA pénètre la cavité de la β -CD, est légèrement plus stable que le modèle B, où se sont les groupes phosphonates du ZA qui interagissent avec l'hôte. Ces résultats ont été confirmés par des calculs supplémentaires utilisant la méthode DFT, qui ont permis de déterminer la géométrie la plus stable des complexes et de comparer les interactions non covalentes dans les environnements gazeux et aqueux.

En outre, l'étude des orbitales moléculaires frontières a permis de mettre en évidence les différences électroniques entre les deux modèles, suggérant une réactivité plus élevée et une meilleure stabilité électronique pour le modèle A. Les calculs des déplacements chimiques en RMN ont également permis de valider la formation du complexe, avec des changements significatifs dans les résonances des protons de l'acide ZA et de la β -CD, indiquant une interaction forte entre les deux molécules dans le complexe.

Les analyses des interactions non covalentes, réalisées à l'aide des approches NBO, QTAIM et NCI-RDG, ont mis en lumière l'importance des liaisons hydrogène et des interactions de van der Waals dans la stabilisation du complexe ZA@ β -CD. Ces interactions se sont révélées plus fortes en solution aqueuse, où l'effet de solvatation a joué un rôle clé dans le renforcement des liaisons. De plus, l'application des calculs TD-DFT a montré que les propriétés photophysiques du complexe, telles que les transitions électroniques et le transfert de charge, sont sensibles à l'environnement, avec une modulation notable de la composante de transfert de charge en solution aqueuse par rapport à la phase gazeuse.

Enfin, les simulations de docking MC ont permis d'explorer les mécanismes d'insertion du ZA dans la cavité de la β -CD, mettant en évidence la flexibilité de cette dernière pour former un complexe stable. Ces simulations ont également révélé que l'énergie de déformation de la β -CD est plus élevée que celle du ZA, soulignant l'importance de l'adaptation conformationnelle de la β -CD pour optimiser l'interaction hôte-invité.

Dans l'ensemble, ce chapitre a fourni une compréhension approfondie des interactions moléculaires impliquées dans la formation du complexe ZA@ β -CD, offrant des perspectives intéressantes pour améliorer les formulations pharmaceutiques de l'acide ZA et d'autres médicaments similaires. Les résultats obtenus ouvrent la voie à des études supplémentaires sur les applications cliniques potentielles de ces complexes d'inclusion, notamment dans le domaine de la médecine ciblée et de la délivrance contrôlée de médicaments.

Références bibliographiques

- [1] Biernacka, J., et al. (2013). Mass spectrometry and molecular modeling studies on the inclusion complexes between alendronate and β -cyclodextrin.
- [2] Jeyaruban, A., & Hall, B. (2022). Severe and prolonged hypocalcaemia post zoledronic acid infusion in a patient with sleeve gastrectomy.
- [3] Sifaoui, H., et al. (2016). Formation of β -cyclodextrin complexes in an anhydrous environment.
- [4] Koivisto, K. (2021). Zoledronic acid for chronic low back pain associated with Modic changes.
- [5] Dikmen, G. (2022). Host–guest interaction of anti-carcinogenic drug zoledronic acid with β -cyclodextrin in solid and solution forms. *Journal of Molecular Structure*, 1261, 132897. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132897>
- [6] Kadri, R., Djellala, I., Bouhadiba, A., Nouar, L., Madi, F., Guendouzi, A., ... & Oumeddour, R. (2022). Molecular modeling study of structures, Hirschfeld surface, NBO, AIM, RDG, IGM and ^1H NMR of thymoquinone/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex from QM calculations. *Journal of Molecular Structure*, 1249, 131565.
- [7] Benmerabet, A., Bouhadiba, A., Belhocine, Y., Rahali, S., Sbei, N., Seydou, M., ... & Assaba, I. M. (2023). DFT investigation on the complexation of β -cyclodextrin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin as recognition hosts with trichloroethylene. *Atoms*, 11, 153.
- [8] Belhocine, Y., Rahali, S., Allal, H., Assaba, I. M., Ghoniem, M. G., & Ali, F. A. M. (2021). A dispersion-corrected DFT investigation of the inclusion complexation of dexamethasone with β -cyclodextrin and molecular docking study of its potential activity against COVID-19. *Molecules*, 26, 7622.
- [9] MOPAC, James JP, Stewart (2016) Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA <http://OpenMOPAC.net>
- [10] Kadri R, Djellala I, Bouhadiba A, Nouar L, Madi F, Guendouzi A, Gassoumi B, Lafifi I, Houari B, Oumeddour R (2022) Molecular modeling study of structures, Hirschfield surface, NBO, AIM, RDG, IGM and ^1H NMR of thymoquinone/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex from QM calculations. *J Mol Struct* 1249:131565.
- [11] Messiad FA, Ammouchi N, Belhocine Y, Alhussain H, Ghoniem MG, Ben Said R, Ali FAM, Rahali S (2022) In Search of Preferential Macrocyclic Hosts for Sulfur Mustard

- Sensing and Recognition: A Computational Investigation through the New Composite Method r2SCAN-3c of the Key Factors Influencing the Host-Guest Interactions. *Nanomaterials* 12:2517.
- [12] Benmerabet A, Bouhadiba A, Belhocine Y, Rahali S, Sbei N, Seydou M, Boucheriha I, Omeiri I, Assaba IM (2023) DFT investigation on the complexation of β -cyclodextrin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin as recognition hosts with trichloroethylene. *Atoms* 11:153.
- [13] Belhocine Y, Rahali S, Allal H, Assaba IM, Ghoniem MG, Ali FAM (2021) A dispersion corrected DFT investigation of the inclusion complexation of dexamethasone with β -cyclodextrin and molecular docking study of its potential activity against COVID-19. *Molecules* 26:7622.
- [14] Kabouche Z, Belhocine Y, Benlecheb T, Assaba IM, Litim A, Lalalou R, Mechhoud A (2023) A DFT-D4 investigation of the complexation phenomenon between pentachlorophenol and β -cyclodextrin. *Chim Techno Acta* 10:202310209.
- [15] Litim A, Belhocine Y, Benlecheb T, Ghoniem MG, Kabouche Z, Ali FAM, Abdulkhair BY, Seydou M, Rahali S (2021) DFT-D4 Insight into the Inclusion of Amphetamine and Methamphetamine in Cucurbit[7]uril: Energetic, Structural and Biosensing Properties. *Molecules* 26:7479.
- [16] Helgaker T, Jaszunski M, Ruud K (1999) Ab Initio Methods for the Calculation of NMR Shielding and Indirect Spin-Spin Coupling Constants. *Chem Rev* 99:293–352.
- [17] Barone V, Cossi M (1998) Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. *J Phys Chem A* 102:1995–2001.
- [18] Weinhold F, Landis Clark R (2012) *Discovering chemistry with natural bond orbitals*. Wiley, Chichester.
- [19] Leherste L, Latour T, Vercauteren DP (1995) Topological analysis of electron density maps for chiral cyclodextrin-guest complexes: a steric interaction evaluation. *Supramol Sci* 2:209–217.
- [20] Matta CF, Boyd RJ (2007) *The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design*. Wiley, Weinheim (2007)
- [21] Kumar PSV, Vendra VR, Subramanian V (2016) Bader's theory of atoms in molecules (AIM) and its Applications to chemical bonding. *J Chem Sci* 10:1527–1536.
- [22] Kumar P, Bhardwaj VK, Purohit R (2024) Unveiling the Intricate Supramolecular Chemistry of γ -Cyclodextrin-Epigallocatechin Gallate Inclusion Complexes. *Ind Eng Chem Res* 63:2544–2554.

- [23] Yang YZ, Liu XF, Zhang RB, Pang SP (2017) Joint experimental and theoretical studies of the surprising stability of the aryl pentazole upon noncovalent binding to β -cyclodextrin. *Phys Chem Chem Phys* 19:31236–31244.
- [24] Lefebvre C, Rubez G, Khartabil HR, Boisson JC, Contreras-García J, Hénon E (2017) Accurately extracting non-covalent interaction energies from wave function calculations. *J Comput Chem* 38:419–429.
- [25] Chen F, Wang Y, Xie X, Chen M, Li W (2014) TDDFT study of UV–vis spectra of permethrin, cypermethrin and their beta-cyclodextrin inclusion complexes: A comparison of dispersion correction DFT (DFT-D3) and DFT. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 128:461–467.
- [26] Weiner SJ, Kollman PA, Singh UC, Case DA, Ghio C, Alagona G, Profeta S, Weiner P (1984) A New Force Field for Molecular Mechanical Simulation of Nucleic Acids and Proteins. *J Am Chem Soc* 106:765–784.
- [27] Weiner SJ, Kollman PA, Nguyen DT, Case DA (1986) An all atom force field for simulations of proteins and nucleic acids. *J Comput Chem* 7:230–252.
- [28] Pearlman DA, Case DA, Caldwell JW, Ross WS, Cheatham III TE, DeBolt S, Ferguson D, Seibel G, Kollman P (1995) AMBER, a package of computer programs for applying molecular mechanics, normal mode analysis, molecular dynamics and free energy calculations to simulate the structural and energetic properties of molecules. *Comput Phys Commun* 91:1-41.

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans cette étude, nous avons exploré le potentiel des CDs, notamment l' α -CD et la β -CD, pour leur capacité à encapsuler des molécules telles que le 24HPABA et Le ZA. L'objectif principal était d'améliorer la solubilité, la stabilité et la biodisponibilité de ces molécules par l'étude des interactions non covalentes et des mécanismes moléculaires qui régissent la formation de ces complexes d'inclusion. Pour ce faire, nous avons utilisé des techniques avancées telles que la théorie DFT et d'autres approches computationnelles de pointe.

À travers l'application de simulations de MC, de calculs DFT et d'analyses de densité électronique, nous avons montré que la formation des complexes entre les CDs et les molécules invitée est favorisée par des interactions telles que les liaisons hydrogène, les forces van der Waals et les effets de répulsion stérique. Ces interactions ont joué un rôle clé dans la stabilité des complexes, permettant ainsi une meilleure solubilisation des molécules hydrophobes tout en offrant une protection contre les effets secondaires indésirables.

Les résultats obtenus ont permis de démontrer que le modèle 'B' pour l'inclusion du 24HPABA dans l' α -CD présente une plus grande stabilité énergétique comparée à d'autres configurations. De plus, la flexibilité conformationnelle de la β -CD s'est avérée essentielle pour optimiser l'inclusion d'autres molécules, comme l'acide ZA. Les analyses spectroscopiques ont également révélé des modifications notables dans les propriétés électroniques et photophysiques des complexes, ce qui ouvre la voie à des applications dans le développement de nouvelles formulations pharmaceutiques.

En conclusion, cette étude souligne l'importance de la modélisation moléculaire avancée, en complément des données expérimentales, comme méthode efficace pour optimiser les systèmes de délivrance de médicaments. Elle permet également une meilleure compréhension des interactions entre les CDs et leurs molécules invitées. Les résultats obtenus ouvrent des perspectives prometteuses pour des applications futures en médecine ciblée, dans le cadre de la délivrance contrôlée de médicaments, ainsi que pour le développement de systèmes pharmaceutiques intelligents.

Annexe



Structural and Energetic Characterization of 2-(4-Hydroxyphenylazo) Benzoic Acid/ α -Cyclodextrin Complex: A Theoretical Approach

Wahiba Bouneb^{1,2} · Abdelaziz Bouhadiba¹ · Noura Naili^{3,4} · Amina Benaissa⁵ · Mohamed Rahim¹ · Youghourta Belhocine¹ · Fatiha Madi⁶ · Leila Nouar⁶

Received: 17 October 2024 / Accepted: 13 March 2025
© The Tunisian Chemical Society and Springer Nature Switzerland AG 2025

Abstract

The current study investigates the encapsulation process of 2-(4-Hydroxyphenylazo) benzoic acid (24HPABA) within α -cyclodextrin (α -CD). We calculated the structure, stabilization energies, thermodynamic parameters, and geometrical properties in both vacuum and aqueous phases using the PM6-D3H4 and DFT-D3 methods with the B3LYP functional and the 6-31G(d,p) basis set. Two modes of complexation were considered to analyze these complexes. The results indicate that the formed complexes are energetically favorable in both phases. Model B, where 24HPABA is inserted through its hydroxy group into the wider side of the α -CD cavity, is more favorable than Model A, where 24HPABA is inserted through its carboxy group. This study also discusses and analyzes the TD-DFT calculations of visible spectra. Furthermore, NBO and QTAIM analyses were conducted to provide insights into the nature of the intermolecular interactions between 24HPABA and α -CD. The results reveal the establishment of van der Waals interactions and hydrogen bonding, which contribute to the stability of the complexation process. Additionally, NCI-RDG and IGM analyses were carried out to explore van der Waals interactions, hydrogen bonds, and steric repulsion. Finally, the chemical shifts of the ¹H nuclear magnetic resonance (NMR) spectra of the complexes were analyzed using the Gauge-Including Atomic Orbital (GIAO) method. The theoretical results were subsequently compared with experimental data for validation.

