



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

جامعة 20 أوت 1955 سكيكدة
كلية التكنولوجيا
قسم هندسة الطرائق

Thèse

En vue de l'obtention du diplôme

Doctorat 3^{ème} Cycle - LMD

En : Génie des Procédés

Option : Catalyse

Présentée par

ASSABA Ibtissem Meriem

Étude théorique des propriétés d'emménagement dans les matériaux supramoléculaires poreux.

Directeur de thèse : **Belhocine Youghorta**

Co-directeur de thèse : **Seydou Mahamadou**

Soutenue le : 30/01/2023

Devant le Jury composé de :

Nom et Prénom	Grade		Etablissement
Messikh Nabil	Professeur	Président	Université 20 Aout 1955-Skikda
Bougdah Nabil	MCA	Examineur	Université 20 Aout 1955-Skikda
Zaïter Abdellah	MCA	Examineur	Institut des sciences et des techniques appliquées- Université Larbi ben M'hidi- Oum el Bouaghi
Belhocine Youghorta	MCA	Rapporteur	Université 20 Aout 1955-Skikda

Année universitaire 2022- 2023

Résumé

Ce manuscrit constitue un travail de thèse réalisé au moyen de la chimie computationnelle dans lequel on a traité deux axes différents en se basant sur l'approche de la théorie de la fonctionnelle de la densité "DFT". Le premier axe est particulièrement lié à la crise sanitaire mondiale du Covid-19 et est porté sur l'étude de formation des complexes d'inclusion entre les molécules chloroquine et dexaméthasone et les macrocycles cyclodextrines. Le second axe est d'un intérêt environnemental où on étudie le potentiel d'une série de macrocycles pour la rétention de molécules à effet de serre ainsi que l'inclusion des explosives tel que le 2,4-dinitrotoluène. On a pu identifier les différentes interactions intermoléculaires régissant ces systèmes formés et confirmer les résultats expérimentaux.

Mot clés : DFT, Chloroquine, Dexaméthasone, gaz à effet de serre, 2,4-Dinitrotoluène, Macrocyces macromoléculaires.

Abstract

This manuscript represents a thesis work carried out by means of computational chemistry in which two different axes have been studied based on the density functional theory "DFT" approach. The first axis is particularly related to the global health crisis of Covid-19 and focuses on the study of the formation of inclusion complexes between chloroquine and dexamethasone molecules and cyclodextrins macrocycles. The second axis is of environmental interest where we study the potential of a series of macrocycles for the retention of greenhouse gases as well as the inclusion of explosives such as 2,4-dinitrotoluene. We were able to identify the different intermolecular interactions governing these formed systems and confirm the experimental results.

Keywords: DFT, Chloroquine, Dexamethasone, greenhouse gases, 2,4-Dinitrotoluene, Macromolecular macrocycles.

ملخص

تمثل هذه المخطوطة أطروحة دكتوراه تم تنفيذها عن طريق الكيمياء الحاسوبية حيث تمت دراسة محورين مختلفين بناءً على نظرية الكثافة الوظيفية "DFT". يرتبط المحور الأول بشكل خاص بالأزمة الصحية العالمية لـ Covid-19 ويركز على دراسة مجموعات التضمين بين جزيئات الكلوروكين والديكساميثازون و الديكسترين الحلقي. المحور الثاني ذو أهمية بيئية حيث ندرس إمكانية سلسلة من الحلقات المضيفة للاحتفاض بغازات الاحتباس الحراري بالإضافة إلى ادراج المتفجرات مثل 2,4-ثنائي نيتروتولوين. من خلال هذا العمل تمكنا من تحديد الروابط بين الجزيئات المختلفة المسؤولة عن الأنظمة المشكلة و تأكيد النتائج التجريبية.

الكلمات المفتاحية: DFT, كلوروكين, ديكساميثازون, غازات الاحتباس الحراري, 2,4-ثنائي نيتروتولوين, الحلقات الجزيئية المضيفة.

Remerciements

Quatre années de hauts et de bas...

En premier lieu, Louange à Allah le tout puissant pour m'avoir offert santé, volonté, patience, force et de m'avoir accordé son aide afin d'achever ce modeste travail.

*Je tiens à exprimer mes sincères remerciements et ma profonde gratitude à l'encontre de mon directeur de thèse, Monsieur **Youghorta Belhocine**, de m'avoir fait confiance et m'avoir fait découvrir tout un nouvel univers de la chimie théorique auquel je n'avais quasiment aucune idée auparavant. Sa présence permanente, ses conseils fructueux, son expérience et ses grandes compétences autant pédagogiques que scientifiques ainsi que l'ambiance amicale qui a su mettre en place ont permis l'accomplissement de ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance pour tout ce qu'il a pu m'apporter tout au long de ces quatre années.*

*Je remercie également Monsieur **Seydou Mahamadou**, professeur à l'université Paris Diderot, d'avoir accepté d'être le co-directeur de cette thèse et de me permettre de m'ouvrir à de nouvelles opportunités.*

*Je suis particulièrement reconnaissante à Monsieur **Seyfeddine Rahali** et son équipe, professeur à l'université Qassim en Arabie Saoudite, pour son aide à la réalisation de ce travail en ayant contribué à l'avancement d'une partie de mes calculs.*

*Je suis profondément sensible à l'honneur que m'a fait Monsieur **Messikh Nabil** en acceptant de présider cette commission d'examen. Je tiens aussi à remercier Messieurs **Bougdah Nabil** et **Zaïter Abdellah** d'avoir accepté d'être les examinateurs scientifiques de cette thèse. J'apprécie énormément leurs commentaires et questions qui m'ont procuré de nouvelles pistes de réflexion.*

Je remercie également tous mes collègues et amis de longue date qui se reconnaîtront ici avec qui j'ai partagé des sentiments aussi forts soient-ils que indescriptible tout le long de cette aventure de Doctorat, de la joie le jour de notre réussite au concours mélangés à la frustration, fatigue et à la fin victoire et fierté. Je leur exprime ma profonde sympathie et leur souhaite beaucoup de succès à leurs tours.

Mes remerciements s'adressent enfin à ma famille qui a toujours su m'épauler aux moments les plus difficiles.

Je dédie ce modeste travail

À mes chers parents

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve à leurs égards. Je tiens à les remercier pour leurs encouragements et soutient qu'ils m'ont toujours apporté à chaque étape de ma vie. Sans eux je ne serai jamais arrivée où j'en suis aujourd'hui, Que le tout puissant leurs procure santé, bonheur et longue vie incha'Allah.

À mon mari qui s'est montré compréhensif et qui a bien su gérer mon stress et mes sautes d'humeur assez fréquentes ces derniers mois.

À mes chères sœurs Dikra, Rayane et Amani

*À mamajida et mon défunt papajedi ainsi qu'à mes chères
tantes*

*À mes très chères amies Sara, Dalila et Naoual à qui je
souhaite beaucoup de bonheur et de succès.*

À ma belle famille

Ibtissem

Table des matières

Liste des abréviations.....	i
Liste des figures	iii
Liste des tableaux.....	v
Introduction générale.....	1
Références bibliographiques	4
Chapitre I : Chimie théorique, concepts de la méthode DFT	
I.1. Introduction	6
I.2. Equation de Schrödinger	6
I.3. La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité.....	7
I.3.1. La densité électronique	8
I.3.2. Théorèmes de Hohenberg et Kohn.....	9
I.3.3. Les équations de Kohn et Sham.....	10
I.4. Différentes classes des fonctionnelles	11
I.4.1. L'approximation de la densité locale (LDA).....	11
I.4.2. L'approximation du gradient généralisé (GGA).....	12
I.4.3. Fonctionnelles hybrides	12
I.5. Fonctionnelles employées	13
I.5.1. La fonctionnelle B97-3C	13
I.5.2. La fonctionnelle BLYP-D4.....	13
I.6. Analyses DFT	13
I.6.1. L'analyse par décomposition de charge CDA et ECDA	13
I.6.2. Le gradient réduit de la densité (NCI-RDG).....	14
I.6.3. Le modèle du gradient indépendant IGM (Independent gradient model)	14
I.6.4. NBO.....	15

I.7. Logiciels utilisés	15
I.7.1. ORCA 4.2.0	15
I.7.2. Multiwfn : A Multifunctional Wavefunction Analyzer.....	15
I.7.3. Visual Molecular Dynamics (VMD)	16
I.7.4. IboView	16
I.7.5. Gaussian 09.....	16
I.7.6. Jmol	16
Références bibliographiques	17
Chapitre II : Étude DFT de l'encapsulation de la chloroquine et la dexaméthasone par les cyclodextrines.	
II.1. Introduction	20
1^{ère} partie : Généralités	
II.2. Les Cyclodextrines	22
II.2.1. Historique	22
II.2.2. Structure chimique	24
II.2.3. Propriétés physico-chimiques	24
II.2.4. Domaines d'application.....	26
II.2.4.a. L'industrie alimentaire.....	26
II.2.4.b. L'industrie pharmaceutique	26
II.2.4.c. L'industrie cosmétique	27
II.3. La chloroquine.....	27
II.3.1. Historique	27
II.3.2. Structure chimique	28
II.3.3. Nomenclature (nom chimique)	28
II.3.4. Propriétés physico-chimiques	28
II.4. La dexaméthasone	29
II.4.1. Historique	29

II.4.2. Structure chimique	29
II.4.3. Nomenclature (nom chimique)	30
II.4.4. Propriétés physico-chimiques	30
2^{ème} partie : Etude théorique	
II.5. Méthodologie de calcul.....	31
II.6. Résultats et discussions.....	33
II.6.1. Étude de la complexation de la chloroquine avec l' α et la β -cyclodextrine	33
II.6.1.a. Calculs des énergies de complexation	33
II.6.1.b. Paramètres chimiques quantiques	35
II.6.1.c Caractérisation des interactions non-covalentes	37
II.6.1.d. L'Analyse par décomposition de charge	41
II.6.1.e. Caractérisation des liaisons hydrogène.....	41
II.6.2. Étude de la complexation entre la dexaméthasone et la β -cyclodextrine	45
II.6.2.a Calculs des énergies de complexation	45
II.6.2.b. Analyse IGM des interactions intermoléculaires	47
II.6.2.c. Analyse NBO	49
II.7. Conclusions	51
Références bibliographiques	52
Chapitre III : Étude théorique de l'encapsulation de molécules d'intérêt environnemental dans les matériaux macrocycliques à base de pillararènes et de calixarènes.	
III.1. Introduction.....	58
1^{ère} partie : Généralités	
III.2. Les Pillar[5]arènes.....	61
III.2.1. Historique	61
III.2.2. Structure chimique.....	61
III.2.3. Propriétés physico-chimiques.....	62
III.2.4. Domaines d'application	63

III.3. Les Calixarènes	63
III.3.1. Historique	63
III.3.2. Structure chimique	65
III.3.3. Propriétés physico-chimiques.....	67
III.3.4. Domaines d'application	67
III.3.4.a. Applications en biologie.....	68
III.3.4.b. La détection Chimique	68
III.4. Les molécules invitées CO ₂ , CH ₄ , SO ₂ et 2,4-dinitrotoluène	69
III.4.1. Structure chimique, nomenclature et propriétés physico-chimiques	69
2^{ème} partie : Étude théorique	
III.5. Méthodologie des calculs DFT	70
III.6. Résultats et discussions	72
III.6.1. Étude de l'interaction entre les molécules CO ₂ , CH ₄ et SO ₂ et les systèmes hôtes P5, P5Q, CX4, CX4-NH ₂ et CX5	72
III.6.1.a. Calculs DFT-D4 des énergies de complexation	72
III.6.1.b. Caractérisation des interactions non-covalentes intermoléculaires	73
III.6.2. Étude de l'interaction entre le 2,4-dinitrotoluène et le calix[4]arène	74
III.6.2.a. Calculs DFT-D4 des énergies de complexation	74
III.6.2.b. Caractérisation des interactions non-covalentes intermoléculaire.....	74
III.7. Conclusions.....	76
Références bibliographiques	77
Conclusion générale.....	82
Annexe	

Liste des abréviations

DFT : Density Functional Theory- la théorie de la fonctionnelle de la densité.

CQ : Chloroquine.

DEX : Dexaméthasone.

2,4-DNT : 2,4-Dinitrotoluène.

CD : Cyclodextrine.

α -CD: α -cyclodextrine.

β -CD: β -cyclodextrine.

γ -CD: γ -cyclodextrine.

HF: Hartree Fock.

KS : Kohn & Sham.

LDA: Local-density Approximation- L'approximation de la densité locale.

GGA : Generalized Gradient Approximation- l'Approximation du gradient généralisé.

PBE: Perdew-Burke et Enzerhof.

B3LYP: Becke 3-Parameter, Lee, Yang et Parr.

BLYP-D4 : Becke, Lee, Yang et Parr-D4.

CDA : Charge Decomposition Analysis- L'analyse par décomposition de charge.

ECDA: Extended Charge Decomposition Analysis.

NCI-RDG: Non-Covalent Interactions- Reduced electron Density Gradient.

IGM: Independent Gradient Model- Modèle du gradient indépendant.

IGMH: Independent Gradient Model based on Hirshfeld partition.

NBO: Natural Bond Orbitals.

BSSE: Basis Set Superposition Error.

RI: Resolution of the Identity Method.

SMD: Solvation Model.

Multiwfn: Multifunctional Wavefunction Analyzer.

VMD: Visual Molecular Dynamics.

HOMO: High Occupied Molecular Orbital

LUMO: Low Unoccupied Molecular Orbital

LP: Lone Pair.

BD*: σ^* antibonding orbital.

RMN: Résonance Magnétique Nucléaire.

CO₂: Dioxyde de carbone.

CH₄: Méthane.

SO₂: Dioxyde de soufre.

N₂ : Azote.

IPCC: Intergovernmental Panel on Climate Change.

USEPA: United States Environmental Protection Agency.

GWP: Global Warming Potential.

NACs: Nitro Aromatic Compounds.

IMS: Spectrométrie de mobilité ionique.

P5 : Pillar[5]arène.

P5Q: Pillar[5]quinone.

CX [4]: Calix[4]arènes.

CX [5]: Calix[5]arènes.

CX [6]: Calix[6]arènes.

CX [8]: Calix[8]arènes.

CX4-NH₂: Aminocalix[4]arène.

TNT: Trinitrotoluène.

GCP: Grimme's Geometrical Counterpoise.

Liste des figures

Chapitre II : Étude DFT de l'encapsulation de la chloroquine et la dexaméthasone par les cyclodextrines.