Keywords 24HPABA · α -cyclodextrin · PM6-D3H4 · DFT-D3 · TD-DFT · Intermolecular interactions

✉ Youghourta Belhocine
jugurtha1977@gmail.com; y.belhocine@univ-skikda.dz

¹ Laboratory of Catalysis, Bioprocess and Environment, Department of Process Engineering, Faculty of Technology, University of 20 August 1955, 21000 Skikda, Algeria

² LRPCSI-Laboratoire de Recherche Sur La Physico-Chimie Des Surfaces Et Interfaces, University of 20 August 1955, 21000 Skikda, Algeria

³ Unité de Recherche de Chimie de L'Environnement Et Moléculaire Structurale (CHEMS), University Constantine (Mentouri), 25000 Constantine, Algeria

⁴ Department of Chemistry, Faculty of Science, 20 Août 1955 University, P.O. Box 26, 21000 Skikda, Algeria

⁵ Laboratory of Génie Chimique Et Environnement de Skikda (LGCES), Department of Process Engineering, Faculty of Technology, 20 Août 1955 University, P.O. Box 26, 21000 Skikda, Algeria

⁶ Department of Material Sciences, Faculty of Mathematical, Informatics and Material Sciences, Laboratory of Computational Chemistry and Nanostructures, University of 8 Mai, Guelma, Algeria

1 Introduction

Host–guest inclusion complexes have attracted great attention in various scientific and technological fields [1–4]. Naturally occurring cyclodextrins (CDs) possess the ability to encapsulate organic, inorganic, and biological molecules within their cavities forming stable host–guest inclusion complexes, provided that the guest molecules have suitable polarity and dimensions [5].

CDs are cyclic oligomers derived from the enzymatic degradation of starch, a vital polysaccharide in nature. CDs belong to a family of cyclic oligosaccharides, comprising six or more D-glucopyranoside units linked by α (1–4) glycosidic bonds. The native CDs are classified as α -, β -, and γ -CDs, corresponding to six, seven, and eight glucose units, respectively. The diameters of α -CD, β -CD, and γ -CD are approximately 4.7 Å and 5.3 Å, 6.0 Å and 6.5 Å, and 7.5 Å and 8.3 Å for their top and bottom forms, respectively. CDs are hollow, truncated cone-shaped molecules with a hydrophilic exterior and a lipophilic interior cavity, allowing them

to selectively form inclusion complexes with various guest molecules [6]. Due to their low toxicity, CDs can reduce or eliminate the side effects of drugs while enhancing the solubility of water-insoluble compounds. Consequently, extensive research has focused on the molecular encapsulation of drugs into CDs to improve their pharmaceutical properties, including stability and bioavailability [7–9].

A comprehensive study investigated the encapsulation of benzoic acid (BA) in native and modified CDs, specifically β -CD and hydroxypropyl- β -CD (HP- β -CD). Hydroxypropyl groups were found to prevent the BA inclusion in α -CD [10]. In the aqueous phase, the thermodynamic properties of the complexes formed between β -cyclodextrin, benzoic acid, and sodium benzoate were evaluated [11]. The β -CD-BA inclusion complex was characterized using crystallography [12], while NMR spectroscopy was employed to explore the interactions within the complex [13].

2-(4-Hydroxyphenylazo) benzoic acid is an organic compound that belongs to the class of phenolic azo dyes. This reddish-brown solid matter is commonly used in chemistry and has various applications. It is employed to measure protein concentration and to study protein–ligand interactions [14–20]. The inclusion of the benzoic acid derivative 24HPABA in the α -CD cavity was successfully achieved by G-Dikmen. The inclusion complex was confirmed and characterized using various analytical techniques; however, the geometry of the 24HPABA@ α -CD complex was not determined [21] (Fig. 1).

To study the host–guest systems, a powerful theoretical approach was employed, based on quantum chemical theories, including semi-empirical methods and density functional theory with dispersion corrections. One advantage of these theories is their ability to provide a more accurate description of non-covalent interactions. Additionally, their precision allows for a reasonable interpretation of the results obtained [22–25].

To investigate the stability of the inclusion complex 24HPABA@ α -CD, we utilized PM6-D3H4 and B3LYP-D3/6-31G(d,p) methods in both gas and aqueous phases,

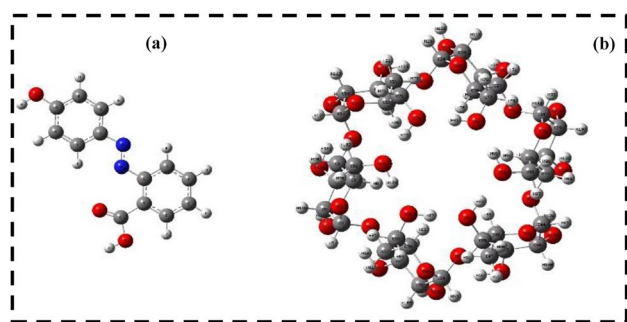


Fig. 1 Geometrical structures of 24HPABA (a) and α -CD (b) optimized by the B3LYP-D3/6-31G(d,p) method

focusing on energies, geometric structures, and chemical reactivity. Furthermore, NBO, QTAIM, NCI, and IGM analyses were conducted to understand the nature and types of intermolecular interactions stabilizing the system.

2 Computational Details

Quantum chemical calculations for this study were conducted using the Gaussian 09W program package [26]. For visualization, GaussView 6 was utilized [27]. The initial structure of 24HPABA was constructed using the Hyperchem 7.5 molecular modeling package [28], while the starting geometry of α -CD was obtained from ChemOffice 3D Ultra (version 10, Cambridge Software) [29]. The PM6-D3H4 semi-empirical method, implemented in MOPAC2016, was used to optimize the structures of 24HPABA, α -CD, and the initially formed complexes [30].

In order to identify the lowest energy configuration of the 24HPABA@ α -CD inclusion complex, the method of Liu *et al.* was utilised [31]. The α -CD glycosidic oxygen atoms were positioned on the (XY) plane. Their center is the origin of the coordination system. The secondary hydroxyl group of the α -CD was positioned in the positive direction of the Z-axis. Then, the guest molecule was firstly positioned along the Z-axis. The 24HPABA guest molecule could be inserted inside the α -CD cavity thus assuming two different models. In the first model 'A' the 24HPABA carboxy group is inserted through the wide side of α -CD cavity. In contrast, in the second model 'B' the 24HPABA hydroxy group is inserted through the same wide side of α -CD cavity (Fig. 2). The guest molecule was then positioned within the α -CD cavity along the Z-axis, ranging from -8 to 8 Å in 1 Å increments. The structures obtained at each step were optimized using the semi-empirical PM6-D3H4 method without imposing symmetrical restrictions, allowing for the identification of the most stable geometry through this process.

The complexation energy was evaluated using the following Eq. (1):

$$E_{\text{Complexation}} = E_{24\text{HPABA}@\alpha\text{-CD}} - (E_{\text{free}24\text{HPABA}} + E_{\text{free}\alpha\text{-CD}}) \quad (1)$$

The terms $E_{24\text{HPABA}@\alpha\text{-CD}}$, $E_{\text{free}\alpha\text{-CD}}$, and $E_{\text{free}24\text{HPABA}}$ represent the formed complex total energy, the free optimized α -cyclodextrin energy, and the free optimized guest (24HPABA) energy.

Subsequently, to achieve more accurate results at a higher theoretical level, the most stable complexes, along with the free guest 24HPABA and the free host α -CD, were re-optimized with dispersion corrections within the framework of density functional theory (DFT) [32–37]. The B3LYP-D3 method, which combines Beck's three-parameter exchange functional [38] with Lee *et al.*'s

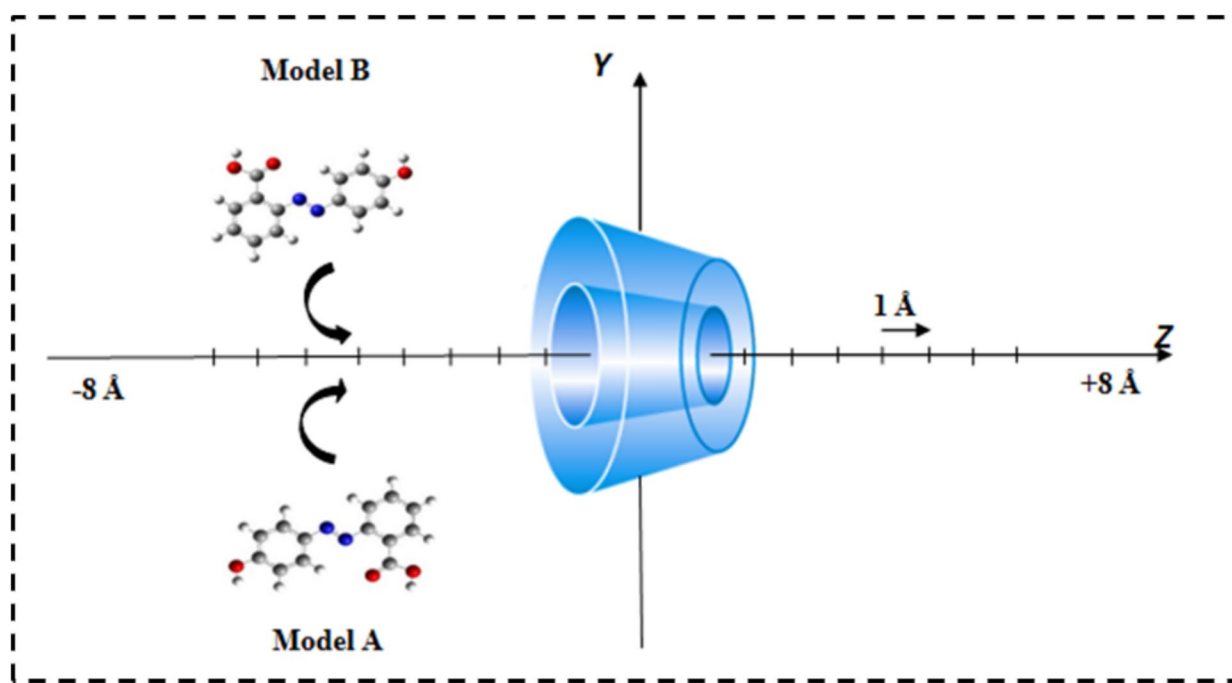


Fig. 2 Schematic illustration of the coordinate systems used to define the complexation process of 24HPABA into α -CD for the two proposed models 'A' and 'B'

correlation functional [39], was applied using the valence double-zeta polarized 6–31G(d,p) basis set in both gas and aqueous phases [40]. B3LYP-D3 is widely recognized as a highly efficient hybrid functional in quantum chemistry calculations, known for its accurate description of non-covalent interactions and thermodynamic properties [41]. Additionally, the implicit water solvation effect on complex formation was considered using the conductor polarizable continuum model (CPCM) [42].

Moreover, harmonic frequencies at the optimized geometries of the 24HPABA, α -CD, and 24HPABA@ α -CD complexes were calculated using the same theoretical framework. The data obtained from these calculations serve as a basis for evaluating thermodynamic properties. In addition, the computed energies of the highest occupied molecular orbital (EHOMO) and the lowest unoccupied molecular orbital (ELUMO) are employed to derive key quantum chemical parameters, including the energy gap ($\Delta E_{\text{EHOMO-LUMO}}$), dipole moments (μ), hardness (η), and electrophilicity (ω) [32].