Figure II.1. (A) Structure générale des cyclodextrines, (B) Structure montrant la forme en cône des cyclodextrines.....	24
Figure II.2. Formation d'un complexe d'inclusion 1:1, la chloroquine comme invité et la cyclodextrine molécule hôte.....	25
Figure II.3. Structure chimique de la chloroquine.....	28
Figure II.4. Structure chimique du dexaméthasone.....	29
Figure II.5. Système de coordonnées décrivant le processus de complexation de la chloroquine pour les modes A et B. Code couleur : gris : carbone ; vert : chlore ; bleu : azote ; rouge : oxygène ; blanc : hydrogène.....	32
Figure II.6. Système de coordonnées décrivant le processus de complexation de la dexaméthasone pour les modes A et B. Code couleur : gris : carbone ; vert : fluor ; rouge : oxygène ; blanc : hydrogène.....	32
Figure II.7. Orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) des complexes CQ@ α -CD et CQ@ β -CD.....	36
Figures II.8. Les isosurfaces NCI-RDG (isovalue 0.5 a.u.) des complexes CQ@ α -CD et CQ@ β -CD.....	38
Figure II.9. Les isosurfaces IGM (isovalue 0.01 a.u.) des complexes CQ@ α -CD et CQ@ β -CD.....	40
Figure II.10. Analyse NBO des liaisons hydrogène intermoléculaires significatives (lignes en pointillées) et le mode d'inclusion de la CQ à l'intérieur de l' α - et la β -CD.....	44
Figure II.11. Vue latérale (a) et en dessus (b) de l'inclusion partielle de la dexaméthasone dans la cavité de la β -CD calculé en phase gazeuse au niveau BLYP-D4/def2-TZVP.....	46
Figure II.12. Isosurface IGM (isovalue = 0.006 a.u.) du complexe Dex@ β -CD.....	48
Figure II.13. Liaisons hydrogène significatives (en Å) entre la dexaméthasone et la β -CD dans le complexe Dex@ β -CD.....	50

Chapitre III : Étude théorique de l'encapsulation de molécules d'intérêt environnemental dans les matériaux macrocycliques à base de pillararènes et de calixarènes.

Figure III.1. Structure générale des Pillar[n]arènes.	61
Figure III.2. Structure en 3D du Pillar[5]arène, (a) vue de haut et (b) vue de côté (c) structure en nid d'abeilles des Pillar[5]arènes.	62
Figure III.3. (a) Structure générale du pillar[5]quinone et (b) vue tridimensionnelle de sa structure moléculaire.	62
Figure III.4. Photographies tirées d'un ouvrage de Jacques Vicens et Jack Harrowfield permettant la comparaison entre le « Calix Crater » (à gauche), et un model moléculaire de calix[4]arène (à droite).	65
Figure III.5. Structure générale des calix[n]arènes.	65
Figure III.6. Représentations 3D du calix[4]arène avec indication des nomenclatures utilisées pour identifier les bords de la couronne	66
Figure III.7. Représentation des quatre conformations des calix[4]arenes ; (a) cône, (b) cône partiel, (c) 1,2-alternée et (d) 1,3-alternée.	66
Figure III.8. Représentations 3D du (a) calix[4]arène-NH ₂ et (b) calix[5]arène.	67
Figure III.9. Système de coordonnées décrivant le processus de complexation entre le 2,4-DNT et le calix[4]arène.	71
Figure III.10. Isosurface IGM des complexes CO ₂ @P5 (à gauche), CH ₄ @CX4 (au milieu) et SO ₂ @CX5 (à droite).	73
Figure III.11. Isosurface IGM du complexe 2,4-DNT@CX4.	75

Liste des tableaux

Chapitre II : Étude DFT de l'encapsulation de la chloroquine et la dexaméthasone par les cyclodextrines.

Tableau II.1. Historique des cyclodextrines.	23
Tableau II.2. Propriétés physico-chimiques des cyclodextrines.	25
Tableau II.3. Propriétés physico-chimiques de la chloroquine.	28
Tableau II.4. Quelques Propriétés physico-chimiques du dexaméthasone.....	30
Tableau II.5. Les énergies de complexation entre la chloroquine et les hôtes α - et β -CD calculées avec la fonctionnelle B97-3c (énergies en kJ/mol).....	34
Tableau II.6. Paramètres chimiques quantiques des systèmes α -CD, β -CD, CQ, CQ@ α -CD et CQ@ β -CD calculés avec la fonctionnelle B97-3c.....	35
Tableau II.7. L'analyse NBO des liaisons hydrogène et des énergies de stabilisation $E^{(2)}$ (kJ/mol) pour les complexes CQ@ α -CD et CQ@ β -CD.	42
Tableau II.8. Energies de complexation en (KJ/mol) de la β -CD avec la dexaméthasone calculées en phase gazeuse au niveau BLYP-D4/def2-TZVP.	45
Tableau II.9. Analyse NBO des liaisons hydrogènes et leurs énergies de stabilisation $E^{(2)}$ (KJ/mol) pour le complexe Dex@ β -CD.	49

Chapitre III : Étude théorique de l'encapsulation de molécules d'intérêt environnemental dans les matériaux macrocycliques à base de pillararènes et de calixarènes.

Tableau III. 1. Quelques propriétés physico-chimiques des pillar[5]arenes	63
Tableau III.2. Historique des calixarènes	64
Tableau III.3. Quelques propriétés physico-chimiques des calixarènes.	67
Tableau III.4. Tableau regroupant les principales propriétés physico-chimiques du CH ₄ , CO ₂ , SO ₂ et 2,4-DNT.....	69
Tableau III.5. Énergies de complexation (kJ/mol) calculées en phase gazeuse au niveau BLYP-D4/def2-SVP	72
Tableau III.6. Énergies de complexation (kJ/mol) entre le 2,4-DNT et le calix[4]arène, calculées en phase gazeuse au niveau BLYP-D4/def2-SVP.	74

Introduction

Générale

Introduction Générale

La chimie computationnelle est une discipline de la chimie qui consiste à utiliser des outils informatiques afin de prévoir théoriquement le comportement et les propriétés des matériaux, elle joue donc un rôle important et complémentaire aux côtés de la chimie expérimentale. Divers logiciels de chimie computationnelle ont été développés et adaptés dans lesquels les méthodes de calcul de chimie quantique basées sur différents formalismes (ab initio, théorie de la fonctionnelle de la densité, etc.) [1-3] sont implémentées.

Définie par Jean-Marie Lehn comme la chimie au-delà de la molécule, la chimie supramoléculaire [4] constitue l'un des domaines où la chimie computationnelle s'avère être indispensable pour l'étude des interactions non-covalentes entre espèces chimiques. C'est à Pedersen, Lehn et Cram qu'on doit les premiers progrès de la chimie supramoléculaire suite à la découverte en 1967 des éthers couronnes [5], ce qui leur a valu le prix Nobel de la chimie en 1987 [6] pour leur contribution au développement de cette nouvelle discipline.

Les associations intermoléculaires entre deux espèces chimiques (un macrocycle hôte et un ion ou molécule invitée) conduisant à la formation de complexes de type hôte-invité fut un point de départ important de la chimie supramoléculaire. En se basant principalement sur le phénomène d'inclusion [5], elle permet la construction de nouvelles structures via un assemblage moléculaire d'un certain nombre de composés chimiques qu'on appelle complexes d'inclusion où la molécule hôte et la molécule invitée interagissent entre elles par l'intermédiaire d'interactions intermoléculaires non covalentes et réversibles à savoir les liaisons hydrogène, les interactions de Van der Waals, les interactions π - π , les interactions électrostatiques, CH- π ... etc. [7]. Ces interactions sont relativement faibles et ont une énergie beaucoup plus faible que celle des liaisons covalentes [7] ; ce qui favorise la réversibilité des complexes formés et constitue une propriété avantageuse pour les structures supramoléculaires.

Ainsi, l'intérêt particulier porté sur les macrocycles dotés de cavités intrinsèques vient principalement de leur capacité à former des complexes hôte-invité, en se comportant comme des systèmes hôtes pouvant accueillir diverses molécules. Le processus d'encapsulation réversible permet aux molécules invitées de se libérer facilement [8]. Par ailleurs, les systèmes macrocycliques présentent d'autres avantages, tels que la facilité de leur synthèse et leur manipulation, la sélectivité des molécules invitées et plus particulièrement leur bas coût et leur rentabilité [9,10]. Les matériaux supramoléculaires trouvent des applications dans

plusieurs domaines à savoir, l'administration des médicaments, la catalyse, la reconnaissance moléculaire, l'auto-assemblage, la séparation, le stockage d'énergie, la détection, l'adsorption et le stockage des gaz [11–13].

La majorité des structures déjà connues et utilisées à savoir, les couronnes éthers [14], cucurbit[n]urils [15], calix[n]arènes [16], cyclodextrins [17]...etc, appelées aussi « macrocycles traditionnels » ont pu dominer la chimie hôte-invité du 20^{ème} siècle [4]. Ces dernières années, l'émergence de nouveaux macrocycles fonctionnels a fait progresser la chimie supramoléculaire [18]. En 2008, une nouvelle classe de composés macrocycliques appelés pillararènes a été synthétisée et largement étudiée [ref *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 15, 5022–5023], les pillararènes présentent des interactions hôte-invité uniques.

La chimie computationnelle s'est imposée ces dernières années comme un outil efficace pour l'étude des processus d'inclusion dans les complexes hôte-invité et des interactions non covalentes qui s'y forment [19–24]. En particulier, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est bien adaptée pour étudier ces systèmes et prédire leurs propriétés énergétiques et structurales [25–27].

L'objectif principal de cette thèse est d'étudier théoriquement la formation de complexes d'inclusion de molécules à visées thérapeutique et environnementale avec différents hôtes macrocycliques afin de mettre en évidence les interactions mises en jeu par le biais de calculs DFT tenant compte des effets de dispersion.

Ce manuscrit s'articule autour de trois chapitres comme suit :

- Dans le premier chapitre, nous donnons un aperçu des concepts nécessaires à la compréhension de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) utilisée dans le cadre de cette thèse.
- Le deuxième chapitre est dédié à deux études liées au Covid-19. Ce chapitre comporte deux volets, le premier volet présente des généralités sur les complexes d'inclusion. Quant au second volet, il porte sur des calculs DFT effectués sur les complexes chloroquine@ α -cyclodextrine, chloroquine@ β -cyclodextrine et dexaméthasone@ β -cyclodextrine.
- Dans le troisième et dernier chapitre, nous nous sommes intéressés à la thématique environnementale en investiguant théoriquement l'interaction entre le 2,4-dinitrotoluène et le calix[4]arène ainsi que le processus de confinement des

molécules CO_2 , CH_4 et SO_2 dans les systèmes macrocycliques suivants :
pillar[5]arène, pillar[5]quinone, calix[4]arène, calix[4]arène- NH_2 et calix[5]arène.

Enfin, ce travail se termine par une conclusion générale dans laquelle nous dressons une synthèse des principaux résultats obtenus.

Références bibliographiques

- [1] J.-L. Rivail, *Éléments de chimie quantique à l'usage des chimistes* (2e édition). EDP Sciences, 2012.
- [2] D. A. McQuarrie et J. D. Simon, *Chimie physique: approche moléculaire: cours et exercices corrigés*. Dunod, 2000.
- [3] S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez, et A. Dibi, « Contribution à l'étude de la relation structure-activité dans des nouveaux macrolides antibiotiques », 2005.
- [4] T. Ogoshi, T. Kakuta, et T. Yamagishi, « Applications of Pillar [n] arene-Based Supramolecular Assemblies », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 58, n° 8, p. 2197-2206, 2019.
- [5] G. Fukuhara, « Analytical supramolecular chemistry: Colorimetric and fluorimetric chemosensors », *J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.*, vol. 42, p. 100340, 2020.
- [6] N. L. Strutt et al., « Incorporation of an A1/A2-difunctionalized pillar [5] arene into a metal-organic framework », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 134, n° 42, p. 17436-17439, 2012.
- [7] J.-H. Deng et al., « π - π stacking interactions: Non-negligible forces for stabilizing porous supramolecular frameworks », *Sci. Adv.*, vol. 6, n° 2, p. eaax9976, 2020.
- [8] K. Wang, J. H. Jordan, X.-Y. Hu, et L. Wang, « Supramolecular strategies for controlling reactivity within confined nanospaces », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 59, n° 33, p. 13712-13721, 2020.
- [9] L.-L. Tan, Y. Zhu, Y. Jin, W. Zhang, et Y.-W. Yang, « Highly CO₂ selective pillar [n] arene-based supramolecular organic frameworks », *Supramol. Chem.*, vol. 30, n° 7, p. 648-654, 2018.
- [10] J. Lü et al., « A robust binary supramolecular organic framework (SOF) with high CO₂ adsorption and selectivity », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 136, n° 37, p. 12828-12831, 2014.
- [11] C. Gaeta et D.-X. Wang, « New Macrocycles and Their Supramolecular Perspectives », *Frontiers in Chemistry*, vol. 8. Frontiers Media SA, p. 128, 2020.
- [12] B. Phillips, S. Banerjee, X. Tu, et L. Fang, « Electrical vapour sensing with macrocyclic molecular receptors », *Supramol. Chem.*, vol. 32, n° 3, p. 165-177, 2020.
- [13] Q. Lin et al., « Pillar [5] arene-based supramolecular organic framework with multi-guest detection and recyclable separation properties », *Chem. Eur. J.*, vol. 24, n° 4, p. 777-783, 2018.
- [14] C. J. Pedersen, « The discovery of crown ethers », *Science*, vol. 241, n° 4865, p. 536-540, 1988.
- [15] W. A. Freeman, W. L. Mock, et N. Y. Shih, « Cucurbituril », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 103, n° 24, p. 7367-7368, 1981.
- [16] C. D. Gutsche, « *Calixarenes H/C* ». Royal Society of Chemistry, 1989.
- [17] E. M. Del Valle, « Cyclodextrins and their uses: a review », *Process Biochem.*, vol. 39, n° 9, p. 1033-1046, 2004.
- [18] P. J. Cragg et K. Sharma, « Pillar [5] arenes: fascinating cyclophanes with a bright future », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 41, n° 2, p. 597-607, 2012.
- [19] H. Allal, Y. Belhocine, S. Rahali, M. Damous, et N. Ammouchi, « Structural, electronic, and energetic investigations of acrolein adsorption on B36 borophene

- nanosheet: a dispersion-corrected DFT insight », *J. Mol. Model.*, vol. 26, n° 6, p. 1-12, 2020.
- [20] M. Athar, H. Behzadi, et S. Makki, « Understanding non-covalent interactions by NMR in urea-and thiourea-substituted calixarene complexes », *Monatshefte Für Chem.-Chem. Mon.*, vol. 151, n° 5, p. 743-749, 2020.
- [21] A. Kasprzak, K. M. Borys, S. Molchanov, et A. Adamczyk-Woźniak, « Spectroscopic insight into supramolecular assemblies of boric acid derivatives and β -cyclodextrin », *Carbohydr. Polym.*, vol. 198, p. 294-301, 2018.
- [22] J. Lee, S.-S. Lee, S. Lee, et H. B. Oh, « Noncovalent complexes of cyclodextrin with small organic molecules: Applications and insights into host-guest Interactions in the gas phase and condensed phase », *Molecules*, vol. 25, n° 18, p. 4048, 2020.
- [23] C. Gropp, B. L. Quigley, et F. Diederich, « Molecular recognition with resorcin [4] arene cavitands: switching, halogen-bonded capsules, and enantioselective complexation », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 140, n° 8, p. 2705-2717, 2018.
- [24] B. Gassoumi, M. Chaabene, H. Ghalla, et R. B. Chaabane, « Role of hydrogen bonding interactions within of the conformational preferences of calix [n= 4, 6, 8] arene: DFT and QTAIM analysis », *J. Mol. Model.*, vol. 26, n° 1, p. 1-11, 2020.
- [25] I. M. Assaba, S. Rahali, Y. Belhocine, et H. Allal, « Inclusion complexation of chloroquine with α and β -cyclodextrin: Theoretical insights from the new B97-3c composite method », *J. Mol. Struct.*, vol. 1227, p. 129696, 2021.
- [26] K. Oqmhula, K. Hongo, R. Maezono, et T. Ichibha, « Ab Initio Evaluation of Complexation Energies for Cyclodextrin-Drug Inclusion Complexes », *ACS Omega*, vol. 5, n° 31, p. 19371-19376, 2020.
- [27] T. Aree, « Inclusion complex of β -cyclodextrin with coffee chlorogenic acid: New insights from a combined crystallographic and theoretical study », *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.*, vol. 75, n° 1, p. 15-21, 2019.