To gain deeper insights into the nature and types of intermolecular interactions between α -CD and 24HPABA in their most favorable orientation, a range of theoretical tools was employed. These included the Independent Gradient Method (IGM) [43, 44], Natural Bond Orbital Analysis (NBO) [45, 46], Non-covalent Interaction and Reduced Density Gradient (NCI-RDG) [47, 48], and the Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM) [49].

Finally, proton chemical shifts for ^1H NMR were calculated using the Gauge-Including Atomic Orbital (GIAO) method [50], and these findings were compared to experimental results. The Multiwfn program [51, 52] was utilized for the NCI-RDG, IGM, and AIM analyses, while the VMD program [53] was employed for visualizing the results.

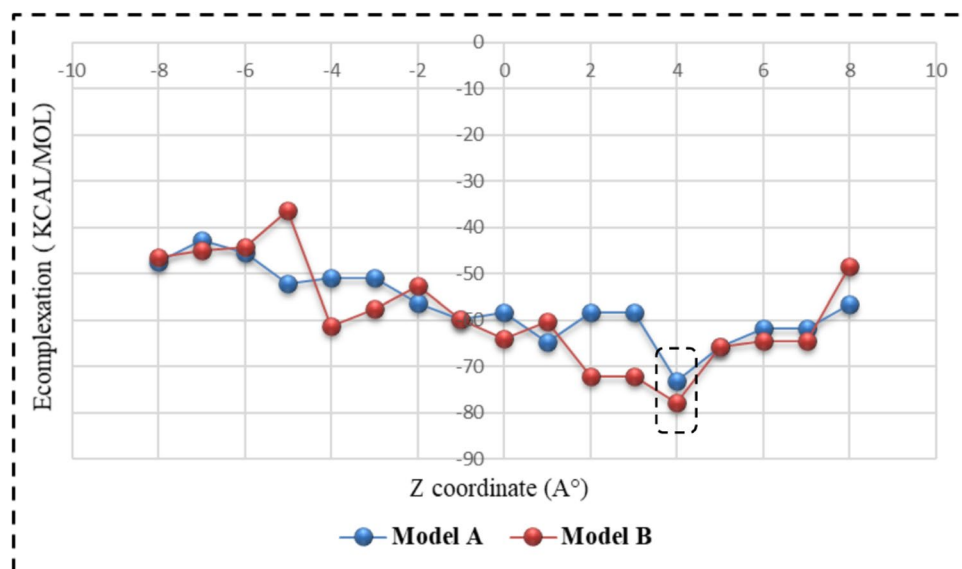
3 Results and Discussions

3.1 Complex Formation: Energies and Structures

The first stage of this study focuses on localizing the global minimum along the z-axis for both models through PM6-D3H4 semi-empirical calculations. The resulting minima will be employed in the subsequent DFT calculations.

The graphical representation of the 24HPABA@ α -CD complexation energy in vacuum for both models versus the z-coordinate, obtained using the semi-empirical PM6-D3H4 method, is illustrated in Fig. 3. It was noted that all computed binding energy values are negative within the range of -8 to $+8$ Å for both models, indicating that the encapsulation of 24HPABA in α -CD is thermodynamically favorable. For both models, the most stable configurations, based on the lowest complexation energies, were found at $Z=4$ Å, yielding binding energies of -73.21 kcal/mol and -77.74 kcal/mol, respectively. This results in an energy difference of 4.52 kcal/mol in favor of model 'B', suggesting

Fig. 3 Complexation energy of 24HPABA@ α -CD complex in vacuum calculated for both models 'A' and 'B' versus Z coordinate using semi-empirical PM6-D3H4 method



that model 'B' is the most stable complex due to its highest negative binding energy.

The complexation energies calculated for the most stable geometries of models 'A' and 'B' using the B3LYP-D3 functional are summarized in Table 1. The findings confirm those obtained from the PM6-D3H4 method, with model 'B' consistently yielding the strongest binding energy values. The B3LYP-D3/6-31G(d,p) method further supports the stability of model 'B'. In aqueous phase, a significant increase in energy was observed, which can be attributed to weakened intermolecular interactions between α -CD and 24HPABA due to the effects of solvation.

3.2 Thermodynamic Parameters and Frontier Molecular Orbital Energies

Statistical thermodynamic calculations of the two most optimal complexes were performed at 298.15 K and 1 atmosphere in gas and aqueous phases using harmonic frequency analysis with B3LYP-D3 functional. Frequency analyses were utilized to evaluate standard thermodynamic quantities including enthalpy changes (ΔH°), entropy contribution (ΔS°), and Gibbs free energy (ΔG°) for the binding process of 24HPABA with α -CD. The findings are presented in Table 1.

Table 1 Complexation energies, thermodynamic parameters, frontier molecular orbitals, and electronic parameters for the inclusion of 24HPABA with α -CD calculated at B3LYP-D3/6-31G (d, p)

Energetic terms	In vacuum/water			
	24HPABA	α -CD	Model A	Model B
E (Hartree)	-836.62/-836.64	-3664.92/-3664.96	-4501.61/-4501.65	-4501.63/-4501.67
ΔE (kcal/mol)			-38.80/-32.37	-53.17/-42.31
H° (Hartree)	-836.40/-836.41	-3663.81/-3663.85	-4500.26/-4500.31	-4500.29/-4500.33
ΔH° (Kcal/mol)			-34.79/-27.81	-49.32/-38.28
S° (Cal/mol.K)	115.62/116.48	318.73/320.63	387.26/390.96	380.55/385.58
ΔS° (Cal/mol.K)			-47.09/-46.15	-53.81/-51.54
G° (Hartree)	-836.45/-836.47	-3663.96/-3664.01	-4500.45/-4500.50	-4500.47/-4500.51
ΔG° (Kcal/mol)			-20.75/-14.05	-33.28/-22.92
E_{HOMO} (eV)	-5.85/-6.01	-6.42/-6.85	-6.17/-6.15	-6.07/-6.19
E_{LUMO} (eV)	-2.28/-2.51	0.50/1.30	-2.54/-2.58	-2.26/-2.42
$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV)	3.57/3.50	6.92/8.15	3.62/3.57	3.81/3.77
μ (eV)	-4.06/-4.26	-2.96/-2.77	-4.36/-4.36	-4.17/-4.30
η (eV)	1.79/1.75	3.46/4.08	1.81/1.79	1.90/1.89
ω (eV)	4.62/5.18	1.27/0.94	5.23/5.33	4.56/4.91

$$\Delta X = X_{24\text{HPABA}@ \alpha\text{-CD}} - (X_{24\text{HPABA}} + X_{\alpha\text{-CD}}); X = H^\circ; G^\circ \text{ or } S^\circ$$

The negative enthalpy changes exhibit that the two models are exothermic and 24HPABA@ α -CD complexation is enthalpically favorable.

As shown, the enthalpy of model 'B' is more negative compared to model 'A' in both phases. This is attributed to the strong interactions between 24HPABA and the α -CD cavity in the 'B' complex. Additionally, the entropy changes for both models are also negative in both phases, indicating a decrease in disorder within the molecular system. This corresponds to a reduction in the degrees of freedom for rotation and translation as free 24HPABA penetrates the α -CD cage. These findings suggest that the formation of the 24HPABA@ α -CD complex is an enthalpy-driven process. Furthermore, the negative values of Gibbs free energy for the structures indicate that the encapsulation process occurs spontaneously.

The lower ΔG° values indicate a higher degree of stabilization in model 'B'. This confirms that the 'B' complex is the most preferred conformation, consistent with the results of the complexation energy calculations.

To investigate the chemical reactivity and kinetic stability of the two complexation models, the energies of the frontier molecular orbitals, specifically the Highest Occupied Molecular Orbital (HOMO) and the Lowest Unoccupied Molecular Orbital (LUMO), were analyzed. These energies were then used to calculate the energy gap ($\Delta E = |E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}|$) and the global reactivity parameters, including chemical potential (μ), electrophilicity index (ω), and global hardness (η). The relationships are expressed by the following equations:

$$\Delta E_{|HOMO-LUMO|} = E_{HOMO} - E_{LUMO} \quad (2)$$

$$\mu = 1/2 (E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (3)$$

$$\eta = 1/2 (E_{HOMO} - E_{LUMO}) \quad (4)$$

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (5)$$

The results obtained from the B3LYP-D3/6-31G(d,p) calculations in both phases are presented in Table 1. The data clearly indicate that in the gas phase, the $\Delta E_{|HOMO-LUMO|}$ energy gap for model 'A' (3.62 eV) is lower than that for model 'B' (3.81 eV). Additionally, in aqueous phase, there is a difference of 0.2 eV in the energy gap, that also favors model 'B'. These findings further support the conclusion that model 'B' represents the most stable conformation.

All computed values of chemical potential (μ) for the 24HPABA@ α -CD complex in both phases are negative, confirming that the encapsulation of 24HPABA into the α -CD cavity is spontaneous. The formation of the inclusion

complex in both gas and aqueous phases is associated with a charge transfer from 24HPABA, which has a higher chemical potential (−4.06 and −4.26), to α -CD, which has a lower chemical potential (−2.96 and −2.77).

Moreover, the stability of the 24HPABA@ α -CD complex is linked to its chemical hardness (η), as defined by Zhou and Parr [54], which reflects the system's resistance to charge transfer. We observed that in both phases (gas and aqueous), model 'B' exhibits higher chemical hardness values (1.90 and 1.89 eV) compared to model 'A' (1.81 and 1.79 eV). This indicates that charge transfer in model 'B' is significant, suggesting that it corresponds to the most electrophilic complex. Conversely, model 'B' displays a lower positive value for the global electrophilicity index (ω), suggesting that it is the least electrophilic complex. The typical contour plots of the HOMO and LUMO orbitals for both models are shown in Fig. 4.

3.3 Absorption Spectra

Table 2 provides comprehensive insights into the excited states of 24HPABA and its complexes with α -CD in two configurations, model 'A' and model 'B'. The data include absorption wavelengths (λ in nm), excitation energies (E in eV), oscillator strengths (f), and the nature and contributions of both minor and major orbitals. The UV–vis spectra [55] depicted in Figs. 5, 6 were simulated using the TD-DFT method with the B3LYP-D3 functional and a 6-31G(d,p) basis set in water. The polarizable continuum model (PCM) [56] was employed to effectively analyze variations in electron transitions.

For 24HPABA, two significant transitions are observed: one at 384.88 nm (3.22 eV, $f=0.8279$), primarily from HOMO-1 to LUMO, featuring 99.45% local excitation (LE), and another at 328.62 nm (3.77 eV, $f=0.0003$) from HOMO to LUMO + 1, with 93.66% LE. These transitions indicate localized electronic excitations, suggesting minimal charge transfer (CT) within 24HPABA.

In Model 'A', where 24HPABA enters the α -CD cavity through the carboxyl group, three transitions are observed: one at 466.07 nm (2.66 eV, $f=0.0492$) from HOMO-1 to LUMO, featuring 75.84% charge transfer (CT) and local excitation (LE); another at 372.19 nm (3.33 eV, $f=0.7961$) from HOMO to LUMO, exhibiting 78.24% LE and 19.23% CT; and a third at 334.24 nm (3.71 eV, $f=0.0031$) from HOMO-2 to LUMO, with 79.57% CT. These transitions highlight substantial interactions between 24HPABA and α -CD, with the significant charge transfer enhancing the stability of the complex.