Chapitre I

I.1. Introduction

Au siècle dernier, les physiciens ont pu constater que le comportement des petites particules telles que les électrons ne peut pas être décrit via les concepts de la mécanique classique [1] qui demeure insuffisante quant à la détermination à l'échelle quantique de la géométrie, la structure électronique ainsi que d'autres observables physiques et chimiques d'un système moléculaire. Toutefois, le développement incessant des ordinateurs et moyens de calculs ont fait progresser cette discipline naissante dans les années 30 qu'est la chimie quantique [2] qui va permettre de calculer et de prédire les propriétés physico-chimiques des systèmes moléculaires de plus en plus complexes [3]. En effet, les calculs de chimie quantique se sont révélés non seulement utiles mais aussi complémentaires des analyses expérimentales.

Dans ce chapitre, nous introduisons un rappel des fondements de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) puis nous présentons les codes de calcul et les outils d'analyse utilisés dans le cadre de cette thèse.

I.2. Equation de Schrödinger

L'objectif fondamental de la chimie quantique est la résolution de l'équation de Schrödinger [4] décrivant la structure électronique d'un système à « N électrons » et « M noyaux » et qui s'écrit comme suit :

$$H\Psi = E\Psi \quad (1)$$

Avec : H : l'opérateur Hamiltonien.

Ψ : La fonction d'onde du système.

E : Énergie totale du système.

L'opérateur Hamiltonien est la somme de l'opérateur énergie cinétique T et de l'opérateur énergie potentielle V, donc :

$$H = T + V \quad (2)$$

L'Hamiltonien d'un système formé de M noyaux et N électrons interagissant, s'écrit sous la forme

$$H = T_N + T_e + V_{NN} + V_{eN} + V_{ee} \quad (3)$$

Avec : T_N : l'opérateur d'énergie cinétique des noyaux.

T_e : l'opérateur d'énergie cinétique des électrons.

V_{NN} : terme de répulsion noyau-noyau.

V_{eN} : terme d'attraction électron-noyau.

V_{ee} : terme de répulsion électron-électron.

En unités atomiques ($\hbar = e^2 = m_e = 1$), on peut donc écrire l'Hamiltonien comme suit :

$$H = - \sum_{A=1}^M \frac{\nabla_A^2}{2M_A} - \sum_{i=1}^N \frac{\nabla_i^2}{2} + \sum_{A=1}^M \sum_{A<B}^M \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} - \sum_{i=1}^M \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{iA}} - \sum_{i=1}^N \sum_{i<j}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (4)$$

Où : A, B : désignent les noyaux.

i, j : désignent les électrons.

r_A et r_i : sont les positions de M (noyaux) et N (électrons) respectivement.

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

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

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

Z_A : est le numéro atomique du noyau.

M_A : est la masse du noyau en unités de la masse d'un électron.

∇_A^2 et ∇_i^2 : sont les opérateurs Laplaciens.

En remplaçant (2) dans (1) on obtient la formule générale de l'équation de Schrödinger non relativiste et indépendante du temps écrite comme ci-dessous :

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

Cependant, la résolution de l'équation de Schrödinger sous cette forme n'est possible analytiquement que pour les systèmes monoélectroniques. Une question fondamentale se pose alors : comment résoudre cette équation pour des systèmes à N corps (systèmes polyélectroniques où N est supérieur à 3) ? C'est la raison pour laquelle plusieurs approximations ont été développées pour contourner cette difficulté afin de rendre possible l'obtention d'une solution approchée de ce problème.

Parmi ces principales approximations, se trouvent celles de Born-Oppenheimer [5] Hartree, Hartree-Fock [6,7] et la DFT.

I.3. La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, Density Functional Theory) [8–10] est la méthode la plus utilisée ces dernières décennies dans les calculs quantique car elle permet de traiter des systèmes variés comportant une centaine d'atomes avec des temps de calcul raisonnables.

L'approximation DFT s'appuie sur le modèle développé par Thomas [11] et Fermi [12,13] à la fin des années 1920. Néanmoins, il a fallu attendre les années 1964 et 1965 pour

établir le formalisme théorique actuel sur lequel repose la méthode DFT grâce aux travaux de Hohenberg, Kohn et Sham. Le principe de la théorie DFT stipule que l'on peut déterminer les propriétés observables d'un système à l'état fondamental via sa densité électronique totale comme variable fondamentale, il s'agit alors d'une quantité plus facile à traiter. Ainsi la DFT peut remplacer avantageusement les méthodes traditionnelles basées sur la fonction d'onde.

I.3.1. La densité électronique

Etant définis comme des particules indissociables et indiscernables, les électrons sont considérés comme un nuage électronique où un électron seul ne peut être localisé en tant qu'une particule individuelle [14] En revanche, chaque électron peut être identifié ou caractérisé par sa probabilité de présence dans un élément de volume, qui correspond à la densité électronique $\rho(r)$. La densité électronique permet de connaître les régions de l'espace où les électrons séjournent le plus souvent et c'est une observable qui peut être mesurée expérimentalement par la diffraction des rayons X.

Donc par définition, la densité électronique est la probabilité de trouver un électron parmi les N électrons du système dans un élément de volume dr à la position r . Elle est définie comme étant l'intégrale multiple sur les coordonnées de l'espace et de spin de tous les électrons et s'exprime comme suit :

$$\rho(r) = N \int \dots \int |\Psi(r_1, r_2, \dots, r_N)|^2 dr_2 dr_3 \dots dr_N \quad (6)$$

La densité électronique est une fonction positive qui dépend uniquement des 3 variables spatiales (x,y,z). Elle s'annule à l'infini et vaut N (le nombre total d'électrons) lorsqu'elle est intégrée sur tout l'espace.

$$\left\{ \begin{array}{l} \rho(r \rightarrow \infty) = 0 \\ \int \rho(r) dr = N \end{array} \right. \quad (7)$$

Il a été constaté que $\rho(r)$ contient assez d'informations pour décrire les propriétés d'un système atomique tandis que ψ dispose de beaucoup plus d'informations dont certaines ne sont pas nécessaires pour la description de la liaison chimique. De ce fait, plusieurs tentatives de mise en place d'un formalisme quantique basé sur cette quantité ont été proposées et c'est à Hohenberg et Kohn que revient le mérite d'un formalisme exact [15].

I.3.2. Théorèmes de Hohenberg et Kohn

En 1964, Hohenberg et Kohn ont pu établir le formalisme de la DFT en se basant sur deux théorèmes simples, connus sous les noms de théorèmes de Hohenberg-Kohn [16].

A. Théorème 1

Il est bien connu qu'un système atomique peut être envisagé, soit à partir de son nuage électronique via la densité électronique, ou bien à travers les noyaux via le potentiel extérieur. Hohenberg et Kohn ont démontré qu'il existe une correspondance biunivoque entre le potentiel extérieur et la densité électronique permettant d'exprimer le premier comme une fonctionnelle de la deuxième. Et en particulier, l'énergie peut être calculée comme une fonctionnelle de la densité valide pour tout potentiel externe, soit :

$$E = F[\rho(r)] \quad (8)$$

Puisque le potentiel est déterminé, l'opérateur Hamiltonien peut donc être déterminé et par conséquent, à partir de ce théorème toutes les propriétés du système peuvent être déterminées en connaissant seulement la densité électronique de l'état fondamental $\rho_0(r)$ [17].

B. Théorème 2

Il existe une fonctionnelle universelle exprimant l'énergie en fonction de la densité électronique $\rho(r)$, valide pour tout potentiel externe. Le second théorème de Hohenberg et Kohn stipule que toutes les propriétés d'un système défini par un potentiel externe v_{ext} et un nombre d'électrons donnés peuvent être déterminées à partir de la densité électronique de l'état fondamental. L'énergie atteint sa valeur minimale si et seulement si la densité électronique est celle de l'état fondamental $\rho_0(r)$.

Ce deuxième théorème de Hohenberg et Kohn est un principe variationnel analogue à celui proposé dans l'approche Hartree-Fock mais exprimé pour des énergies fonctionnelles d'une densité, $E[\rho(r)]$ et non d'une fonction d'onde, $E[\psi]$. L'application de cette approche variationnelle se limite à la recherche de l'énergie de l'état fondamental et est limitée plus précisément à l'état fondamental pour une symétrie donnée [15]. Cette fonctionnalité peut être exprimée selon l'expression suivante :

$$E[\rho(r)] = F_{HK}[\rho(r)] + \int V_{ext} \rho(r) dr \quad (9)$$

$V_{ext} \rho(r)$: représente le potentiel externe, inclut l'interaction coulombienne des électrons avec les noyaux.

$F_{HK}[\rho(r)]$: représente la fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn.

Calculer l'énergie à partir de la densité est à priori tentant, puisqu'on passe d'une fonction ψ à $3N$ variables d'espace à une fonction ρ à seulement 3 variables. Le problème c'est qu'on ne connaît rien de la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn $F_{HK}[\rho(r)]$ et sa forme analytique demeure inconnue. Elle regroupe deux termes (T_{el} et V_{el-el}) eux-mêmes fonctionnelles de la densité [15]. Cependant, Il n'existe pas une expression analytique exacte pour exprimer le terme d'énergie cinétique comme une fonctionnelle de la densité électronique. En 1965, Kohn et Sham remédient à ce problème en utilisant les équations de Kohn-Sham [18].

I.3.3. Les équations de Kohn et Sham

La méthode de Kohn et Sham [18] consiste à remplacer le système réel d'électrons en interaction par un système fictif sans interaction qui possède une densité électronique identique à celle du système réel. Dans ce cas, il est possible de donner une expression exacte de l'opérateur de l'énergie cinétique d'un système de N électrons non interagissant comme une fonctionnelle de la densité $\rho(r)$. La fonctionnelle exacte d'énergie prend la forme suivante :

$$E[\rho(r)] = T_0[\rho(r)] + V_{Ne}[\rho(r)] + J[\rho(r)] + E_{XC}[\rho(r)] \quad (10)$$

Avec :

T_0 : L'énergie cinétique de l'état fondamentale du système fictif.

$$T_0 = -\frac{1}{2} \sum_i \langle \varphi_i | \Delta | \varphi_i \rangle \quad (11)$$

- ❖ φ_i : Sont les orbitales de Kohn et Sham avec lesquelles la densité électronique est exprimée dans l'approche de Kohn et Sham.
- ❖ Cette énergie cinétique n'est pas égale à l'énergie cinétique du système réel.
- ❖ La différence entre les énergies cinétiques du système réel et du système fictif de l'état fondamental $\Delta T = T_{réel} - T_0$. T_0 est petit devant $T_{réel}$, donc l'énergie cinétique du système réel prend la majeure partie de l'énergie cinétique exacte.

V_{Ne} : L'énergie potentielle d'attraction noyaux-électrons.

$$V_{Ne}[\rho] = \int_{\infty} \sum_{i,K} \frac{Z_K \rho(r_1) dr_1}{R_{iK}} \quad (12)$$

J : L'intégral biélectronique décrivant l'interaction coulombienne entre les électrons (Une partie de l'énergie potentielle de répulsion électrons-électrons.

$$J[\rho] = \iint_{\infty} \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (13)$$

E_{XC} : L'énergie échange-corrélation.

L'énergie d'échange-corrélation est une fonctionnelle additionnelle qui décrit l'interaction inter-électronique qui comprend à la fois, l'énergie d'échange due au spin électronique et l'énergie de corrélation dynamique induite par le mouvement des électrons individuels. Ce terme représente le principal défi de la méthode KS.

Donc, il est d'une grande importance de trouver une expression aussi précise que possible pour le terme d'échange-corrélation, car la connaissance de ce dernier signifie que la solution du problème multi-corps est alors connue.

I.4. Différentes classes des fonctionnelles

Comme le potentiel d'échange-corrélation reste inconnu, cela implique que l'application de la DFT pour la résolution de l'équation de Schrödinger reste impossible. Pour cela, il a fallu avoir recours à différentes approximations pour l'évaluer. Il existe principalement deux types d'approximations : l'approximation de la densité locale (LDA) et l'approximation du gradient généralisé (GGA) ainsi que les méthodes qui en dérivent dans le cadre d'une approche non locale.

I.4.1. L'approximation de la densité locale (LDA)

L'approximation de la densité locale LDA (Local Density Approximation) proposée pour la première fois par Kohn et Sham est fondée sur le modèle du gaz uniforme d'électrons où on connaît les expressions exactes avec une excellente approximation des termes d'échange et de corrélation. Elle constitue l'approche la plus employée actuellement et la plus simple pour exprimer l'énergie d'échange-corrélation. Dans l'approximation LDA, la densité électronique est supposée localement uniforme et la fonctionnelle d'échange-corrélation est exprimée de la forme [15] :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}[\rho(r)] dr \quad (14)$$

$\varepsilon_{XC}[\rho(r)]$: désigne l'énergie d'échange et de corrélation par particule d'un gaz homogène d'électrons et peut être considérée comme la somme d'une contribution d'échange et de corrélation, soit [15] :

$$\varepsilon_{XC}[\rho(r)] = \varepsilon_X[\rho(r)] + \varepsilon_C[\rho(r)] \quad (15)$$

Son extension aux systèmes sans contrainte de spin c'est-à-dire en prenant en compte le spin de l'électron dans l'expression de la fonctionnelle prend le nom « LSDA » (Local Spin Density Approximation). Dans ce cas, la fonctionnelle d'échange-corrélation est exprimée comme [15] :

$$E_{XC}^{LSDA} [\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC} [\rho_\alpha(r), \rho_\beta(r)] dr \quad (16)$$

ρ_α et ρ_β : désignent respectivement les densités d'électrons associés aux états de spin up et down.

Les approximations LDA et LSDA fournissent souvent d'assez bons résultats pour décrire les propriétés moléculaires (géométrie, fréquences) bien qu'elle surestime les données énergétiques telles que l'énergie de liaison, de cohésion...etc

I.4.2. L'approximation du gradient généralisé (GGA)

Dans l'approche LDA qui est fondée sur le modèle du gaz uniforme d'électrons, la densité électronique est supposée uniforme, alors que le plus souvent dans les systèmes réels la densité électronique possède une variation spatiale donc inhomogène. Par conséquent, afin de pallier les défauts des méthodes LDA et LSDA il a fallu introduire une correction à cette fonctionnelle qui tiendrait compte du taux de variation de la densité.