In model 'B', where 24HPABA enters the α -CD cavity through the hydroxyl group, three principal transitions are identified: one at 475.71 nm (2.61 eV, $f=0.0078$) from HOMO-1 to LUMO showing 89.71% LE; another at

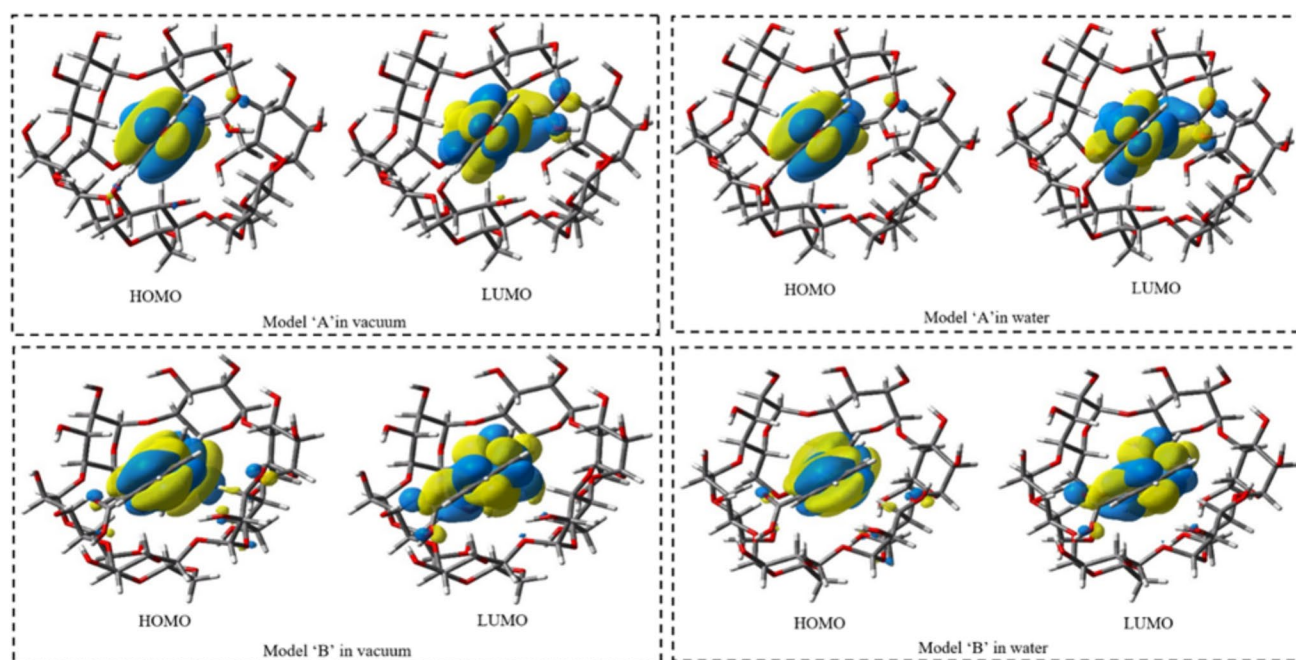


Fig. 4 Typical contour plots of frontier molecular orbitals for the two models 'A' and 'B' obtained at B3LYP-D3/6–31G(d,p) in vacuum and water (isosurface value=0.02 a.u.)

Table 2 Absorption peak (λ), the predicted energies (E), oscillators strength (f), and contribution of orbital in water for the two models 'A' and 'B'

	λ (nm)	E (eV)	f	Minor and major orbital contribution	Nature of the excited states	
24HPABA	384.88	3.22	0.8279	99,45%	(HOMO-1) \rightarrow (LUMO)	LE
	328.62	3.77	0.0003	93,66%	(HOMO) \rightarrow (LUMO+1)	LE
Model A	466.07	2.66	0.0492	75,84%	(HOMO-1) \rightarrow (LUMO)	CT(CD \rightarrow 24HPABA) + LE(24HPABA)
	372.19	3.33	0.7961	78,24%	(HOMO) \rightarrow (LUMO)	LE(24HPABA)
				19,23%	(HOMO-1) \rightarrow (LUMO)	CT(CD \rightarrow 24HPABA) + LE(24HPABA)
Model B	334.24	3.71	0.0031	79,57%	(HOMO-2) \rightarrow (LUMO)	CT(CD \rightarrow 24HPABA)
	475.71	2.61	0.0078	89,71%	(HOMO-1) \rightarrow LUMO)	LE(24HPABA)
	365.50	3.39	0.6265	91,89%	(HOMO) \rightarrow (LUMO)	LE(24HPABA)
	313.75	3.95	0.0044	91,54%	(HOMO-2) \rightarrow (LUMO)	CT(CD \rightarrow 24HPABA)

CT charge transfer, LE local excited

365.50 nm (3.39 eV, $f=0.6265$) from HOMO to LUMO with 91.89% LE, and a third at 313.75 nm (3.95 eV, $f=0.0044$) from HOMO-2 to LUMO, which features 91.54% CT. These interactions primarily reflect local excitations with minimal CT, suggesting weaker, more stable non-covalent interactions such as van der Waals forces and hydrogen bonds.

Key observations indicate that Model 'B' exhibits the longest wavelength (475.71 nm) and the lowest excitation energy (2.61 eV), suggesting that it has more stable excited states compared to Model 'A'. Additionally, the lower oscillator

strengths in Model 'B' reflect less intense transitions, which correspond to more stable interactions. The analysis confirms that the interactions in Model 'B' are primarily stabilized by van der Waals forces and hydrogen bonds, consistent with its enhanced energetic stability. This in-depth understanding of the electronic transitions and characteristics is essential for applications in drug development and supramolecular chemistry, where the stability and nature of host–guest interactions play a crucial role in designing effective and functional complexes.

Fig. 5 3D plots of the HOMO and LUMO orbitals calculated from TD-DFT/B3LYP-D3/6-31G(d,p) analysis in water (isosurface value=0.02 a.u.)

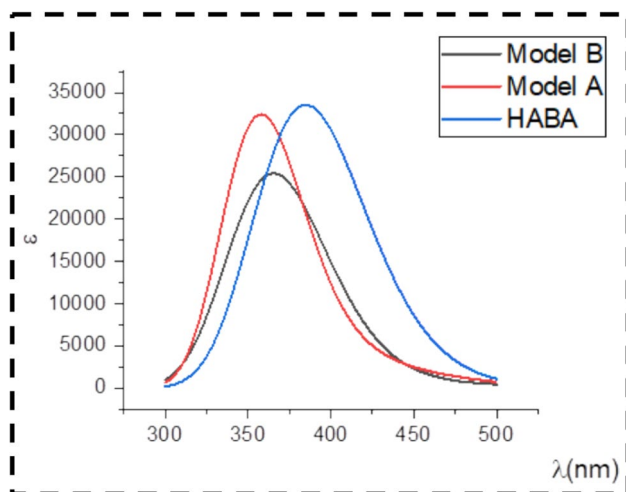
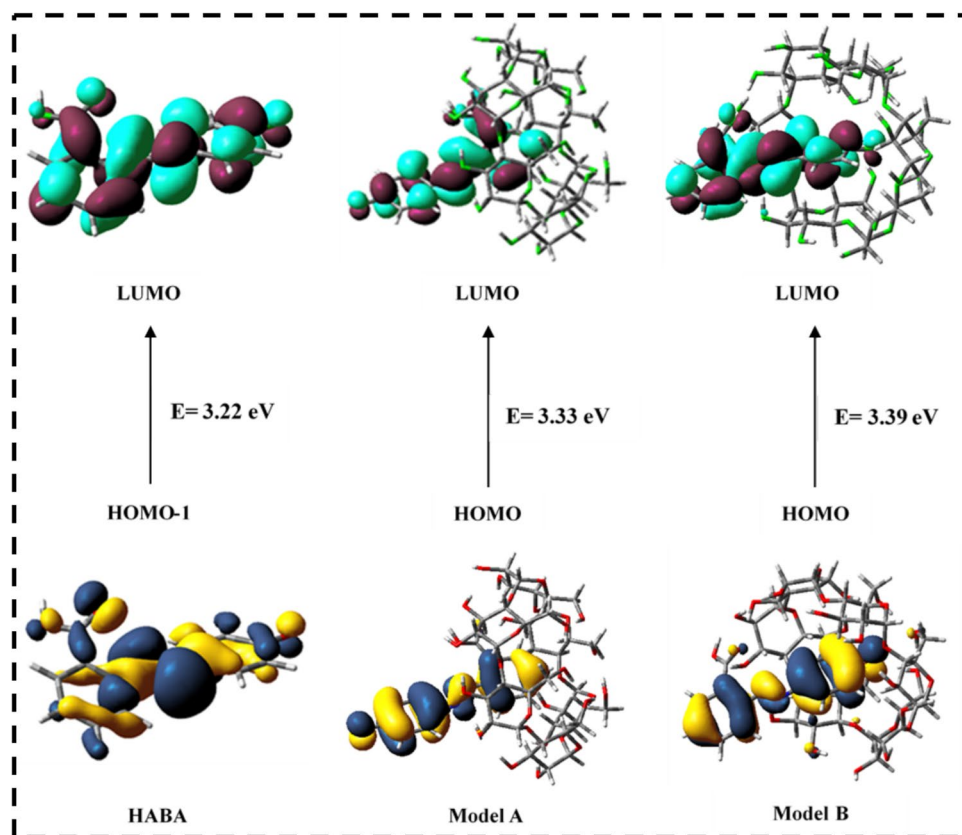


Fig. 6 Simulated electronic absorption spectra of inclusion complexes using TD-DFT/B3LYP/6-31G (d,p)

3.4 Non-covalent Intermolecular Interactions

3.4.1 Natural Bond Orbital (NBO) Analysis

To provide additional insights into the nature of the interaction between 24HPABA and α -CD, we conducted a Natural Bond Orbital (NBO) analysis [57] of the most stable

complex (model 'B'). This analysis identifies all possible interactions between empty (acceptor) non-Lewis orbitals and filled (donor) Lewis-type orbitals. Utilizing second-order perturbation theory, we also assessed their energetic significance in relation to the occurring interactions. Table 3 summarizes the NBO results for the most significant interactions in model 'B' in both gas and aqueous phases, including electron donor and acceptor orbitals, stabilization energy, and bond lengths. These calculations were performed using the B3LYP-D3/6-31G(d,p) method within the NBO 3.1 program [58], as implemented in the Gaussian 09 package.

According to Table 3, when the α -CD acts as a donor in both vacuum and water, an important interaction was established between the lone pair LP(2) O110 of the secondary hydroxyl group of the α -CD and the anti-bonding orbital BD*(O135-H149) of the carboxy group of 24HPABA. This interaction is associated with higher stabilization energies of 26.68 and 29.19 kcal/mol, respectively, and the shortest interatomic distances of 1.70 and 1.68 Å.

In contrast, the first lone pair on the same oxygen atom (O110) interacts with the anti-bonding acceptor orbital BD*(O135-H149) but with lower energies of 2.17 and 2.12 kcal/mol. Another important interaction was observed between the second lone pair donor orbitals on the oxygen atom O92 of the adjacent primary hydroxyl group and the anti-bonding orbital BD*(O144-H154) of the hydroxygroup

Table 3 The acceptor orbitals, electron donor, and the corresponding second-order interaction energy (E^2 (kcal/mol) with NBO (B3LYP-D3/6-31G (d, p)) calculations for model 'B' in vacuum and water

Donor	Acceptor	E^2 (kcal/mol)	H-bond (\AA)
<i>In vacuum</i>			
α -CD proton donor and 24HPABA proton acceptor			
BD (1) O 110—H 111	BD*(1) O 135—H 149	1.34	2.09
LP (1) O 62	BD*(1) C 140—H 151	1.58	2.46
LP (1) O 80	BD*(1) C 142—H 152	1.05	2.66
LP (2) O 92	BD*(1) O 144—H 154	14.83	1.88
LP (1) O 110	BD*(1) O 135—H 149	2.17	1.70
LP (2) O 110	BD*(1) O 135—H 149	26.68	1.70
24HPABA proton donor and α -CD proton acceptor			
BD (2) C 142—C 143	BD*(1) C 46—H 88	1.59	2.94
BD (1) C 142—H 152	BD*(1) C 36—H 94	1.04	2.00
LP (1) O 134	BD*(1) O 63—H 64	13.59	1.78
LP (2) O 134	BD*(1) O 63—H 64	6.02	1.78
LP (1) O 135	BD*(1) O 125—H 126	3.03	1.98
LP (2) O 135	BD*(1) O 125—H 126	5.16	1.98
LP (1) O 144	BD*(1) C 5—H 8	4.47	2.20
LP (2) O 144	BD*(1) C 56—H 82	1.58	2.30
<i>In water</i>			
α -CD proton donor and 24HPABA proton acceptor			
BD (1) O 110—H 111	BD*(1) O 135—H 149	1.47	2.08
LP (1) O 62	BD*(1) C 140—H 151	1.59	2.46
LP (2) O 92	BD*(1) O 144—H 154	17.27	1.84
LP (1) O 110	BD*(1) O 135—H 149	2.12	1.68
LP (2) O 110	BD*(1) O 135—H 149	29.19	1.68
24HPABA proton donor and α -CD proton acceptor			
BD (2) C 142—C 143	BD*(1) C 46—H 88	1.33	3.04
BD (1) C 142—H 152	BD*(1) C 36—H 94	1.19	1.97
LP (1) O 134	BD*(1) O 63—H 64	12.65	1.79
LP (2) O 134	BD*(1) O 63—H 64	6.66	1.79
LP (1) O 135	BD*(1) O 125—H 126	2.99	1.99
LP (2) O 135	BD*(1) O 125—H 126	5.17	1.99
LP (1) O 144	BD*(1) C 5—H 8	3.74	2.25
LP (2) O 144	BD*(1) C 56—H 82	1.66	2.28

BD denotes σ bonding orbital; *BD** denotes σ^* anti-bonding orbital; *LP* denotes valence lone pair; for *BD* and *BD**, (1) and (2) denote σ orbital and π orbital, respectively. For *LP*, (1) and (2) denote the first and second lone pair electrons, respectively

of 24HPABA, with stabilization energies of 14.83 and 17.27 kcal/mol, respectively. This interaction corresponds to moderate hydrogen bond lengths of 1.88 and 1.84 \AA .