L'approximation du gradient généralisé GGA (Generalized Gradient Approximation), consiste à rendre les fonctionnelles d'échange-corrélation dépendantes non seulement de la densité en chaque point, mais aussi de son gradient ∇ . Ces fonctionnelles ont la forme générale suivante [17] :

$$E_{XC}^{GGA}[\rho(r)] = \int \varepsilon_{XC}^{GGA} [|\rho(r)|, |\nabla[\rho(r)]|] \rho(r) dr \quad (17)$$

Les GGA existantes sont différentes l'une de l'autre par le choix de la fonctionnelle ($\rho(r), \nabla\rho(r)$). La fonctionnelle GGA la plus souvent employée est celle proposée par Perdew-Burke et Enzerhoft (PBE) en 1996 [19].

I.4.3. Fonctionnelles hybrides

Les fonctionnelles hybrides [20] ont été introduites dans le but d'améliorer la précision des fonctionnelles LDA et GGA en incorporant un certain pourcentage d'échange Hartree-Fock. Il a été démontré que la précision sur les énergies est encore meilleure qu'avec les GGA. La plus populaire des fonctionnelles hybrides est la fonctionnelle à trois paramètres de Becke (B3) et de Lee, Yang, Parr (LYP) connue sous le nom de B3LYP [21,22].

I.5. Fonctionnelles employées

Le développement de nouvelles fonctionnelles de plus en plus performantes constitue un défi pour la chimie quantique. Dans cette section, nous présentons les fonctionnelles choisies dans le cadre de ce travail et appliquées aux composés étudiés.

I.5.1. La fonctionnelle B97-3C

La fonctionnelle B97-3c [23] est une récente fonctionnelle proposée par Jan Gerit Brandenburg et al. en 2018, elle se présente comme une version révisée de la fonctionnelle B97-D dont la relation mathématique est donnée par l'équation suivante :

$$E_{tot}^{B97-3C} = E_{tot}^{mB97} + E_{D3} + E_{SRB} \quad (18)$$

Où E_{tot}^{mB97} est la version modifiée et réajustée de E_{XC}^{B97} , E_{D3} est une correction semi-empirique de type D3 à l'énergie et E_{SRB} un terme correctif qui dénote une légère modification de la base à courte portée.

I.5.2. La fonctionnelle BLYP-D4

La BLYP est une fonctionnelle qui appartient à la famille des fonctionnelles GGA pures [24] basée sur la combinaison de l'échange de Becke (B) [25] et la corrélation de Lee-Yang et Parr (LYP) [26]. Les fonctionnelles DFT traditionnelles ne décrivent pas correctement les interactions faibles, d'où la prise en compte de l'énergie de dispersion E_{disp} via l'ajout du terme D4 (BLYP-D4).

I.6. Analyses DFT

I.6.1. L'analyse par décomposition de charge CDA et ECDA

L'analyse par décomposition de charge CDA (en anglais : Charge decomposition analysis) proposée par Dapprich et Frenking en 1995, ainsi que sa version étendue ECDA (extended charge decomposition analysis) [27–29] est un schéma de partition permettant d'analyser les interactions donneur-accepteur au sein d'un complexe. Cette méthode peut être considérée comme une expression quantitative du modèle de Dewar, Chatt et Duncanson qui décrit les interactions métal-ligand entre deux fragments A et B en termes de mécanismes chimiques de donation de A vers B, de rétrodonation de B vers A et de répulsion électronique. L'objectif principale de cette analyse consiste à identifier la nature des échanges électroniques entre deux entités moléculaires A et B à une géométrie donnée. Néanmoins, il est important

de souligner que si ce schéma de partition permet d'obtenir des informations détaillées sur le changement de la structure électronique de AB causé par les interactions entre A et B en termes d'interactions orbitales, cependant aucune information directe n'est donnée sur les apports énergétiques associés à la réorganisation de la charge électronique.

I.6.2. Le gradient réduit de la densité (NCI-RDG)

Les interactions chimiques entre une protéine et un médicament, un catalyseur et son substrat, l'auto-assemblage de nanomatériaux et même certaines réactions chimiques sont dominées par des forces non-covalentes (NCI). Ces forces englobent plusieurs types d'interactions telles que les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes, les interactions de Van der Waals, les interactions électrostatiques, les interactions $\text{CH}\cdots\pi$, $\pi\cdots\pi$, etc. En 2010, Johnson et al. ont introduit une nouvelle approche pour caractériser les interactions non-covalentes appelée NCI [30–32] et basée sur le gradient réduit de la densité (RDG ou $s(r)$) (de l'anglais reduced electron density gradient) qui s'exprime comme une fonction de la densité électronique $\rho(r)$ afin d'effectuer l'analyse et la caractérisation des NCIs et estimer leur force, en se basant sur les creux qui apparaissent dans le graphique 2D du gradient réduit de la densité $s(r)$. Soit :

$$S(r) = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho(r)|}{\rho(r)^{4/3}} \quad (19)$$

Bien que l'analyse NCI soit capable d'identifier un modèle de liaison covalente, elle est généralement consacrée à la visualisation des interactions faibles dans les systèmes biologiques. Grâce à des logiciels de visualisation, tels que le VMD, les régions des interactions dans l'espace 3D peuvent être visuellement associées à un code couleur indiquant le type d'interaction comme suit :

- Rouge pour les interactions fortement répulsives comme l'effet stérique.
- Vert pour les faibles interactions comme Van der Waals.
- Bleu pour les interactions fortement attractives comme les liaisons hydrogène.

I.6.3. Le modèle du gradient indépendant IGM (Independent gradient model)

L'approche NCI, bien qu'elle soit très utile pour l'identification des interactions non covalentes, elle présente cependant des difficultés quant à la localisation précise des régions d'interactions non covalentes dans le graphe 2D de $s(r)$. Lefebvre et al. ont proposé une

approche complémentaire basée sur le modèle du gradient indépendant dénotée IGM (Independent Gradient Model) [33,34] qui comme l'approche NCI-RDG, fournit aux chimistes une compréhension visuelle des interactions présentes dans les systèmes chimiques. Ce modèle a été développé afin d'obtenir une identification automatique des interactions intermoléculaires et cela en définissant une densité électronique pro-moléculaire de référence où l'on considère que les molécules du système n'interagissent pas. La génération d'isosurfaces tridimensionnelles représentant exclusivement les interactions intermoléculaires constitue un avantage attrayant en faveur de cette approche.

I.6.4. NBO

La méthode NBO [35–37] proposée par Weinhold consiste en un découpage de la densité électronique permettant de décrire la structure électronique d'un système chimique. Les orbitales atomiques de départ sont transformées via des orbitales atomiques naturelles (NAO) et des orbitales hybrides naturelles (NHO) en orbitales de liaison naturelles (NBO). Les NBOs ainsi obtenues correspondent au schéma de Lewis dans lequel les liaisons à deux centres et les paires libres sont localisées.

I.7. Logiciels utilisés

I.7.1. ORCA 4.2.0

Les calculs DFT de cette thèse ont été majoritairement effectués avec le code ORCA (version 4.2.0) [38]. ORCA est un logiciel développé par Frank Neese et son groupe de recherche, dans lequel sont implémentées pratiquement toutes les méthodes modernes de chimie quantique y compris la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Il est bien adapté au traitement des systèmes de grande taille.

I.7.2. Multiwfn : A Multifunctional Wavefunction Analyzer

Multiwfn [39] est un programme multifonctionnel conçu pour l'analyse des résultats de divers codes de calcul tels que ORCA, GAUSSIAN, GAMESS, etc. Parmi ses avantages, il permet le calcul et/ou l'analyse du potentiel électrostatique, de l'ordre de liaison, la composition orbitalaire, la densité d'états, l'ordre de liaison, la décomposition de charge, etc. [2].

I.7.3. Visual Molecular Dynamics (VMD)

Visual Molecular Dynamics (VMD) [40] est un programme informatique destiné principalement à la modélisation et visualisation moléculaire. Il est conçu notamment comme un outil d'analyse des systèmes biologiques tels que protéines, acides nucléiques, assemblages moléculaires ...etc. Il peut lire les fichiers de type PDB (Protein Data Bank) et afficher leur structure, il peut être aussi utilisé pour animer et analyser la trajectoire d'une simulation en dynamique moléculaire (MD).

I.7.4. IboView

IboView [41] est un programme d'analyse de la structure électronique moléculaire développé par Gerald Knizia. Parmi ses principales caractéristiques, on souligne la qualité graphique de ses représentations et notamment celles des orbitales moléculaires générées.

I.7.5. Gaussian 09

Gaussian [42] est le programme informatique le plus populaire auprès de la communauté des chimistes théoriciens. Il utilise les lois fondamentales de la mécanique quantique pour prédire les énergies, les structures moléculaires, les données spectroscopiques (RMN, IR, UV), etc.

I.7.6. Jmol

Jmol [43] est un programme de visualisation de structures chimiques tridimensionnelles, qui permet de lire les fichiers outputs de plusieurs programmes de chimie quantique.

Références bibliographiques

- [1] L. De Broglie, « Recherches sur la théorie des quanta », PhD Thesis, Migration-université en cours d'affectation, 1924.
- [2] Y. Cao *et al.*, « Quantum chemistry in the age of quantum computing », *Chem. Rev.*, vol. 119, n° 19, p. 10856-10915, 2019.
- [3] E. Universalis, « CHIMIE - La chimie aujourd'hui », *Encyclopædia Universalis*. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/chimie-la-chimie-aujourd-hui/> (consulté le 22 octobre 2022).
- [4] E. Schrödinger, « SCHRÖDINGER 1926E », *Ann. Phys.*, vol. 81, p. 109, 1926.
- [5] M. Born et J. R. Oppenheimer, « DEUTSCH: Zur Quantentheorie der Molekeln/ENGLISH: On the Quantum Theory of Molecules », *Ann Phys.*, vol. 84, n° 457, p. 34, 1927.
- [6] D. R. Hartree, « The wave mechanics of an atom with a non-Coulomb central field. Part I. Theory and methods », in *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 1928, vol. 24, n° 1, p. 89-110.
- [7] V. Fock, « Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems », *Z. Für Phys.*, vol. 61, n° 1, p. 126-148, 1930.
- [8] R. G. Parr, « Density functional theory », *Annu. Rev. Phys. Chem.*, vol. 34, n° 1, p. 631-656, 1983.
- [9] T. Ziegler, « Approximate density functional theory as a practical tool in molecular energetics and dynamics », *Chem. Rev.*, vol. 91, n° 5, p. 651-667, 1991.
- [10] P. Geerlings, F. De Proft, et W. Langenaeker, « Conceptual density functional theory », *Chem. Rev.*, vol. 103, n° 5, p. 1793-1874, 2003.
- [11] H. L. Thomas, « On the capture of electrons by moving electrified particles », *Proc. R. Soc. Lond. Ser. Contain. Pap. Math. Phys. Character*, vol. 114, n° 768, p. 561-576, 1927.
- [12] E. Fermi, « Statistical method to determine some properties of atoms », *Rend Accad Naz Lincei*, vol. 6, n° 602-607, p. 5, 1927.
- [13] E. Fermi, « Eine statistische Methode zur Bestimmung einiger Eigenschaften des Atoms und ihre Anwendung auf die Theorie des periodischen Systems der Elemente », *Z. Für Phys.*, vol. 48, n° 1, p. 73-79, 1928.
- [14] W. Heisenberg, « Über den anschaulichen Inhalt der quantentheoretischen Kinematik und Mechanik », in *Original Scientific Papers Wissenschaftliche Originalarbeiten*, Springer, 1985, p. 478-504.
- [15] M. Orio, « Etude par la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité des propriétés électroniques et magnétiques de complexes de fer. Application aux systèmes de types Catalase et Fer-Soufre », PhD Thesis, Université Joseph-Fourier-Grenoble I, 2007.
- [16] P. Hohenberg et W. Kohn, « Density functional theory (DFT) », *Phys Rev*, vol. 136, p. B864, 1964.
- [17] R. AMRAOUI, « Calculs des propriétés structurales, électroniques et optiques de l'oxyde de titane TiO₂ dans sa phase rutile dopé par le nickel ou le cérium », PhD Thesis, 2019.
- [18] W. Kohn et L. J. Sham, « Quantum Density Oscillations in an Inhomogeneous Electron Gas », *Phys. Rev.*, vol. 137, n° 6A, p. A1697-A1705, mars 1965, doi: 10.1103/PhysRev.137.A1697.

- [19] J. P. Perdew, K. Burke, et M. Ernzerhof, « Generalized Gradient Approximation Made Simple », *Phys. Rev. Lett.*, vol. 77, n° 18, p. 3865-3868, oct. 1996, doi: 10.1103/PhysRevLett.77.3865.
- [20] A. Bouhadiba, « Etude par investigation théorique basée sur les calculs PM3MM et ONIOM2 des complexes de la β -cyclodextrine avec la diphénylamine », Thesis, 2014. Consulté le: 22 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://dspace.univ-guelma.dz/jspui/handle/123456789/406>
- [21] A. D. Becke, « A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories », *J. Chem. Phys.*, vol. 98, n° 2, p. 1372-1377, janv. 1993, doi: 10.1063/1.464304.
- [22] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, et M. J. Frisch, « Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields », *ACS Publications*, 1 mai 2002. <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/j100096a001> (consulté le 22 octobre 2022).
- [23] J. G. Brandenburg, C. Bannwarth, A. Hansen, et S. Grimme, « B97-3c: A revised low-cost variant of the B97-D density functional method », *J. Chem. Phys.*, vol. 148, n° 6, p. 064104, févr. 2018, doi: 10.1063/1.5012601.
- [24] A. M. Elhorri et M. Encadreur: RAHAL SEKKAL, « Etude quantiques de clusters de molécules push-pull. Structures et propriétés physiques. », Thesis, 2017. Consulté le: 22 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://rdoc.univ-sba.dz:8080/jspui/handle/123456789/2057>
- [25] « A multicenter numerical integration scheme for polyatomic molecules: The Journal of Chemical Physics: Vol 88, No 4 ». <https://aip.scitation.org/doi/abs/10.1063/1.454033> (consulté le 22 octobre 2022).
- [26] C. Lee, W. Yang, et R. G. Parr, « Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density », *Phys. Rev. B*, vol. 37, n° 2, p. 785-789, janv. 1988, doi: 10.1103/PhysRevB.37.785.
- [27] S. Dapprich et G. Frenking, « Investigation of Donor-Acceptor Interactions: A Charge Decomposition Analysis Using Fragment Molecular Orbitals », *ACS Publications*, 1 mai 2002. <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/j100023a009> (consulté le 22 octobre 2022).
- [28] 肖萌, « Generalized Charge Decomposition Analysis (GCDA) Method », *J. Adv. Phys. Chem.*, vol. 04, n° 04, p. 111-124, 2015, doi: 10.12677/JAPC.2015.44013.
- [29] S. I. Gorelsky, S. Ghosh, et E. I. Solomon, « Mechanism of N2O Reduction by the μ -S Tetranuclear CuZ Cluster of Nitrous Oxide Reductase », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 128, n° 1, p. 278-290, janv. 2006, doi: 10.1021/ja055856o.
- [30] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A. J. Cohen, et W. Yang, « Revealing Noncovalent Interactions », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 132, n° 18, p. 6498-6506, mai 2010, doi: 10.1021/ja100936w.
- [31] G. Saleh, C. Gatti, et L. Lo Presti, « Non-covalent interaction via the reduced density gradient: Independent atom model vs experimental multipolar electron densities », *Comput. Theor. Chem.*, vol. 998, p. 148-163, oct. 2012, doi: 10.1016/j.comptc.2012.07.014.
- [32] « Noncovalent Interaction Analysis in Fluctuating Environments | Journal of Chemical Theory and Computation ». <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ct4001087> (consulté le 22 octobre 2022).
- [33] C. Lefebvre, G. Rubez, H. Khartabil, J.-C. Boisson, J. Contreras-García, et E. Hénon, « Accurately extracting the signature of intermolecular interactions present in the NCI