When α -CD acts as an acceptor, the most significant interactions occur between the OH bonds of the adjacent secondary hydroxyl group, acting as acceptors, and the lone pairs (LP) of the oxygen atoms in the carboxy group, acting as donors. In vacuum (and in water), an interaction is observed between the lone pair donor orbitals 1 and 2 of the O134 atom in the carboxy group and the anti-bonding orbital *BD**(O63-H64), with stabilization energies of 13.59 (12.65) kcal/mol and 6.02 (6.66) kcal/mol, respectively. This

corresponds to a shorter contact distance of 1.78 (1.79 \AA). Similarly, the O135 atom of the carboxy group also shows that its lone pair orbitals interact with the anti-bonding orbital *BD**(O125-H126), resulting in stabilization energies of approximately 3.03 (2.99) kcal/mol and 5.16 (5.17) kcal/mol, with distances of 1.98 (1.99). Additionally, an interaction occurs between both lone pair donor orbitals on the hydroxyl group of O144 and the anti-bonding orbitals *BD**(C5-H8) and *BD**(C56-H82), yielding stabilization energies of 4.47 (3.74) kcal/mol and 1.58 (1.66) kcal/mol, respectively. These interactions correspond to hydrogen bond lengths of 1.83 (2.25 \AA) and 2.30 (2.28 \AA).

3.4.2 QTAIM Analysis

In this section, quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) has been performed to examine the nature of interactions and to categorize bonding interactions. This approach also provides the electron density [59] at the bond critical points (BCPs) [60, 61]. The topological parameters of the most stable analyzed complex (model 'B') including the Laplacian $\nabla^2\rho(r)$, the electron density $\rho(r)$, the kinetic energy densities $G(r)$, the ellipticity ϵ , the potential $V(r)$, the total energy densities $H(r)$ (with $H(r) = G(r) + V(r)$), the ratio $-G(r)/V(r)$ and the bond energy E_{HB} ($E_{HB} = V(r) / 2$) as suggested by Espinosa [62, 63] were calculated using the B3LYP-D3/6-31G(d, p) method in both vacuum and water. These parameters, presented in Table 4, provide crucial information about the properties of the BCPs. The graphs of the QTAIM molecular analysis for model 'B' are presented in Fig. 7. The dotted lines indicate the intermolecular interactions within the encapsulated complex.

The electronic density $\rho(r)$ and its corresponding Laplacian $\nabla^2\rho(r)$ illustrate the strength and bonding nature between the host and guest. According to the Bader's theory [64, 65], the $\rho(r)$ and its $\nabla^2\rho(r)$ should be positive at the H-bonds critical points (+3, -1). Additionally, $\rho(r)$ should range between 0.002 and 0.04 a.u., while $\nabla^2\rho(r)$ should range from 0.024 to 0.139 a.u. All the $\rho(r)$ and $\nabla^2\rho(r)$ values in the hydrogen bonds BCPs presented in Table 4 agreed with typical values for HBs, except for the intermolecular topological parameters of the 149(H)-110(O) interaction. From the listed topological parameters, it is evident that the 149(H)-110(O) intermolecular interaction exhibits a significant electron density accumulation in the region of the nuclei of the interacting atoms. However, the attained $\rho(r)$ value (0.0465 a.u. in vacuum and 0.0489 a.u. in water) exceeds the upper limit suggested for conventional hydrogen bonds. Therefore, the 149(H)-110(O) interaction can be considered a strong hydrogen bond.

Moreover, to accurately reflect the strength of the studied interactions, the calculated $\nabla^2\rho(r)$ and $H(r)$ were combined. The hydrogen bond interactions can be categorized based on the following criteria proposed by Rozas et al. [66, 67]:

- Strong H-bonds: $\nabla^2\rho(r) < 0$ and $H(r) < 0$
- Medium strength H-bonds: $\nabla^2\rho(r) > 0$ and $H(r) < 0$
- Weak strength H-bonds: $\nabla^2\rho(r) > 0$ and $H(r) > 0$

The interactions 92(O)-154(H) and 126(H)-135(O) in both phases, as well as the 144(O)-8(H) interaction in vacuum, are considered medium-strength hydrogen bonds, as indicated by their corresponding negative $H(r)$ values, consistent with the findings from the NBO analysis. In contrast, the remaining established hydrogen bonds exhibit positive

values of total electron energy density, signifying that these interactions are weak.

Additionally, the estimated hydrogen bond energies (E_{HB}), determined using the Espinosa formula [62, 63], have been employed to assess the strength of the involved hydrogen bonds. Based on the Nakanishi criterion and the Espinosa formula, the interactions identified by the B3LYP-D3/6-31G(d,p) method are categorized as follows.

In vacuum:

Medium H-bonds: 92(O)-154(H), 126(H)-135(O), 134(O)-64(H), 144(O)-8(H)

Weak H-bonds: 82(H)-144(O), 62(O)-151(H), 94(H)-152(H)

Van der Waals interactions: remaining interactions.

In water:

Medium H-bonds: 92(O)-154(H), 126(H)-135(O), 134(O)-64(H)

Weak H-bonds: 144(O)-8(H), 82(H)-144(O), 62(O)-151(H), 94(H)-152(H)

Van der Waals interactions: remaining interactions.

Interaction energies for medium and weak hydrogen bonds, as well as van der Waals interactions, are as follows: in vacuum, medium hydrogen bonds range from -4.04 to -7.87 kcal/mol, weak hydrogen bonds from -2.03 to -3.41 kcal/mol, and van der Waals interactions from -0.70 to -1.68 kcal/mol. In water, these ranges shift to -5.97 to -7.78 kcal/mol for medium hydrogen bonds, -2.16 to -3.57 kcal/mol for weak hydrogen bonds, and -0.63 to -1.48 kcal/mol for van der Waals interactions.

The ellipticity values for the intermolecular bonding in the 24HPABA@ α -CD complex range from 0.0075 to 0.9895 a.u. in vacuum and from 0.0120 to 1.2101 a.u. in water. It indicates stable contact between the host and guest.

The AIM properties that are notably altered in the studied complex align well with the previously discussed geometrical parameters. These findings present a systematic case study of the AIM method's performance in accurately depicting the hydrogen bond interactions that contribute to the stability of the inclusion complex. Consequently, the results from the topological analysis are in excellent agreement with those obtained from the NBO study.

3.4.3 NCI-RDG and IGM Analysis

To gain a deeper understanding of the various interactions between 24HPABA and α -CD that stabilize the formed complex, the non-covalent interactions (NCI) were characterized using both the RDG and IGM methods. The NCI-RDG provides the graphical visualization of the regions

Table 4 Topological parameters computed by QTAIM for model 'B' in vacuum and water

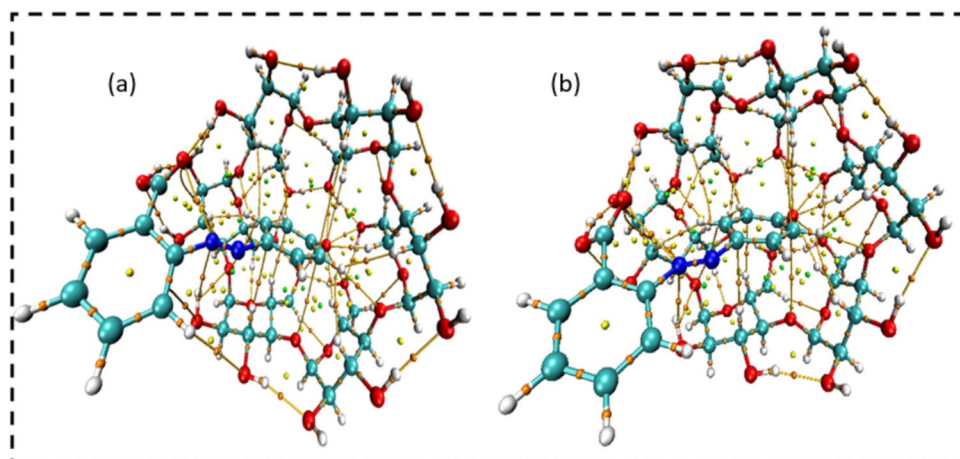
Interactions	d(Å)	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	ε	G(r)	V(r)	H(r)	-E _{HB}
<i>In vacuum</i>								
50(H) – 138(C)	2.61	0.0087	0.0272	0.1474	0.0056	-0.0045	0.0012	1.41
60(H) – 151(H)	2.23	0.0079	0.0290	0.6308	0.0056	-0.0039	0.0017	1.21
126(H) – 135(O)	1.98	0.0245	0.0692	0.0430	0.0183	-0.0194	-0.0010	6.08
62(O) – 151(H)	2.46	0.0010	0.0328	0.0075	0.0076	-0.0071	0.0006	2.21
136(N) – 40(H)	2.81	0.0066	0.0199	0.2057	0.0042	-0.0035	0.0007	1.09
88(H) – 142(C)	2.58	0.0096	0.0276	0.1426	0.0058	-0.0048	0.0011	1.50
82(H) – 144(O)	2.30	0.0147	0.0435	0.0317	0.0109	-0.0109	0.0000	3.41
151(H) – 9(H)	2.19	0.0069	0.0243	0.1847	0.0048	-0.0035	0.0013	1.10
40(H) – 134(O)	2.81	0.0058	0.0226	0.9895	0.0044	-0.0031	0.0013	0.97
40(H) – 153(H)	2.07	0.0084	0.0296	0.1014	0.0061	-0.0047	0.0013	1.49
92(O) – 154(H)	1.88	0.0305	0.0807	0.0441	0.0214	-0.0226	-0.0012	7.10
149(H) – 110(O)	1.70	0.0465	0.1281	0.0505	0.0338	-0.0356	-0.0018	11.16
144(O) – 8(H)	2.20	0.0169	0.0507	0.0870	0.0128	-0.0129	-0.0001	4.04
94(H) – 152(H)	2.00	0.0109	0.0387	0.2366	0.0081	-0.0065	0.0016	2.03
153(H) – 32(O)	2.58	0.0080	0.0291	0.0747	0.0063	-0.0054	0.0010	1.68
143(C) – 30(H)	2.87	0.0053	0.0172	0.6000	0.0033	-0.0022	0.0010	0.70
134(O) – 64(H)	1.78	0.0334	0.1103	0.0331	0.0263	-0.0251	0.0012	7.87
144(O) – 20(H)	2.77	0.0051	0.0194	0.2019	0.0040	-0.0031	0.0009	0.97
152(H) – 80(O)	2.66	0.0074	0.0230	0.1597	0.0052	-0.0046	0.0006	1.43
152(H) – 76(H)	2.14	0.0089	0.0328	0.4523	0.0064	-0.0047	0.0018	1.47
<i>In water</i>								
60(H) – 151(H)	2.22	0.0077	0.0285	0.5301	0.0055	-0.0038	0.0017	1.19
82(H) – 144(O)	2.29	0.0152	0.0439	0.0328	0.0111	-0.0112	-0.0001	3.52
50(H) – 138(C)	2.66	0.0082	0.0249	0.2890	0.0051	-0.0041	0.0011	1.27
92(O) – 154(H)	1.84	0.0335	0.0900	0.0399	0.0236	-0.0247	-0.0011	7.76
124(H) – 136(N)	2.70	0.0057	0.0214	0.1865	0.0044	-0.0034	0.0010	1.07
88(H) – 142(C)	2.59	0.0094	0.0271	0.1463	0.0057	-0.0047	0.0011	1.46
62(O) – 151(H)	2.46	0.0099	0.0323	0.0120	0.0075	-0.0070	0.0006	2.18
144(O) – 8(H)	2.25	0.0152	0.0458	0.0871	0.0114	-0.0114	0.0000	3.57
151(H) – 9(H)	2.18	0.0070	0.0249	0.1823	0.0049	-0.0036	0.0013	1.12
94(H) – 152(H)	1.97	0.0114	0.0394	0.1737	0.0084	-0.0069	0.0015	2.16
136(N) – 40(H)	2.96	0.0050	0.0158	0.9585	0.0032	-0.0025	0.0008	0.77
126(H) – 135(O)	1.99	0.0241	0.0685	0.0443	0.0181	-0.0190	-0.0010	5.97
40(H) – 153(H)	2.07	0.0084	0.0295	0.0423	0.0061	-0.0047	0.0013	1.48
152(H) – 80(O)	2.74	0.0063	0.0203	0.2316	0.0044	-0.0037	0.0007	1.15
40(H) – 134(O)	2.86	0.0051	0.0200	1.2101	0.0038	-0.0027	0.0011	0.84
144(O) – 20(H)	2.83	0.0045	0.0173	0.2736	0.0035	-0.0026	0.0009	0.83
153(H) – 32(O)	2.67	0.0065	0.0248	0.1060	0.0052	-0.0042	0.0010	1.31
152(H) – 76(H)	2.14	0.0085	0.0310	0.3554	0.0061	-0.0044	0.0017	1.39
149(H) – 110(O)	1.68	0.0489	0.1327	0.0491	0.0354	-0.0377	-0.0023	11.82
143(C) – 30(H)	2.93	0.0049	0.0162	0.7168	0.0030	-0.0020	0.0010	0.63
134(O) – 64(H)	1.79	0.0330	0.1078	0.0333	0.0259	-0.0248	0.0011	7.78

All $\rho(r)$, $\nabla^2\rho(r)$, ε , G(r), V(r) and H(r) values in atomic units (a.u); E_{HB} in kcal/ mol; bond-length d in Å

where non-covalent interactions occur in real-space. Through this graphical visualization, hydrogen bonds, van der Waals interactions and repulsive steric interactions can

be distinguished based on simple color codes [68, 69]. The IGM method was developed concurrently with the RDG method by Lefebvre et al. [70] to visualize non-covalent interactions in both intra- and intermolecular regions.

Fig. 7 Molecular topography analysis of 24HPABA@ α -CD complex for model 'B' in gas (a) and water (b) at B3LYP-D3/6-31G (d, p) level



The NCI-RDG isosurface 3D spatial visualization of the 24HPABA@ α -CD complex in both vacuum and water is depicted in Fig. 8. The product of the second Hessian eigenvalue (λ_2) and the electron density ρ can provide insights into the strength and nature of these interactions. From the

2D NCI-RDG scatter diagram shown in Fig. 8, hydrogen bonding interactions are observed in the range of $-0.05 \text{ a.u.} < \text{sign}(\lambda_2)\rho < -0.02 \text{ a.u.}$, van der Waals interactions occur between -0.02 to 0.01 a.u. , and the steric effects are found within the range of 0.01 to 0.05 a.u.

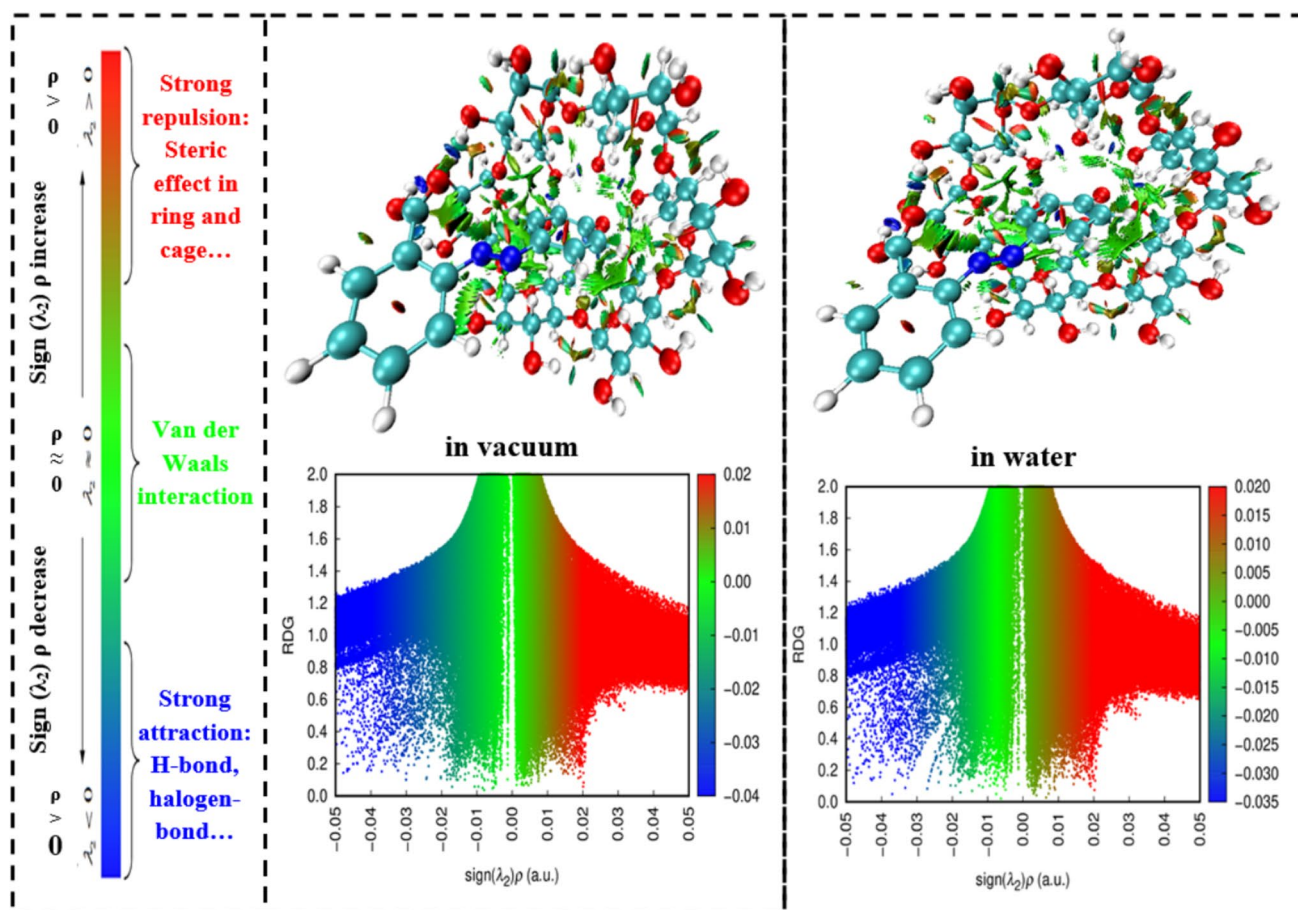


Fig. 8 Non-covalent interaction (NCI) scatter diagram and reduced density gradient (RDG) analysis of model 'B' in both vacuum and water environments

The large green patches observed in the areas between 24HPABA and α -CD are attributed to van der Waals and electrostatic interactions. In contrast, the red areas indicate steric repulsion, primarily localized in the centers of the glucosidic units of α -CD and between the two phenyl groups of the guest molecule. Furthermore, the blue regions in the RDG isosurface represent strong hydrogen-bonding interactions between the hydroxyl groups of α -CD (both primary and secondary) and the functional groups of the guest molecule (carboxyl and hydroxyl groups).

Figure 9 presents the IGM isosurfaces of δg_{inter} (the contribution of intermolecular forces to the gradient of electron density) for the 24HPABA@ α -CD complex in both vacuum and water phases. The green regions indicate weak van der Waals interactions, while the blue regions denote stronger attractive interactions attributed to hydrogen bonds.

The findings reveal that the stability of the complex is governed by both van der Waals interactions and hydrogen

bonds. These results confirm that the RDG and IGM analyses are consistent with the findings from the NBO and QTAIM studies.

3.5 GIAO-DFT Calculation of ^1H NMR Chemical Shifts

The GIAO method, as implemented in Gaussian 09, was employed for ^1H NMR calculations. To obtain accurate results, the B3LYP-D3/6-31G(d,p) was used with TMS shielding calculated at the same theoretical level. Solvent effects in DMSO on the theoretical ^1H NMR chemical shifts were included using the PCM solvation model [56].

Table 5 presents a comparison of the computed shielding values for the optimized structures with the experimental chemical shifts [21]. Significant discrepancies were observed in the chemical shifts of protons H4, H6, and H9. This analysis confirms the formation of hydrogen bonds,

Fig. 9 IGM isosurfaces and scatter plots of the 24HPABA@ α -CD complex for model 'B' in both vacuum (a) and water (b) phases

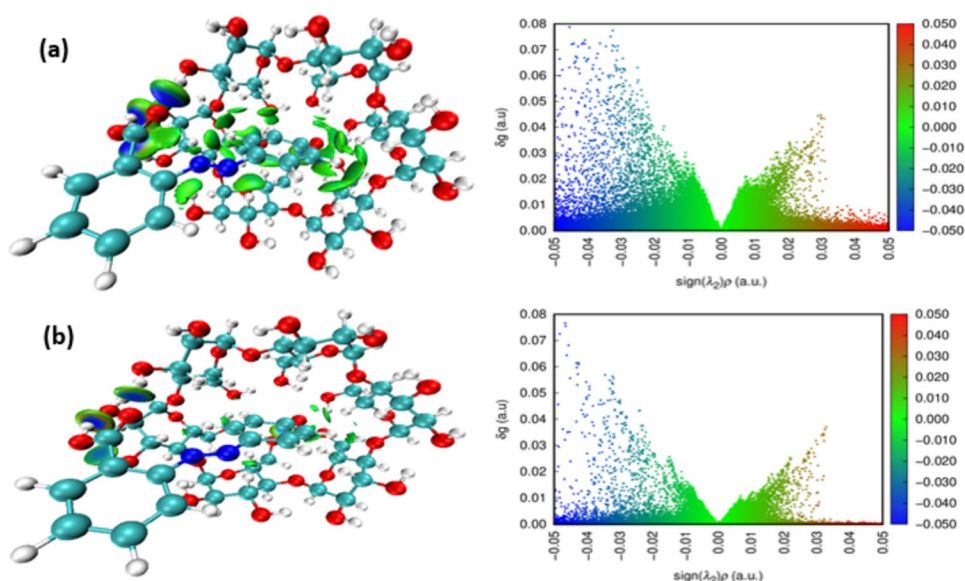


Table 5 Chemical shift displacement $\Delta\delta$ (ppm) after α -CD complexation which is determined from the experimental and the calculated data by GIAO method at B3LYP-D3/6-31G(d,p) level of theory in DMSO for model 'B'

Protons	Theoretical chemical shifts B3LYP- D3/6-31G(d, p) (ppm)			Experimental chemical shifts (NMR DATA) (ppm)		
	α -CD (ppm)	24HPABA@ α -CD (ppm)	$\Delta\delta$	α -CD (ppm)	24HPABA@ α -CD (ppm)	$\Delta\delta$
H1	3.116	3.115	0.001	4.742	4.744	0.002
H2	3.781	3.762	0.019	3.440	3.488	0.048
H3	5.146	5.091	0.055	5.490	5.501	0.011
H4	5.847	4.288	1.559	3.735	3.712	0.023
H5	4.575	4.075	0.500	5.400	5.408	0.008
H6	5.022	5.091	0.069	3.220	3.221	0.001
H7	3.401	4.075	0.674	3.574	3.562	0.012
H8	4.333	4.228	0.105	3.516	3.511	0.005
H9	2.946	3.115	0.169	4.463	4.481	0.022

Table 6 Energetic values computed from MC docking simulation of 24HPABA@ α -CD complexes in gas vacuum

	$\langle Ep \rangle^a$	ΔE_C	E_{int}	E_{def} (HABA)	E_{def} (α -CD)
Model A	37.61	-16.56	-17.34	0.78	0.52
Model B	30.45	-19.12	-24.43	0.65	0.96
ΔE^b	-7.16	-2.56	-7.09		

All energetic values are in kcal mol⁻¹. $\langle Ep \rangle^a$ is the average potential energy, with $\langle Ep \rangle = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n Ep_i$.