- plot of the reduced density gradient versus electron density », *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 19, n° 27, p. 17928-17936, juill. 2017, doi: 10.1039/C7CP02110K.
- [34] « The Independent Gradient Model: A New Approach for Probing Strong and Weak Interactions in Molecules from Wave Function Calculations - Lefebvre - 2018 - ChemPhysChem - Wiley Online Library ». <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cphc.201701325> (consulté le 22 octobre 2022).
- [35] E. D. Glendening, C. R. Landis, et F. Weinhold, « Natural bond orbital methods », *WIREs Comput. Mol. Sci.*, vol. 2, n° 1, p. 1-42, 2012, doi: 10.1002/wcms.51.
- [36] R. E. Piau, « Etude théorique des propriétés photophysiques de complexes polypyridyles de ruthénium », phdthesis, Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2013. Consulté le: 22 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00836051>
- [37] A. M. M. Elmaalaoui, « Étude de la réduction de N₂O par le mono- et dimère de titane à l'échelle moléculaire : Étude combinée expérimentale par la technique d'isolation en matrice de néon-FTIR et la chimie quantique », phdthesis, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2014. Consulté le: 22 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00945661>
- [38] F. Neese, « The ORCA program system », *WIREs Comput. Mol. Sci.*, vol. 2, n° 1, p. 73-78, 2012, doi: 10.1002/wcms.81.
- [39] « Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer - Lu - 2012 - Journal of Computational Chemistry - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/Jcc.22885> (consulté le 22 octobre 2022).
- [40] W. Humphrey, A. Dalke, et K. Schulten, « VMD: Visual molecular dynamics », *J. Mol. Graph.*, vol. 14, n° 1, p. 33-38, févr. 1996, doi: 10.1016/0263-7855(96)00018-5.
- [41] G. Knizia, IboView, Version 20150427, <http://www.iboview.org>, Accessed date: 08 Mars 2020.
- [42] M.J. Frisch et al., Gaussian09, Revision B.01. Gaussian Inc, Wallingford 2010.
- [43] « Jmol: an open-source Java viewer for chemical structures in 3D ». <https://jmol.sourceforge.net/> (consulté le 22 octobre 2022).

Chapitre II

II.1. Introduction

Depuis que l'organisation mondiale de la santé l'a déclaré pandémie en 2020, le coronavirus-19 (COVID-19) a causé plus de 6 millions de décès dans le monde. Compte tenu de l'urgence de la situation sanitaire mondiale et la lenteur du déploiement de la vaccination à grande échelle, le recours à d'autres thérapies s'est avéré indispensable comme une alternative aux vaccins pour lutter contre la COVID-19. La stratégie du repositionnement de médicaments [1,2] impliquant la réutilisation de molécules médicamenteuses déjà approuvées pour lesquelles les études pharmacocinétiques sont bien établies telles que la chloroquine et l'hydroxychloroquine [3], le lopinavir/ritonavir [4], le remdesivir [5], le favipiravir [6] et la dexaméthasone [7] constitue un traitement curatif et préventif permettant d'éviter les formes graves, les complications et l'hospitalisation liées au covid-19. À cette fin, plusieurs chercheurs ont proposé des traitements qui reposent sur l'administration de corticostéroïdes en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, afin de réduire l'inflammation pulmonaire associée à la contamination par la COVID-19. Cependant, leur utilisation reste controversée et doit être justifiée [8,9].

La chloroquine est un médicament principalement utilisé comme traitement antipaludique [10–12]. Il est toutefois intéressant de noter que la chloroquine et son dérivé le moins toxique, l'hydroxychloroquine [3], se sont avérés être des agents antiviraux efficaces contre une large gamme de virus *in vitro*, et ont montré une potentielle activité antivirale controversée contre le coronavirus COVID-19 [13].

La dexaméthasone est un glucocorticoïde synthétique peu coûteux, qui possède des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives [14]. Il a été approuvé contre plusieurs maladies y compris le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [15], le myélome multiple [16] et la méningite tuberculeuse [17]. Grâce à son action sur l'inflammation pulmonaire [18], la dexaméthasone a été le premier médicament montrant une certaine efficacité et une réduction de la mortalité chez les patients atteints de la COVID-19 [19].

Outre certains de leurs effets secondaires, ces deux médicaments (chloroquine et dexaméthasone) sont hydrophobes ce qui représente une grande limitation quant à l'atteinte des concentrations thérapeutiques désirées lorsqu'ils sont administrés par voie orale, ainsi leur biodisponibilité s'en trouve donc réduite [20–22].

Les complexes d'inclusion supramoléculaires à base de cyclodextrines sont d'une importance majeure pour les industries chimiques [23,24]. En effet, la complexation des médicaments par les molécules macrocycliques et les cyclodextrines en particulier, induit des modifications des propriétés physico-chimiques des médicaments encapsulés [25,26], notamment leur stabilité chimique [27,28] et leur solubilité dans l'eau [29–31], contribuant ainsi à l'amélioration de leur activité thérapeutique [32,33].

Les cyclodextrines (CDs) sont une classe importante d'oligosaccharides cycliques naturels et de molécules hôtes bien connues [34–36]. En raison de leurs propriétés avantageuses et de leur non-toxicité, elles sont très fréquemment utilisées dans les industries alimentaire, pharmaceutique et cosmétique [37–39]. Les trois principales cyclodextrines sont l' α -cyclodextrine (α -CD), la β -cyclodextrine (β -CD) et la γ -cyclodextrine (γ -CD). La β -CD, plus particulièrement, a été largement étudiée et utilisée comme moyen d'administration et de transport de médicaments grâce à sa cavité [40,41]. L'hydrophobicité de la cavité des cyclodextrines permet la formation de complexes d'inclusion hôte-invité avec divers médicaments, à l'état solide comme en solution et peut conduire à l'amélioration de la biodisponibilité, la stabilité et de la solubilité aqueuse de ces médicaments [27-31].

Roy et al.[42] ont exploré expérimentalement la formation des complexes d'inclusion entre la chloroquine diphosphate et l' α - et β -CD, ils ont pu mettre en évidence la formation de complexes d'inclusion de stœchiométrie 1:1 et l'amélioration de la solubilité et de la biodisponibilité de la chloroquine encapsulée ainsi que la diminution de certains de ses effets secondaires. Les auteurs ont utilisé plusieurs techniques spectroscopiques pour la caractérisation des complexes d'inclusion obtenus.

Daghrery et al. [43] ont étudié expérimentalement la formation d'un complexe d'inclusion entre la dexaméthasone et la β -CD pour application dentaire. Les auteurs ont mis en évidence une amélioration significative de la solubilité du DEX. Vianna et al. [44] aussi, ont étudié expérimentalement l'inclusion d'acétate de dexaméthasone (DMA) dans les β -, γ - et hydroxypropyl- β -CD (HP- β -CD), et ont montré que la formation de complexes d'inclusion entre le DMA et les CDs peut être une approche intéressante pour l'administration de médicaments.

L'étude théorique proposée dans ce chapitre a pour but de modéliser le processus de complexation entre la chloroquine (CQ) et l' α - et β -CD et entre la dexaméthasone (DEX) et la

β -CD. Les paramètres structuraux et énergétiques calculés lors de la complexation ont permis de décrire avec précision l'orientation des molécules encapsulées CQ et DEX à l'intérieur des cavités des hôtes α - et β -CD et la nature des interactions qui s'y développent. De plus, Une comparaison a été faite entre les deux complexes CQ@ α -CD et CQ@ β -CD afin d'expliquer l'efficacité de la β -CD quant à son pouvoir d'encapsulation vis-à-vis de la chloroquine.

1^{ère} partie : Généralités

II.2. Les Cyclodextrines

II.2.1. Historique

Les cyclodextrines (CDs), appartiennent à la famille de macromolécules, très répandues et très utilisées à nos jours et à qui les chercheurs accordent une très grande importance essentiellement dans le domaine de la chimie supramoléculaire et la chimie hôte-invité. Découverte il y a un peu plus d'un siècle par Villiers, mais entre la découverte et l'utilisation actuelle de ces macrocycles furent beaucoup d'évènements. Le professeur Jozsef Szejtli (1933–2004) a divisé le développement chimique et industriel des cyclodextrines en trois étapes, la période de découverte (1891-1930), la période exploratoire (1930-1970) et la période d'utilisation (à partir de 1970) [45].

Dans le tableau ci-dessous nous avons résumé l'historique et les principaux évènements déroulés lors du développement des cyclodextrines.

Tableau II.1. Historique des cyclodextrines [46].

Période	Chercheur	Evènement
1891	A. Villiers	Première découverte, structure, composition et propriétés chimiques.
1903–1911	F. Schardinger	Isolement des bactéries responsables de la synthèse des CDs. Premières tentatives pour distinguer les différents CDs.
1930		Premier isolement de CDs purs.
1948	W. Borchert	Les structures de α , β et γ -CD ont été déterminées par la cristallographie aux rayons X. Ils découvrirent que les cyclodextrines étaient capables de former des complexes d'inclusion.
1950	F. Cramer	Etude des propriétés des complexes d'inclusions des CDs.
1953	K. Freudenberg F. Cramer H. Plieninger	Premier brevet sur les CDs.
1965	T. Higuchi K. Connors	Développement d'un modèle mathématique décrivant le mécanisme de complexes d'inclusion.
1980	U. Brauns B. Müller J. Pitha	Début d'application industrielle des CDs en agroalimentaire et cosmétique. HP- β -CD est breveté en Europe et aux USA.
2000	M. Bonini A. Coleman G. Gonzalez-Gaitiano T. Loftsson L. Szente A. Wu	Recherches intensives sur l'agrégation de CD.

II.2.2. Structure chimique

Les cyclodextrines (CDs) appartenant à la famille de macromolécules sont une classe d'oligosaccharides cycliques naturels. Elles sont composées de 6 à 12 unités de D-glucose liées par des liaisons du type α -1,4, où les formes les plus courantes à savoir, α , β , et γ – cyclodextrines sont composées respectivement de six, sept et huit unités de D-glucopyranose (Figure II.1.A) [47,48].

Les cyclodextrines ont l'apparence d'un cône tronqué (Figure II.1.B), avec une surface extérieur hydrophile (tous les groupements hydroxyyles (OH) sont localisés à l'extérieur) et délimitant au centre une cavité hydrophobe (intérieure) donnant ainsi à la cyclodextrine la propriété d'être soluble dans l'eau et de pouvoir contenir des molécules hydrophobes [48,49].

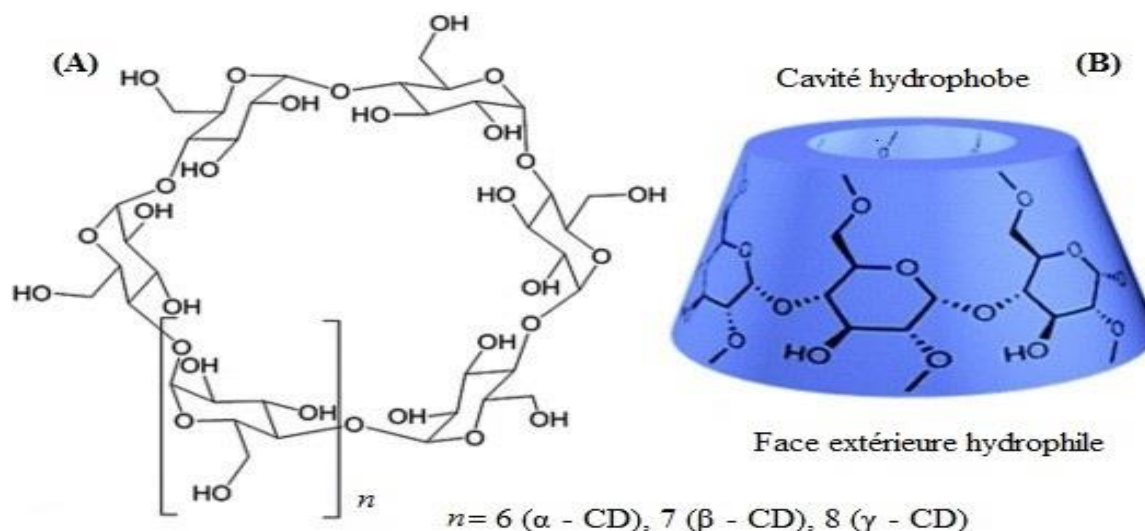


Figure II.1. (A) Structure générale des cyclodextrines, (B) Structure montrant la forme en cône des cyclodextrines [48,49].

II.2.3. Propriétés physico-chimiques

Certaines molécules (médicaments comme dans notre cas ou autres) ne sont pas solubles dans l'eau. Elles créent des répulsions avec l'eau et sont miscibles qu'avec des molécules hydrophobes. C'est pourquoi la formation de complexes d'inclusion hôte-invité à base de cyclodextrine reste un bon moyen quant à la solubilisation des molécules hydrophobes insolubles dans la phase aqueuse.

Les cyclodextrines (molécules hôtes) avec deux zones de polarité distinctes présentent des propriétés hydrosolubilisantes. Une face extérieure hydrophile favorisant la solubilisation

dans des solvants polaires et une cavité moins polaire (hydrophobe) permettant aux molécules invités non polaires de se placer dedans. Ainsi, Les cyclodextrines étant hydrosolubles sont capables de complexer en milieu aqueux et par conséquent solubiliser les molécules ou médicaments hydrophobes [50]

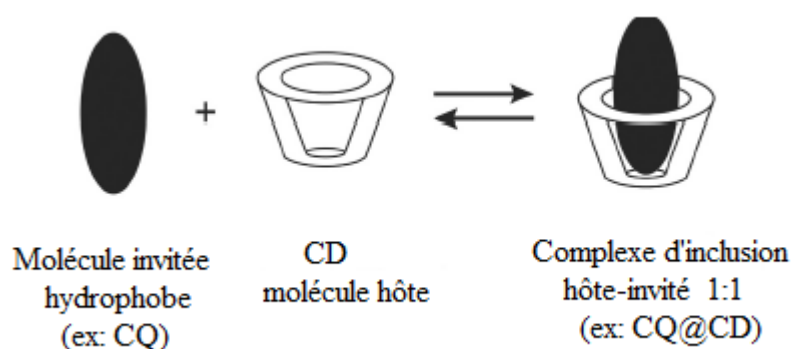


Figure II.2. Formation d'un complexe d'inclusion 1:1, la chloroquine comme invité et la cyclodextrine molécule hôte [51].