ΔE^b is the relative energy difference of two models A and B

indicating successful encapsulation of 24HPABA within α -CD and the formation of an inclusion complex.

3.6 Monte Carlo Docking Simulations

Monte Carlo (MC) docking simulations have proven to be effective in addressing a range of molecular recognition challenges [71–73]. In this study, we applied the MC method to simulate the binding of 24HPABA within α -CD. This technique is particularly effective for examining the structural equilibrium characteristics of interacting complex systems. A simulation involving around 500,000 structures was conducted using the Amber 99 force field, an advanced version of the original Amber force field (Assisted Model Building and Energy Refinement) [71, 73] originally distributed by the Kollman group. The MC process consists of three main phases. In the initial phase (from trial 1 to 35,000), we noted a rapid decrease in energy as the guest molecule approached the α -CD cavity. During the second phase, which lasted from 35,000 to 100,000 steps, the lowest average potential energy, complexation, and interaction energies were observed for the 24HPABA@ α -CD complex. These results suggest that the α -CD cavity opened as the guest molecule attempted a deeper insertion, aiming to attain a more stable conformation. During this phase, the energetic values decrease gradually and at a slow rate. From trial 100,000 onwards, the potential energy stabilized, reaching an equilibrium value and fluctuating around it in a steady manner. As a result, we considered these states as equilibrium states and calculated the average potential energy during this phase. Table 6 provides a summary of the calculated energy values for the 24HPABA@ α -CD inclusion complex configurations in the gas phase. It is important to note that the lowest values of average potential, complexation, and interaction energies are obtained for model B. The energy differences between the average potential energy, complexation, and interaction energies for model B and model A are -7.16, -2.56, and -7.09 kcal/mol, respectively. These findings suggest that model B is energetically more favorable

than model A. Additionally, we observed that the deformation energy of the host molecule is higher than that of the guest in all considered conformations, confirming that the flexibility of α -CD is a crucial structural factor in the formation of the inclusion complexes [74]. All of these results are in excellent agreement with those obtained at the DFT level of theory (Fig. 10).

4 Conclusions

This study provides an in-depth understanding of the interactions that govern the structure and host–guest complexation of 2-(4-hydroxyphenylazo)benzoic acid (24HPABA) with α -cyclodextrin (α -CD) through DFT-D3 calculations using the B3LYP/6-31G(d,p) basis set in both vacuum and aqueous environments. Theoretical results demonstrate that α -CD is an effective carrier for 24HPABA, enhancing its solubility, stability, and bioavailability, while also modifying its spectral and photophysical properties and mitigating certain side effects.

Among the evaluated models, ‘B’, in which the carboxy group of 24HPABA is inserted through the wider rim of α -CD, is identified as the most stable complex based on computed complexation energies. Thermodynamic analyses indicate that the formation of the 24HPABA@ α -CD inclusion complex in both vacuum and water is an enthalpy-driven and spontaneous process, as evidenced by negative ΔG , ΔH , and ΔS values.

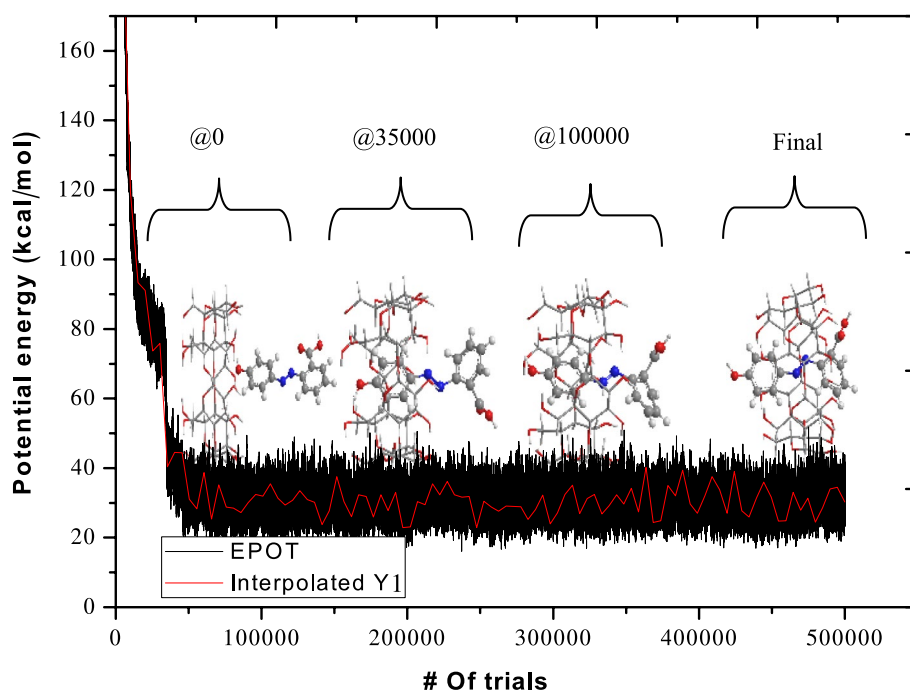
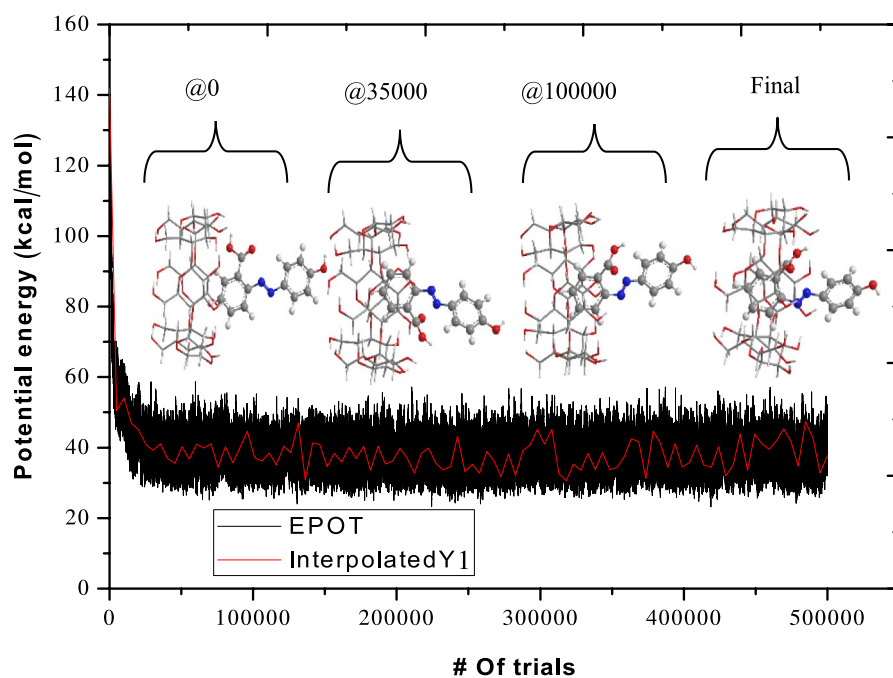
TD-DFT/B3LYP-D3 analysis reveals that complex formation leads to significant changes in molecular orbitals, affecting electronic transitions and consequently altering spectral properties. Additionally, QTAIM and NBO analyses provide insights into the key factors influencing the stability of model ‘B’, highlighting that hydrogen bonding between the hydroxyl groups of α -CD and the carboxylic and hydroxyl groups of 24HPABA, along with van der Waals interactions, predominantly govern the complex's stability.

NCI-RDG and IGM calculations further confirm the presence of hydrogen bonds, steric repulsion, and van der Waals forces during complex formation. GIAO NMR calculations validate these findings by affirming the successful encapsulation of 24HPABA within α -CD.

Monte Carlo simulations have corroborated that model B is energetically more favorable than model A, in full agreement with the results obtained from DFT calculations.

In conclusion, the formation of the inclusion complex between 24HPABA and α -CD underscores the potential of α -cyclodextrin as a carrier for the solubilization and stabilization of hydrophobic molecules, with significant implications for drug delivery and analytical chemistry applications.

Fig. 10 Calculated potential energy curves in MC simulations of 24HPABA in α -CD in gas phase. Potential energy curve (black) and interpolated values (red) for models A and B



“Model B”

Acknowledgements The authors are grateful to the High-Performance Computing (HPC) resources of UCI-UFMC (Unité de Calcul intensif of the University freres Mentouri Constantine1).

Funding This research received no external funding.

Data availability Data and calculation protocols will be made available upon reasonable request to the corresponding author.

Declarations

Conflict of interest The authors declare that they are not aware of the competing financial interests or personal relationships that could influence the work reported in this paper.

Ethical approval Not applicable.

Informed consent Not applicable.

Institutional review board statement This chapter contains no animal or human participant studies conducted by authors.