Le tableau ci-dessous regroupe les propriétés physico-chimiques des cyclodextrines les plus courantes (α , β et γ -CD).

Tableau II.2. Propriétés physico-chimiques des cyclodextrines [52].

Type de CDs	Nombre d'unités de glucose	Formule brute	Masse moléculaire	Diamètre de la cavité A ⁰	Diamètre extérieur A ⁰	Volume de la cavité (A ⁰) ³	Solubilité (eau, 25 ⁰ C) g/l
α -CD	6	C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀	972	4.7-5.3	14.6±0.4	174	145
β -CD	7	C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅	1135	6.0-6.6	15.4±0.4	262	18.5
γ -CD	8	C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀	1297	7.5-8.3	17.5±0.4	427	232

II.2.4. Domaines d'application

II.2.4.a. L'industrie alimentaire

L'utilisation des CDs dans l'industrie alimentaire a considérablement augmenté ces dernières années. Ces composés sont fortement recommandés pour les applications dans la transformation des aliments et comme additifs alimentaires pour différents objectifs se résumant comme suit [53]:

- 1- Encapsulation d'arômes : afin de limiter la dégradation ou la perte d'arôme pendant la transformation et le stockage. Il est avantageux d'encapsuler les ingrédients volatils avant l'utilisation dans les aliments et les boissons.
- 2- Protection des aliments sensibles à l'oxygène, la chaleur et la lumière : La formation de complexes d'inclusion avec les CDs peut protéger certains composants alimentaires lipophiles contre la dégradation oxydative, le changement dû à la chaleur et la décomposition induite par la lumière.
- 3- Modification et élimination des goûts et odeurs amers des aliments naturels : les CDs peuvent être utilisées pour éliminer ou masquer des composants indésirables. Certains aliments ont une odeur particulière, mais, lorsque les CDs sont ajoutées à leur fabrication, elles forment des complexes d'inclusion désodorisant le produit résultant. Ce procédé est utilisé pour désodoriser le lait et les protéines de soja, ainsi que pour éliminer les odeurs particulières de poisson, de fruits de mer et de produits carnés.
- 4- Conservation des aliments : les CDs offrent un double avantage aux matériaux d'emballage alimentaire. Premièrement, la CD réduit les contaminants organiques volatils dans les matériaux d'emballage. Deuxièmement, la CD augmente les propriétés de barrière (taux de diffusion et vitesse de transmission) des matériaux d'emballage, améliorant ainsi les propriétés sensorielles tout en maintenant la qualité et la sécurité des aliments.
- 5- Solubilisation des colorants alimentaires et des vitamines.

II.2.4.b. L'industrie pharmaceutique

Après estimation, 30% de la production annuelle des cyclodextrines est utilisée dans le domaine pharmaceutique. Les CDs représentent un excellent outil pour surmonter la

problématique de limitation d'administration de médicaments hydrophobes. Effectivement, elles sont très connues de posséder la propriété d'auto-assemblage pour former des agrégats nanométriques dans des solutions aqueuses et, par conséquent, elles ont le potentiel d'être développées dans de nouveaux systèmes d'administration de médicaments [54].

Lors de la formation de complexes d'inclusion avec les CDs, des changements majeurs vont s'apporter, y compris l'amélioration de la solubilité et de la stabilité ainsi que l'augmentation de la biodisponibilité des médicaments. Ces changements vont ensuite aboutir à une meilleure performance biologique et, par conséquent, à l'utilisation des CDs pour commercialiser divers produits pharmaceutiques [54].

II.2.4.c. L'industrie cosmétique

Aujourd'hui, les cyclodextrines occupent une très grande place dans le domaine des cosmétiques grâce à leurs propriétés avantageuses par rapport à la maintenance de la stabilité, le contrôle des odeurs et l'amélioration des processus de préparations cosmétiques [55]. Les plus importants rôles des CDs dans ce domaine se résument principalement en la protection contre la lumière, la chaleur et l'oxydation, la prévention d'évaporation, l'élimination des odeurs désagréables, la libération contrôlée de parfums, la réduction de la pénétration cutanée des conservateurs ainsi que l'augmentation de la solubilité des matières huileuses dans une crème à base d'eau et à stabiliser le produit [56].

II.3. La chloroquine

II.3.1. Historique

La chloroquine (CQ) découverte par Hans Andersag de la société Bayer en 1934 est un agent chimiothérapeutique utilisé pour le traitement clinique du paludisme. Depuis son développement dans les années 40, l'efficacité, la stabilité, le faible coût et la facilité de fabrication de la chloroquine ont tous contribué à en faire le premier antipaludique synthétique produit à l'échelle industrielle.

En effet, de multiples publications récentes ont attiré l'attention sur l'utilisation possible de la chloroquine pour le traitement des patients infectés par le nouveau coronavirus émergent (SARS-CoV-2 ou plus couramment COVID-19). Les résultats *in vitro* de 20 études cliniques lancées dans plusieurs hôpitaux chinois sur plus de 100 patients ont montré une

relative efficacité de la chloroquine par rapport à d'autres traitements en termes de réduction de l'exacerbation de la pneumonie et de la durée de symptômes, le tout en l'absence d'effets secondaires sévères. Au moins 16 essais différents pour le SARS-CoV-2 déjà enregistrés dans le registre chinois des essais cliniques proposent d'utiliser la chloroquine ou l'hydroxychloroquine dans le traitement du COVID-19 («Chinese Clinical Trial Register» (ChiCTR)) [57].

II.3.2. Structure chimique

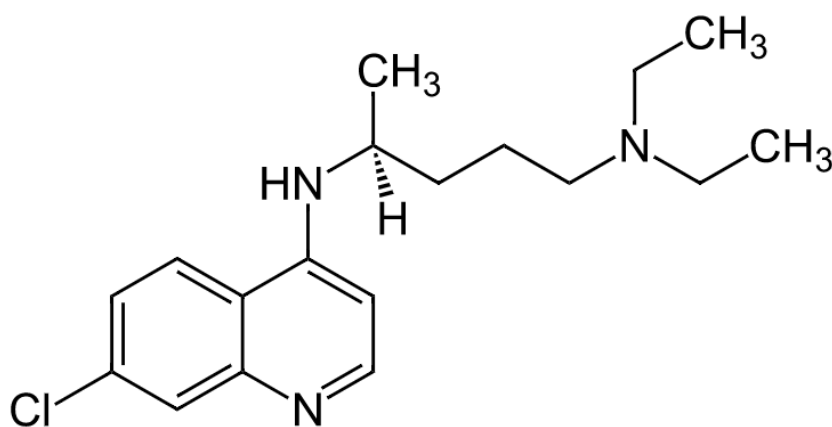


Figure II.3. Structure chimique de la chloroquine [58].

II.3.3. Nomenclature (nom chimique)

7-Chloro-4-(4-diethylamino-1-methylbutylamino) quinoline [59].

II.3.4. Propriétés physico-chimiques

Tableau II.3. Propriétés physico-chimiques de la chloroquine [59].

Formule brute	Masse moléculaire (g/mol)	pKa	Point de fusion	Point d'ébullition à 0.2 mm Hg	Solubilité dans l'eau
C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃	319.89	8.4-10.8	87°-97°	212°-214°	Peu soluble

II.4. La dexaméthasone

II.4.1. Historique

La dexaméthasone est un glucocorticoïde synthétique, bon marché et bien connu, approuvé par la FDA en 1958 [60] pour lequel des études pharmacocinétiques sont bien établies, présentant des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives [14,61]. Dans le domaine médical, il a été largement utilisé et a été approuvé bonne thérapie à l'exacerbation aiguë des maladies inflammatoires et respiratoires.

Plusieurs essais cliniques randomisés ont été menés au Royaume-Uni [7], au Brésil [62], en Argentine [63] et d'autres pays utilisant la dexaméthasone afin d'évaluer son efficacité à réduire le risque de mortalité des patients souffrant du COVID-19. Au Royaume-Uni, une étude randomisée à grande échelle a été établie (essai RECOVERY) pour les patients COVID-19 hospitalisés, dirigés par l'Université d'Oxford où l'on compare 2104 patients recevant une injection orale ou intraveineuse de dexaméthasone (6 mg une fois par jour pendant 10 jours) avec 4321 patients recevant des soins standards [64–66]. Les résultats ont indiqué que le traitement avec du dexaméthasone a aidé à réduire la mortalité chez les patients sous ventilation mécanique d'un tiers et d'un cinquième chez les patients recevant de l'oxygène uniquement sans ventilation mécanique invasive. De plus, l'efficacité du dexaméthasone n'a été prouvée que pour les patients nécessitant une assistance respiratoire, pas pour les cas plus légers où elle n'était pas significative [67–69].

II.4.2. Structure chimique

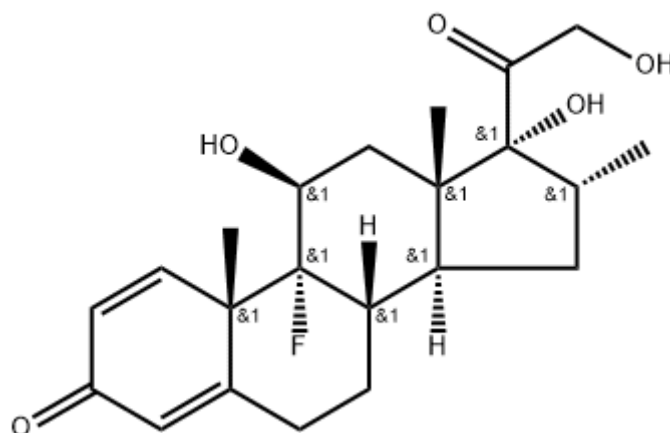


Figure II. 4. Structure chimique du dexaméthasone [70].

II.4.3. Nomenclature (nom chimique)

9- fluoro-11 β , 17-dihydroxy-16 α -methyl-21- (phosphonooxy) pregna-1, 4-diene-3, 20-dione [71].

II.4.4. Propriétés physico-chimiques

Tableau II.4. Quelques Propriétés physico-chimiques du dexaméthasone [72].

Formule brute	Masse moléculaire (g/mol)	Point d'éclair (°C)	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C) à 760 mmHg	Solubilité dans l'eau (mg/l) à (25 °C)
C ₂₂ H ₂₉ FO ₅	392.5	9	260-264	568.2	89

2^{ème} partie : Etude théorique

II.5. Méthodologie de calcul

Le code ORCA (version 4.2.0) a été utilisé afin de réaliser nos calculs DFT sur toutes les structures décrites dans ce chapitre. Nous avons opté pour deux fonctionnelles récemment développées :

- La première est la fonctionnelle B97-3c qui est basée sur la fonctionnelle B97, associée à la base d'orbitales triple- ζ polarisée (def2-mTZVP) utilisée pour réaliser une optimisation géométrique des configurations initiales issues du processus de complexation entre la chloroquine et les hôtes α - et β -CD en phase gazeuse. La fonctionnelle B97-3c inclut dans son formalisme la correction de dispersion (D3BJ) et celle des erreurs de superposition de base (BSSE). Des études récentes ont confirmé ses bonnes performances quant à la prédiction des géométries moléculaires et énergétiques, notamment en termes de description des interactions non-covalentes [73–76].
- La seconde est la fonctionnelle BLYP-D4 couplée à la base d'orbitales def2-TZVP, utilisée pour le processus de complexation en phase gazeuse entre la dexaméthasone (DEX) et la β -CD. L'usage de fonctionnelles DFT associées au plus récent modèle de dispersion D4 est une approche adéquate pour tenir compte des interactions non-covalentes [77].

En raison des tailles des systèmes étudiés, la méthode de résolution de l'identité (RI) a été appliquée afin d'accélérer les calculs [78]. Le processus computationnel suivi pour calculer les configurations les plus stables (configurations correspondant aux énergies minimales) est basé sur la méthode de Liu et Guo [79]. Les centres de la chloroquine, α - et β -CD ainsi que de la dexaméthasone et la β -CD ont été défini comme le centre de coordonnées pour chacun des deux systèmes (0 Å), puis nous effectuons des translations de la molécule invitée (CQ et DEX) le long de l'axe Z, passant par le centre des cavités de α - et β -CD avec un pas de 2 Å dans l'intervalle [-10 Å, +10 Å] comme illustré avec le programme Jmol sur la Figure II.5 et II.6. Il en résulte deux modes possibles d'inclusion pour chaque molécule :

- La chloroquine s'insère dans la cavité de α - et β -CD par son groupe aminoquinoléine (mode A), ou par son groupe amino-diéthyle terminal (mode B) (figure II.5).

- La dexaméthasone s'approche de la cavité de la β -CD par son groupe cyclohexadiénone (mode A) ou par les groupes terminaux oxo et hydroxy du côté opposé (mode B), (figure II.6).

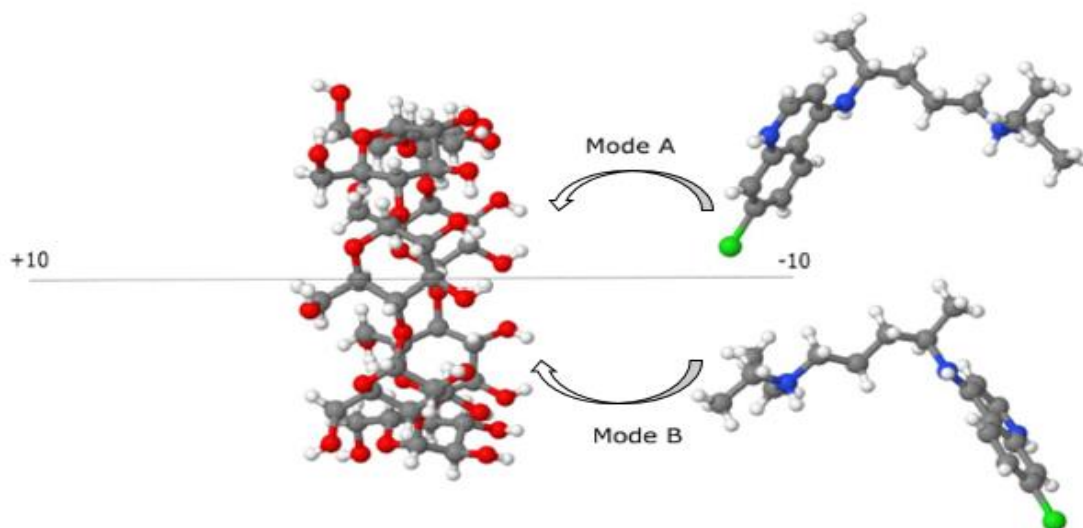


Figure II.5. Système de coordonnées décrivant le processus de complexation de la chloroquine pour les modes A et B. Code couleur : gris : carbone ; vert : chlore ; bleu : azote ; rouge : oxygène ; blanc : hydrogène.