References

- Lehn J-M, Sanders J (1995) Supramolecular chemistry: concepts and perspectives. *Angew Chem Int Ed* 34:2563
- Szejtli J (1988) Cyclodextrin technology. Kluwer Academic publishers, Netherland
- Topuz F, Uyar T (2024) Recent advances in cyclodextrin-based nanoscale drug delivery systems. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 16:e1995
- Sbai M, Ait Lyazidi S, Lerner DA, del Castillo B, Martín MA (1995) Modified β -cyclodextrins as enhancers of fluorescence emission of carbazole alkaloid derivatives. *Anal Chim Acta* 303:47–55
- Munoz De La Pena A, Ndou TT, Zung JB, Greene KL, Live DH, Warner IM (1991) Alcohol size as a factor in the ternary complexes formed with pyrene and β -cyclodextrin. *J Am Chem Soc* 113:1572–1577
- Mohamadhoseini M, Mohamadnia Z (2021) Supramolecular self-healing materials via host-guest strategy between cyclodextrin and specific types of guest molecules. *Coord Chem Rev* 432:213711
- Moya-Ortega MD, Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A, Loftsson T (2012) Cyclodextrin based nanogels for pharmaceutical and biomedical applications. *Int J Pharm* 428:152–163
- Brewster ME, Loftsson T (2007) Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Adv Drug Deliv Rev* 59:645–666
- Laza-Knoerr AL, Gref R, Couvreur P (2010) Cyclodextrins for drug delivery. *J Drug Target* 18:645–656
- Terekhova I, Kozbiał M, Kumeev R, Gierycz P (2011) Complex formation of native and hydroxypropylated cyclodextrins with benzoic acid in aqueous solution: volumetric and ¹H NMR study. *Chem Phys Lett* 514:341–346
- Siimer E, Kurvits M, Köstner A (1987) Thermochemical investigation of β -cyclodextrin complexes with benzoic acid and sodium benzoate. *Thermochim Acta* 116:249–256
- Aree T, Chaichit N (2003) Crystal structure of β -cyclodextrin-benzoic acid inclusion complex. *Carbohydr Res* 338:439–446
- Salvatierra D, Jaime C, Virgili A, Sanchez-Ferrando F (1996) Determination of the inclusion geometry for the β -cyclodextrin/benzoic acid complex by NMR and molecular modeling. *J Org Chem* 61:9578–9581
- Cinar M, Yildiz N, Karabacak M, Kurt M (2013) Determination of structural, spectrometric and nonlinear optical features of 2-(4-hydroxyphenylazo)benzoic acid by experimental techniques and quantum chemical calculations. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 105:80–87
- Przybylski C, Gonnet F, Bonnafé D, Hersant Y, Lortat-Jacob H, Daniel R (2010) 24HPABA-based ionic liquid matrices for UV-MALDI-MS analysis of heparin and heparan sulfate oligosaccharides. *Glycobiology* 20:224–234
- Galesio M, Rial-Otero R, Capelo-Martínez JL (2009) Comparative study of matrices for their use in the rapid screening of anabolic steroids by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 23:1783–1791
- Volny M, Sadilek M, Jackson KE, Diener M, Elam WT, Turecek F (2008) Matrix-free laser desorption/ionization of ions landed on plasma-treated metal surfaces. *J Mass Spectrom* 43:1265–1273
- Yamazoe H, Tanabe T (2008) Preparation of water-insoluble albumin film possessing nonadherent surface for cells and ligand binding ability. *J Biomed Mater Res Part A* 86A:228–234
- Adams WR, Huang SS, Kriz AL, Luethy MH (2004) Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry analysis of zeins in mature maize kernels. *J Agric Food Chem* 52:1842–1849
- Juhász P, Costello CE, Biemann K (1993) Matrix-assisted laser desorption/ionization mass-spectrometry with 2-(4-hydroxyphenylazo)benzoic acid matrix. *J Am Soc Mass Spectrom* 4:399–409
- Dikmen G (2021) Investigation of non-covalent complex formation between 2-(4-hydroxyphenylazo) benzoic acid and α -cyclodextrin in solid and solution forms. *J Mol Liq* 335:116278
- Benaïssa A, Bouhadiba A, Naili N, Chekkal F, Khelfaoui M, Bouras I, Madjram MS, Zouchoune B, Mogalli S, Malfi N, Nouar L, Madi F (2023) Computational investigation of dimethoate and β -cyclodextrin inclusion complex: molecular structures, intermolecular interactions, and electronic analysis. *Struct Chemistry* 34:1189–1204
- Djellala I, Merabet N, Nouar L, Madi F, Guendouzi A, Bouhadiba A (2023) Host-guest inclusion systems of vanillic acid into α -cyclodextrin: structures, electronic properties, QAIM, NCI and IGM analyses with dispersion corrected Calculations. *Polycycl Aromat Comp* 44:1682–1696
- Rahali S, Belhocine Y, Allal H, Bouhadiba A, Assaba IM, Seydou M (2021) A DFT investigation of the host-guest interactions between boron-based aromatic systems and β -cyclodextrin. *Struct Chem* 33:195–206
- Belhocine Y, Bouhadiba A, Rahim M, Nouar L, Djilani I, Khatmi DE (2018) Inclusion complex formation of β -cyclodextrin with the Nonsteroidal anti-inflammatory drug flufenamic acid: Computational study. *Macroheterocycles* 11:203–209
- Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery Jr JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas O, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ (2009) In: *Gaussian 09 Revision A.1*, Vol. Gaussian, Inc., Wallingford.

27. Dennington R, Keith T, Millam J (2019) GaussView (Version 6.1.1). Semichem Inc. Shawnee Mission, KS.
28. Hyperchem (2002) Release 7.51 for Windows, Hypercube Inc., Hyperchem 7.5.
29. Chem-Oce 3D ultra, (2006) Version 10, Cambridge Software.
30. MOPAC, James JP, Stewart (2016) Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA. <http://OpenMOPAC.net>. Accessed 10 May 2025
31. Liu L, Li XS, Song KS, Guo QX (2000) PM3 studies on the complexation of α -cyclodextrin with benzaldehyde and acetophenone. *THEOCHEM* 531:127–134
32. Kadri R, Djellala I, Bouhadiba A, Nouar L, Madi F, Guendouzi A, Gassoumi B, Lafifi I, Houari B, Oumeddour R (2022) Molecular modeling study of structures, Hirschfeld surface, NBO, AIM, RDG, IGM and ^1H NMR of thymoquinone/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex from QM calculations. *J Mol Struct* 1249:131565
33. Messiad FA, Ammouchi N, Belhocine Y, Alhussain H, Ghoniem MG, Ben Said R, Ali FAM, Rahali S (2022) In search of preferential macrocyclic hosts for sulfur mustard sensing and recognition: a computational investigation through the new composite method r2SCAN-3c of the key factors influencing the host-guest interactions. *Nanomaterials* 12:2517
34. Benmerabet A, Bouhadiba A, Belhocine Y, Rahali S, Sbei N, Seydou M, Boucheriha I, Omeiri I, Assaba IM (2023) DFT investigation on the complexation of β -cyclodextrin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin as recognition hosts with trichloroethylene. *Atoms* 11:153
35. Belhocine Y, Rahali S, Allal H, Assaba IM, Ghoniem MG, Ali FAM (2021) A dispersion corrected DFT investigation of the inclusion complexation of dexamethasone with β -cyclodextrin and molecular docking study of its potential activity against COVID-19. *Molecules* 26:7622
36. Kabouche Z, Belhocine Y, Benlecheb T, Assaba IM, Litim A, Lalalou R, Mechhoud A (2023) A DFT-D4 investigation of the complexation phenomenon between pentachlorophenol and β -cyclodextrin. *Chim Techno Acta* 10:202310209
37. Litim A, Belhocine Y, Benlecheb T, Ghoniem MG, Kabouche Z, Ali FAM, Abdulkhair BY, Seydou M, Rahali S (2021) DFT-D4 insight into the inclusion of amphetamine and methamphetamine in cucurbit[7]uril: energetic structural and biosensing properties. *Molecules* 26:7479
38. Becke AD (1993) Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J Chem Phys* 98:5648–5652
39. Lee C, Yang W, Parr RG (1988) Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys Rev B* 37(2):785–789
40. Francl MM, Pietro WJ, Hehre WJ, Binkley JS, Gordon MS, DeFrees DJ, Pople JA (1982) Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements. *J Chem Phys* 77:3654–3665
41. Venkataramanan NS, Suvitha A, Vijayaraghavan A, Thamotharan S (2017) Investigation of inclusion complexation of acetaminophen with pillar[5]arene: UV-Vis, nmr and quantum chemical study. *J Mol Liq* 241:782–791
42. Barone V, Cossi M (1998) Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a conductor solvent model. *J Phys Chem A* 102:1995–2001
43. Lu T, Chen Q (2024) Visualization Analysis of Weak Interactions in Chemical Systems. In: Yáñez M, Boyd RJ (eds) *Comprehensive Computational Chemistry*, 1st edn. Elsevier, Oxford, pp 240–264
44. Lu T, Chen Q (2022) Independent gradient model based on Hirschfeld partition: a new method for visual study of interactions in chemical systems. *J Comput Chem* 43:539–555
45. Reed AE, Curtiss LA, Weinhold F (1988) Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chem Rev* 88:899–926
46. Weinhold F, Landis C, Glendening E (2016) What is NBO analysis and how is it useful? *Int Rev Phys Chem* 35:399–440
47. Johnson ER, Keinan S, Mori-Sánchez P, Contreras-García J, Cohen AJ, Yang W (2010) Revealing noncovalent interactions. *J Am Chem Soc* 132:6498–6506
48. Contreras-García J, Johnson ER, Keinan S, Chaudret R, Piquemal JP, Beratan DN, Yang W (2011) NCIPLOT: a program for plotting non-covalent interaction regions. *J Chem Theory Comput* 7:625–632
49. Bader RFW (1990) *Atoms in Molecules—A Quantum Theory*. Clarendon Press, Oxford
50. Helgaker T, Jaszunski M, Ruud K (1999) Ab Initio Methods for the Calculation of NMR Shielding and Indirect Spin–Spin Coupling Constants. *Chem Rev* 99:293–352
51. Lu T, Chen F (2012) Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer. *J Comput Chem* 33:580–592
52. Lu T (2024) A comprehensive electron wavefunction analysis toolbox for chemists. *Multiwfn J Chem Phys* 161:082503
53. Humphrey W, Dalke A, Schulten K (1996) VMD: visual molecular dynamics. *J Mol Graph* 14:33–38
54. Parr RG, Zhou Z (1993) Absolute hardness: unifying concept for identifying shells and subshells in nuclei, atoms, molecules, and metallic clusters. *Acc Chem Res* 26:256–258
55. Chen F, Wang Y, Xie X, Chen M, Li W (2014) 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* 128:461–467
56. Cossi M, Barone V, Cammi R, Tomasi J (1996) Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model. *Chem Phys Lett* 255:327–335
57. Weinhold F, Landis Clark R (2012) *Discovering chemistry with natural bond orbitals*. Wiley, Chichester
58. Glendening ED, Reed AE, Carpenter JE, Weinhold F. (1992) NBO, Version 3.1, Gaussian, Inc., Pittsburgh.
59. Leherste L, Latour T, Vercauteren DP (1995) Topological analysis of electron density maps for chiral cyclodextrin–guest complexes: a steric interaction evaluation. *Supramol Sci* 2:209–217
60. Matta CF (2007) Boyd RJ (2007) *The quantum theory of atoms in molecules: from solid state to DNA and drug design*. Wiley, Weinheim
61. Kumar PSV, Vendra VR, Subramanian V (2016) Bader’s theory of atoms in molecules (AIM) and its applications to chemical bonding. *J Chem Sci* 10:1527–1536
62. Espinosa E, Molins E, Lecomte C (1998) Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities. *Chem Phys Lett* 285:170–173
63. Espinosa-Garcia J, Corchado JC (2019) The hydrogen abstraction reaction $\text{H} + \text{C}_2\text{H}_6 \rightarrow \text{H}_2(\nu, j) + \text{C}_2\text{H}_5$. Part II. Theoretical kinetics and dynamics study. *Phys Chem Chem Phys* 21:13356–13367
64. Buttingsrud B, Alsberg BK, Astrand PO (2007) An investigation of descriptors based on the critical points in the electron density by building quantitative structure–property relationships for proton chemical shifts. *J Mol Struct Theochem* 810:15–24
65. Matta CF (2006). In: Grabowski S (ed) *Hydrogen bonding—new insights*. Springer, New York
66. Rozas I, Alkorta I, Elguero J (2000) Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors. *J Am Chem Soc* 122:11154–11161
67. Alkorta I, Rozas I, Elguero J (2002) Theoretical study of the Si–H group as potential hydrogen bond donor. *Int J Quantum Chem* 86:122–129

68. Kumar P, Bhardwaj VK, Purohit R (2024) Unveiling the intricate supramolecular chemistry of γ -cyclodextrin-epigallocatechin gallate inclusion complexes. *Ind Eng Chem Res* 63:2544–2554
69. Yang YZ, Liu XF, Zhang RB, Pang SP (2017) Joint experimental and theoretical studies of the surprising stability of the aryl pentazole upon noncovalent binding to β -cyclodextrin. *Phys Chem Chem Phys* 19:31236–31244
70. Lefebvre C, Rubez G, Khartabil HR, Boisson JC, Contreras-García J, Hénon E (2017) Accurately extracting non-covalent interaction energies from wave function calculations. *J Comput Chem* 38:419–429
71. Weiner SJ, Kollman PA, Singh UC, Case DA, Ghio C, Alagona G, Profeta S, Weiner P (1984) A new force field for molecular mechanical simulation of nucleic acids and proteins. *J Am Chem Soc* 106:765–784
72. Weiner SJ, Kollman PA, Nguyen DT, Case DA (1986) An all atom force field for simulations of proteins and nucleic acids. *J Comput Chem* 7:230–252
73. Pearlman DA, Case DA, Caldwell JW, Ross WS, Cheatham TE III, DeBolt S, Ferguson D, Seibel G, Kollman P (1995) AMBER, a package of computer programs for applying molecular mechanics, normal mode analysis, molecular dynamics and free energy calculations to simulate the structural and energetic properties of molecules. *Comput Phys Commun* 91:1–41
74. Jorgensen WL, Chandrasekhar J, Madura JD, Impey RW, Klein ML (1983) Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *J Chem Phys* 79:926–935

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.