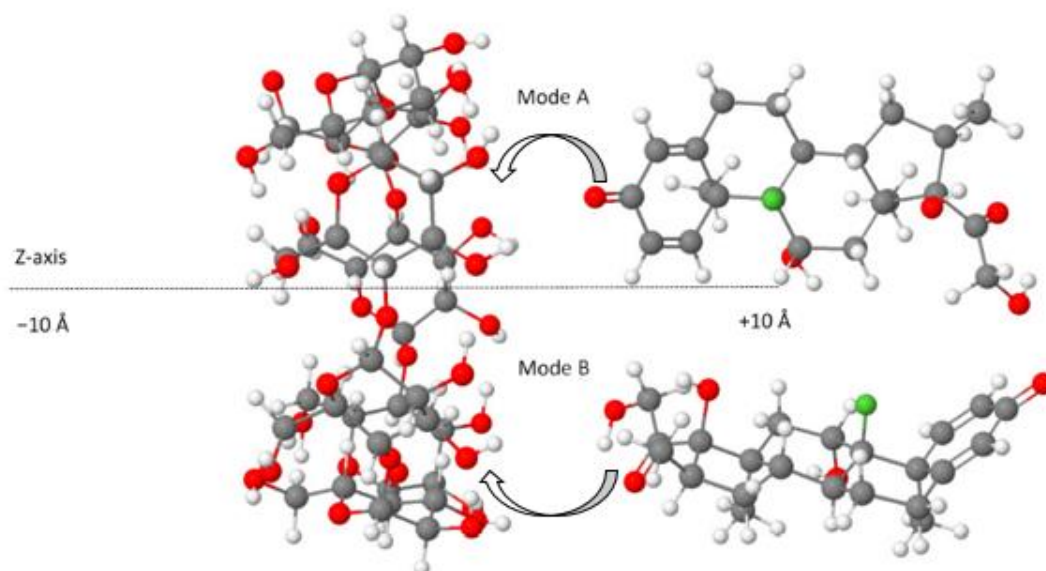


Figure II.6. Système de coordonnées décrivant le processus de complexation de la dexaméthasone pour les modes A et B. Code couleur : gris : carbone ; vert : fluor ; rouge : oxygène ; blanc : hydrogène.

Les énergies de complexation pour toutes les structures ont été calculées à l'aide de l'équation (1) :

$$\Delta E_{\text{Complexation}} = E_{\text{Complexe}} - (E_{\text{molécule invitée libre}} + E_{\text{hôte libre}}) \quad (1)$$

Les configurations les plus stables ont été ré-optimisées en utilisant des critères de convergence plus précis et en tenant compte du solvant (eau) via le modèle SMD [80]. Ces dernières ont fait l'objet de plusieurs analyses, la décomposition de charge (CDA) et à sa version étendue (ECDA), NCI-RDG, IGM et NBO à l'aide du code Multiwfn, du programme de visualisation VMD et du logiciel Gaussian 09.

II.6. Résultats et discussions

II.6.1. Étude de la complexation de la chloroquine avec l' α et la β -cyclodextrine

II.6.1.a. Calculs des énergies de complexation

Les résultats des calculs de l'énergie de complexation (ΔE) pour les deux modes d'inclusion A et B sont reportés dans le Tableau II.5.

Tableau II.5. Les énergies de complexation entre la chloroquine et les hôtes α - et β -CD calculées avec la fonctionnelle B97-3c (énergies en kJ/mol).

Mode d'inclusion (configurations)	CQ@ β -CD	CQ@ α -CD	Mode d'inclusion (configurations)	CQ@ β -CD	CQ@ α -CD
Model A			Model B		
-10	-229,00	-197,34	-10	-189,62	-200,14
-8	-211,85	-167,81	-8	-204,53	-230,09
-6	<u>-284,36</u>	<u>-258,87</u>	-6	-216,22	-221,23
-4	-269,12	-187,13	-4	-256,92	-217,37
-2	-218,39	-147,93	-2	-217,66	-210,47
0	-234,79	-160,14	0	-212,77	-185,28
2	-234,98	-159,64	2	-266,09	-177,76
4	-268,69	-139,28	4	-153,17	-124,38
6	-268,75	-117,79	6	-193,85	-189,56
8	-135,80	-110,40	8	-199,08	-206,09
10	-203,90	-162,75	10	-178,06	-121,67

D'après le Tableau II.5, on constate que :

- Les profils énergétiques des deux complexes présentent des valeurs d'énergie négatives indiquant ainsi que le processus est thermodynamiquement favorable.
- Les deux configurations les plus stables sont localisées à $Z = -6 \text{ \AA}$ (modèle A).
- L'énergie de complexation du complexe CQ@ β -CD est supérieure de 25,49 kJ/mol par rapport à celle du complexe CQ@ α -CD.

La réoptimisation de ces complexes avec des critères plus précis suit la même tendance qu'avec les critères de calcul par défaut, avec une différence d'énergie de l'ordre de 24,37 kJ/mol en faveur du complexe CQ@ β -CD, confirmant ainsi sa meilleure stabilité comparativement au complexe CQ@ α -CD.

II.6.1.b. Paramètres chimiques quantiques

Les paramètres chimiques quantiques tels que les énergies des orbitales frontières (HOMO, LUMO), le gap HOMO-LUMO, et le moment dipolaire global ont été calculés et présentés dans le Tableau II.6.

Tableau II.6. Paramètres chimiques quantiques des systèmes α -CD, β -CD, CQ, CQ@ α -CD et CQ@ β -CD calculés avec la fonctionnelle B97-3c.

Paramètres	α -CD	β -CD	CQ	CQ@ α -CD	CQ@ β -CD
E_{HOMO} (eV)	-5,62	-5,83	-11,54	-9,62	-9,18
E_{LUMO} (eV)	-0,89	-0,89	-8,37	-7,52	-6,71
ΔE_{Gap} (eV)	4,73	4,94	3,17	2,10	2,47
μ (Debye)	11,20	8,18	13,97	27,83	20,75

Comme indiqué dans le Tableau II.6, la valeur du gap énergétique HOMO-LUMO est plus grande pour le complexe CQ@ β -CD (2.47 eV) indiquant une meilleure stabilité chimique comparativement au complexe CQ@ α -CD.

Les orbitales frontières HOMO et LUMO calculées des complexes CQ@ α -CD et CQ@ β -CD sont visualisées à l'aide du programme IboView (Figure II.7).

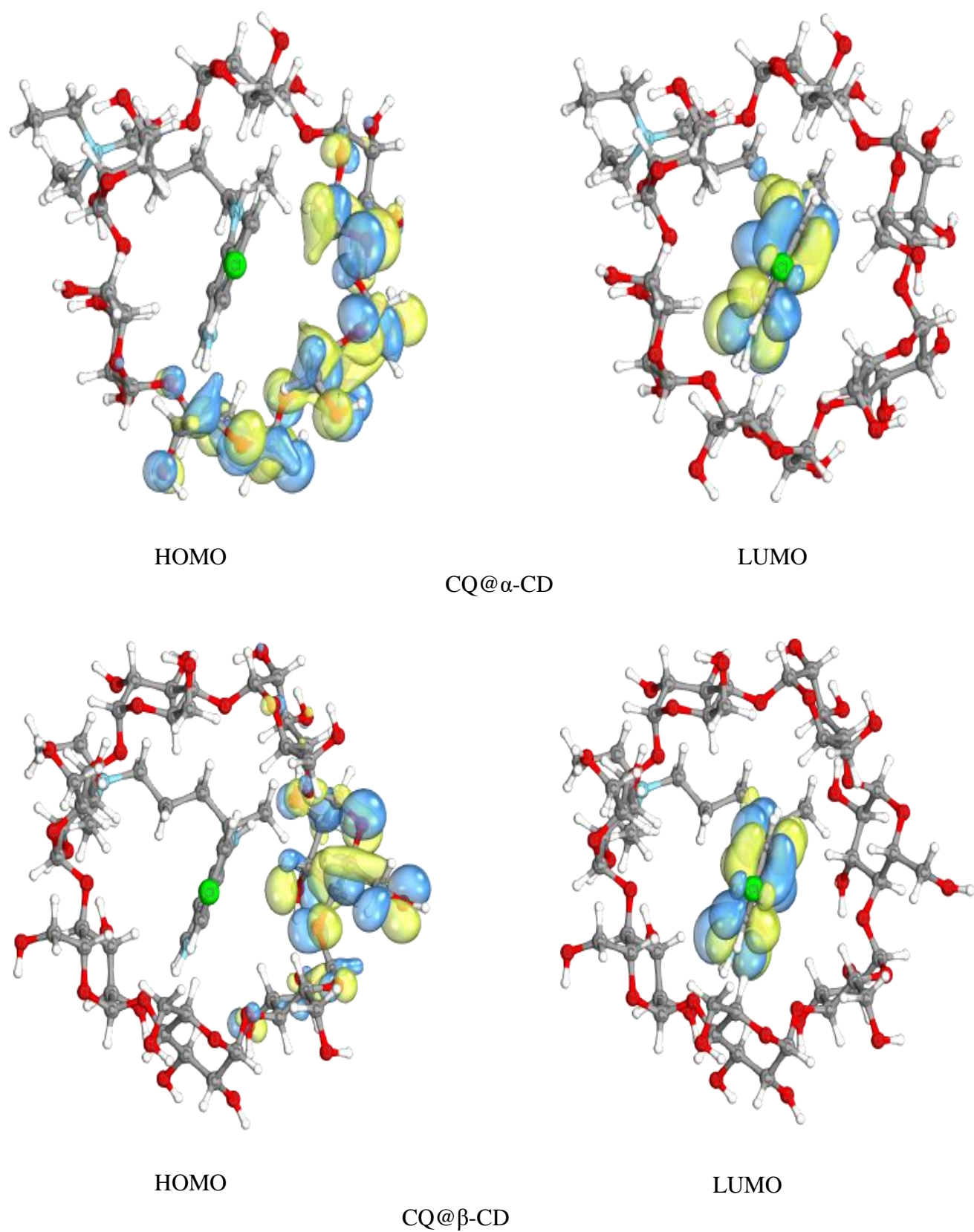


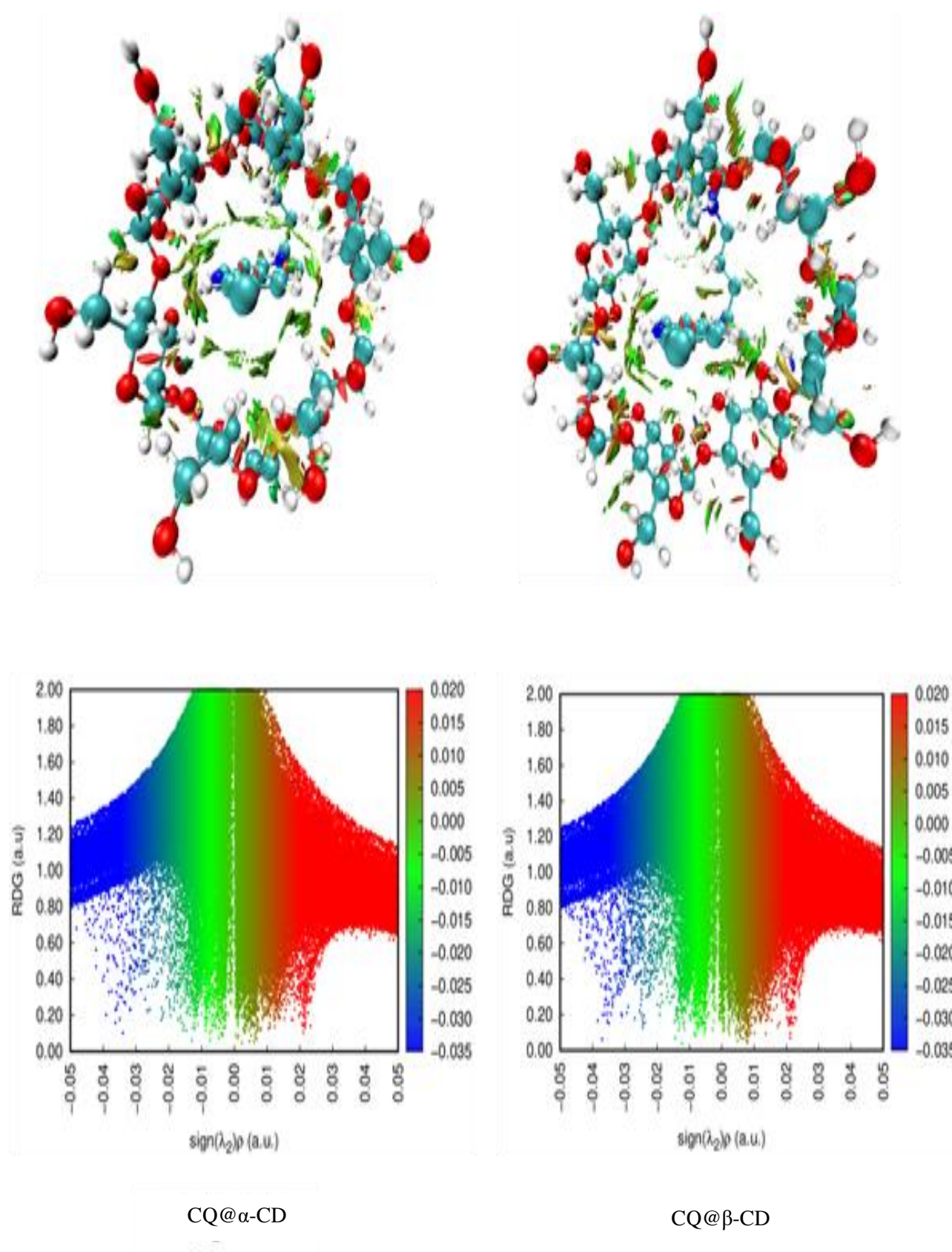
Figure II.7. Orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) des complexes CQ@ α -CD et CQ@ β -CD.

La figure II.7 montre que pour les deux complexes, les orbitales HOMO sont localisées sur une partie des CDs (sur les unités glucopyranoside) tandis que les LUMOs sont presque entièrement localisées sur le cycle aromatique de la chloroquine, suggérant ainsi, un transfert de charge entre les CDs (α -CD et β -CD) et la chloroquine.

Nous constatons également, d'après le Tableau II.6 que le complexe CQ@ β -CD possède un moment dipolaire global (20,75 D) inférieur à celui du complexe CQ@ α -CD (27,83 D), ces valeurs sont inversement proportionnelles à leurs énergies de complexation. Nous supposons donc que les interactions dipôle-dipôle jouent un rôle dans la stabilisation du complexe CQ@ β -CD.

II.6.1.c Caractérisation des interactions non-covalentes

Les analyses NCI-RDG et IGM ont été effectuées afin de caractériser le rôle et la nature des interactions non-covalentes entre CQ et l' α - et β -CD. Les isosurfaces NCI-RDG et IGM des complexes CQ@ α -CD et CQ@ β -CD sont représentées sur les Figures II.8 et II.9



Figures II.8. Les isosurfaces NCI-RDG (isovalue 0.5 a.u.) des complexes CQ@ α -CD et CQ@ β -CD.

Chapitre II Étude DFT de l'encapsulation de la chloroquine et la dexaméthasone par les cyclodextrines

Les isosurfaces sont colorées en fonction de la nature des interactions. Les couleurs codées en rouge, vert et bleu sont associées respectivement à la répulsion stérique, aux faibles interactions de Van der Waals et aux fortes interactions électrostatiques.

L'analyse topologique des isosurfaces calculées indique clairement la présence de liaisons hydrogène (couleur bleue) et de faibles interactions de Van der Waals (couleur verte) dans les deux complexes. Cependant, la contribution des liaisons hydrogène est plus importantes dans le cas du complexe CQ@ β -CD, ce qui confère à ce dernier une meilleure stabilité.

La méthodologie IGM basée sur la partition de Hirshfeld (IGMH) permet la séparation des interactions intra et intermoléculaires [81].

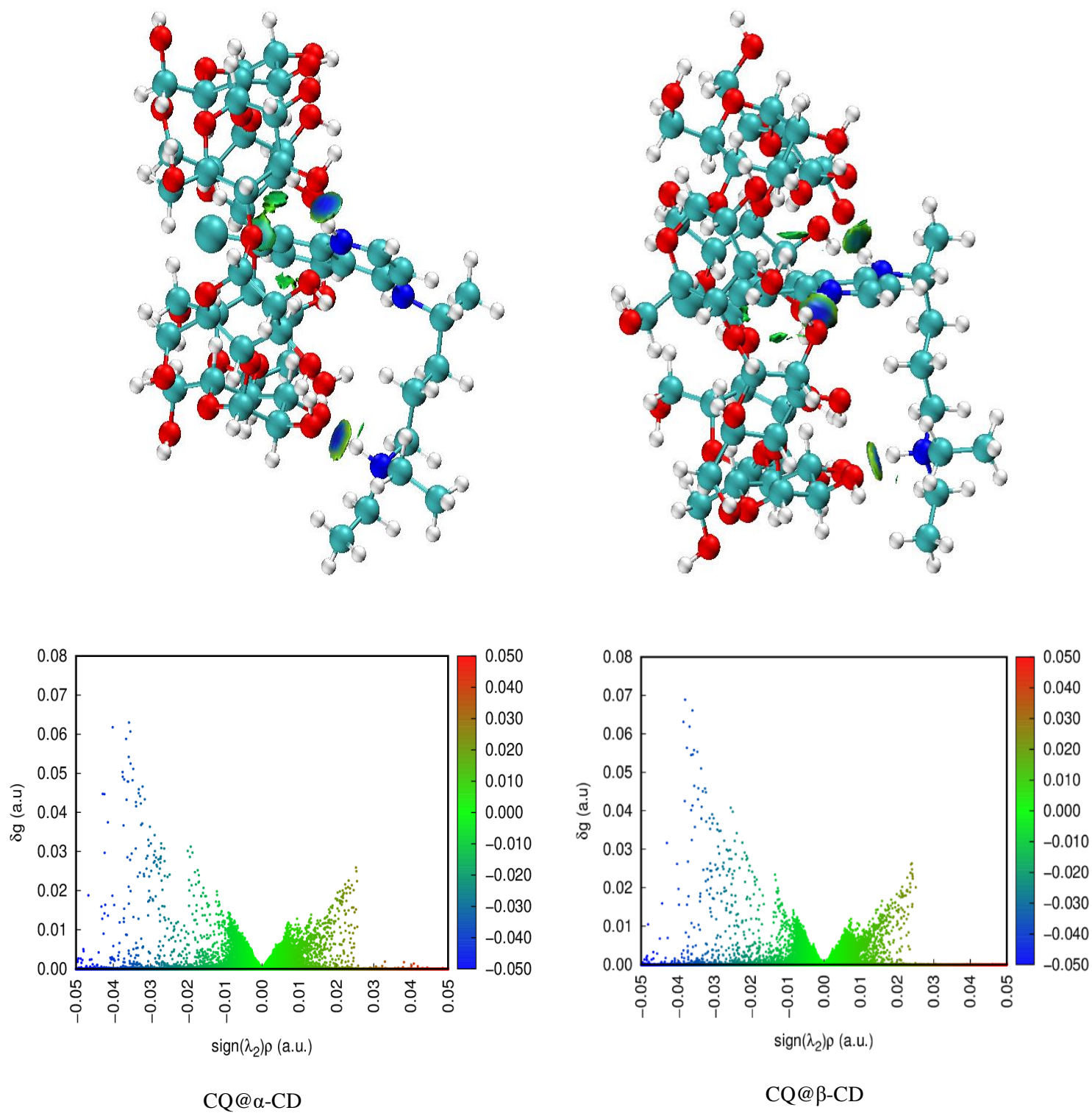


Figure II.9. Les isosurfaces IGM (isovalue 0.01 a.u.) des complexes CQ@ α -CD et CQ@ β -CD.

Les isosurfaces IGM des complexes CQ@ α -CD et CQ@ β -CD montrent intuitivement les interactions intermoléculaires entre la CQ et l' α - et la β -CD (Figure II.9), notamment l'importance des liaisons hydrogène qui se forment dans les deux complexes, indiquée par les disques circulaires bleus observés dans les isosurfaces.

Il est à noter que la stabilité des complexes formés est principalement due à l'établissement de fortes liaisons hydrogène et d'interactions de Van der Waals. Le complexe CQ@ β -CD est plus stable grâce à la taille de sa cavité qui maximise les interactions attractives avec la CQ en per

mettant l'inclusion profonde de son cycle aminoquinoléine.

II.6.1.d. L'Analyse par décomposition de charge

L'analyse par décomposition de charge (CDA) et sa version étendue (ECDA) ont été effectuées avec le code Multiwfn pour évaluer les interactions inter-fragments au sein des complexes CQ@ α -CD et CQ@ β -CD.

L'analyse CDA montre que les charges nettes transférées de α - et β -CD à la CQ lors de la formation des complexes sont de 0,1950 et 0,3429, respectivement, indiquant un important transfert de charge dans le complexe CQ@ β -CD.

II.6.1.e. Caractérisation des liaisons hydrogène

Pour mettre en évidence les liaisons hydrogène établies entre la CQ et l' α - et β -CD, des calculs NBO ont été effectués à l'aide du programme Gaussian 09 sur les structures optimisées en phase gazeuse avec la fonctionnelle ω B97XD et la base def2-TZVPP. Les interactions intermoléculaires significatives révélant la présence de liaisons hydrogène sont représentées en lignes pointillées (Figure II. 10). Pour les deux complexes, α et β -CD se comportent en tant que donneurs et la CQ en tant qu'accepteur en accord avec les résultats de l'analyse par décomposition de charge étendue (ECDA).

D'après le tableau II.7, l'analyse NBO montre l'établissement de nombreuses liaisons hydrogène intermoléculaires impliquant des paires libres (LP) de type donneur des atomes d'oxygène des hôtes (α et β -CD) et les orbitales anti-liantes (BD*) de type accepteur des

liaisons N-H de la CQ, chaque complexe présente deux interactions pour lesquelles les énergies de stabilisation sont significatives, elles sont de l'ordre de 77,40 et 69,04 kJ/mol pour CQ@ α -CD et de 71,80 et 66,36 kJ/mol pour CQ@ β -CD.

De plus, le complexe CQ@ β -CD est stabilisé davantage par l'établissement de deux autres liaisons hydrogène modérées (22,05 et 27,45 kJ/mol), ce qui confirme la contribution significative des liaisons hydrogène à la stabilisation du complexe CQ@ β -CD.

Tableau II.7. L'analyse NBO des liaisons hydrogène et des énergies de stabilisation $E^{(2)}$ (kJ/mol) pour les complexes CQ@ α -CD et CQ@ β -CD.

Complexe	Donneur	Accepteur	Liaison-H (Å)	$E^{(2)}$ (kJ/mol)
CQ/ α -CD	α -CD (donneur)	CQ (accepteur)		
	LP(1) O35	BD*(1) N159-H162	1.79	12.55
	LP(2) O35	BD*(1) N159-H162	1.79	77.40
	LP(2) O79	BD*(1) N137-H139	1.83	69.04
	LP(1) O81	BD*(1) C132-H130	2.10	16.36
CQ/ β -CD	β -CD (donneur)	CQ (accepteur)		
	LP(1) O35	BD*(1) N158-H160	1.80	12.34
	LP(2) O35	BD*(1) N158-H160	1.80	71.80
	LP(1) O58	BD*(1) N180-H183	1.81	9.29
	LP(2) O58	BD*(1) N180-H183	1.81	66.36
	LP(1) O119	BD*(1) N162-H165	1.96	27.45
	LP(2) O119	BD*(1) N162-H165	1.96	22.05

BD * désigne l'orbitale anti-liante σ^* , LP désigne la paire libre.

Les liaisons hydrogène significatives sont représentées sur la Figure.II.10, où nous constatons que tous les atomes d'azote de la CQ sont impliqués dans l'établissement de liaisons hydrogène intermoléculaires avec la β -CD renforçant ainsi le transfert de charge intermoléculaire dans le complexe CQ@ β -CD.

Les données expérimentales de la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont mis en évidence la formation de liaisons hydrogène et ont montré que la CQ pénètre à l'intérieur de la cavité des CDs via son cycle aminoquinoléine, ces résultats sont en excellent accord avec prédictions théoriques comme le montre la Figure II.10.

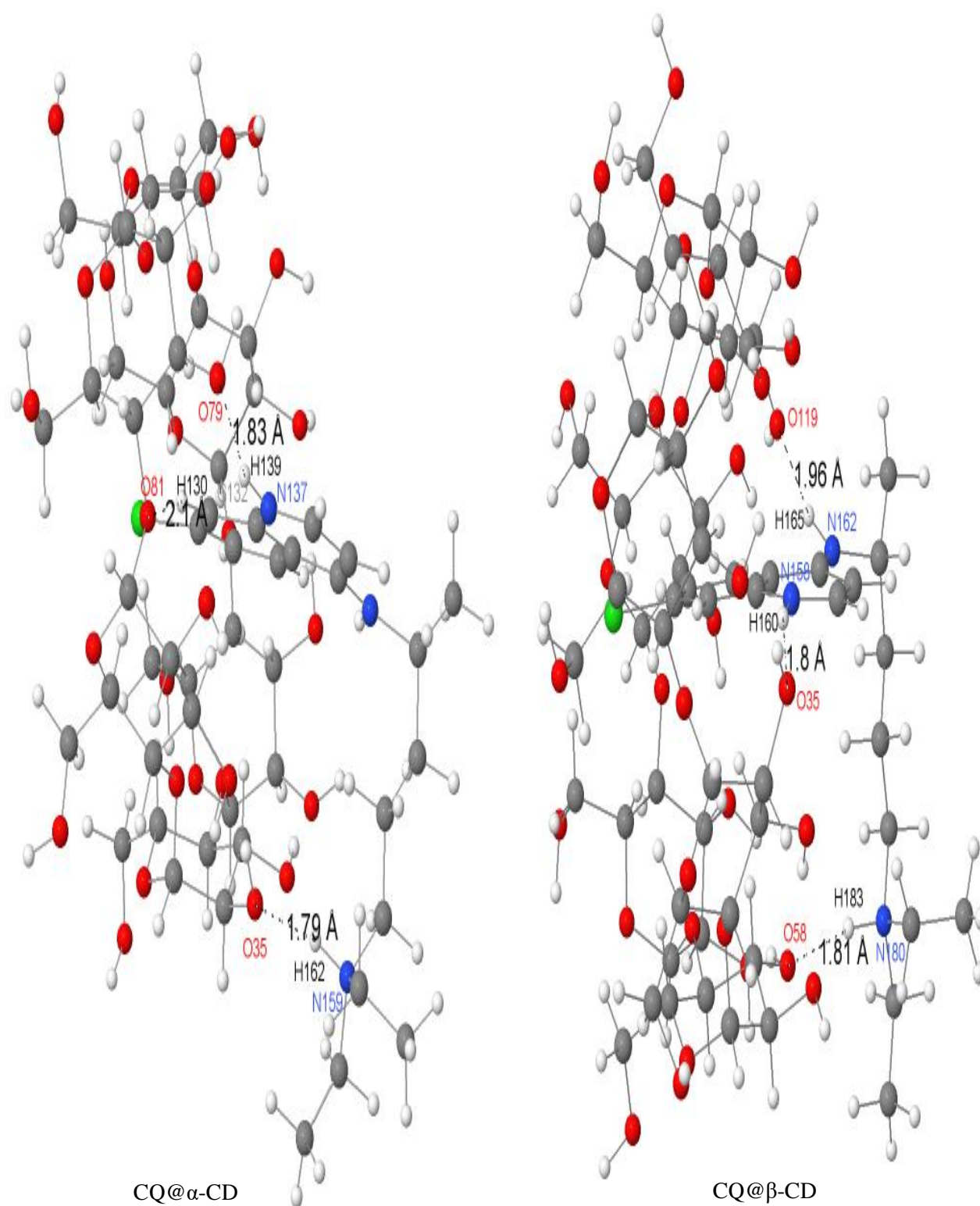


Figure.II.10. Analyse NBO des liaisons hydrogène intermoléculaires significatives (lignes en pointillées) et le mode d'inclusion de la CQ à l'intérieur de l' α - et la β -CD.

II.6.2. Étude de la complexation entre la dexaméthasone et la β -cyclodextrine

II.6.2.a Calculs des énergies de complexation

Les valeurs des énergies de complexation calculées au niveau BLYP-D4/def2-TZVP en phase gazeuse pour chaque configuration (modes A et B) sont reportées dans le tableau II.8.

Tableau II.8. Energies de complexation en (KJ/mol) de la β -CD avec la dexaméthasone calculées en phase gazeuse au niveau BLYP-D4/def2-TZVP.

Configurations d'inclusion	Mode A	Mode B
-10	-101,30	-100,70
-8	-104,96	-91,19
-6	-94,04	-134,17
-4	-115,24	-115,77
-2	-162,29	-142,11
0	-161,26	-174,67
2	-137,76	-147,21
4	-153,71	-107,88
6	-179,50	-164,56
8	-175,09	-137,95
10	-175,42	-116,61

Les résultats du Tableau II.8 montrent que toutes les configurations obtenues sont associées à des énergies de complexation négatives, indiquant que le processus d'inclusion est favorable thermodynamiquement entre la dexaméthasone et la β -CD. La structure la plus stable est localisée à $Z = 6 \text{ \AA}$ (mode A), avec une énergie de complexation de l'ordre de -179,50 kJ/mol.

La ré-optimisation en phase aqueuse du complexe le plus stable a été effectuée à l'aide du modèle SMD, l'énergie de complexation calculée (-74,14 kJ/mol) est moins importante que celle de la structure en phase gazeuse, suggérant que le processus de complexation est plus stable en phase gazeuse.

L'analyse structurale du complexe Dex@ β -CD en phase gazeuse a indiqué l'inclusion partielle de la dexaméthasone via son groupe cyclohexadiénone dans la cavité de la β -CD par la grande ouverture (mode A), comme montré sur la figure II.11.

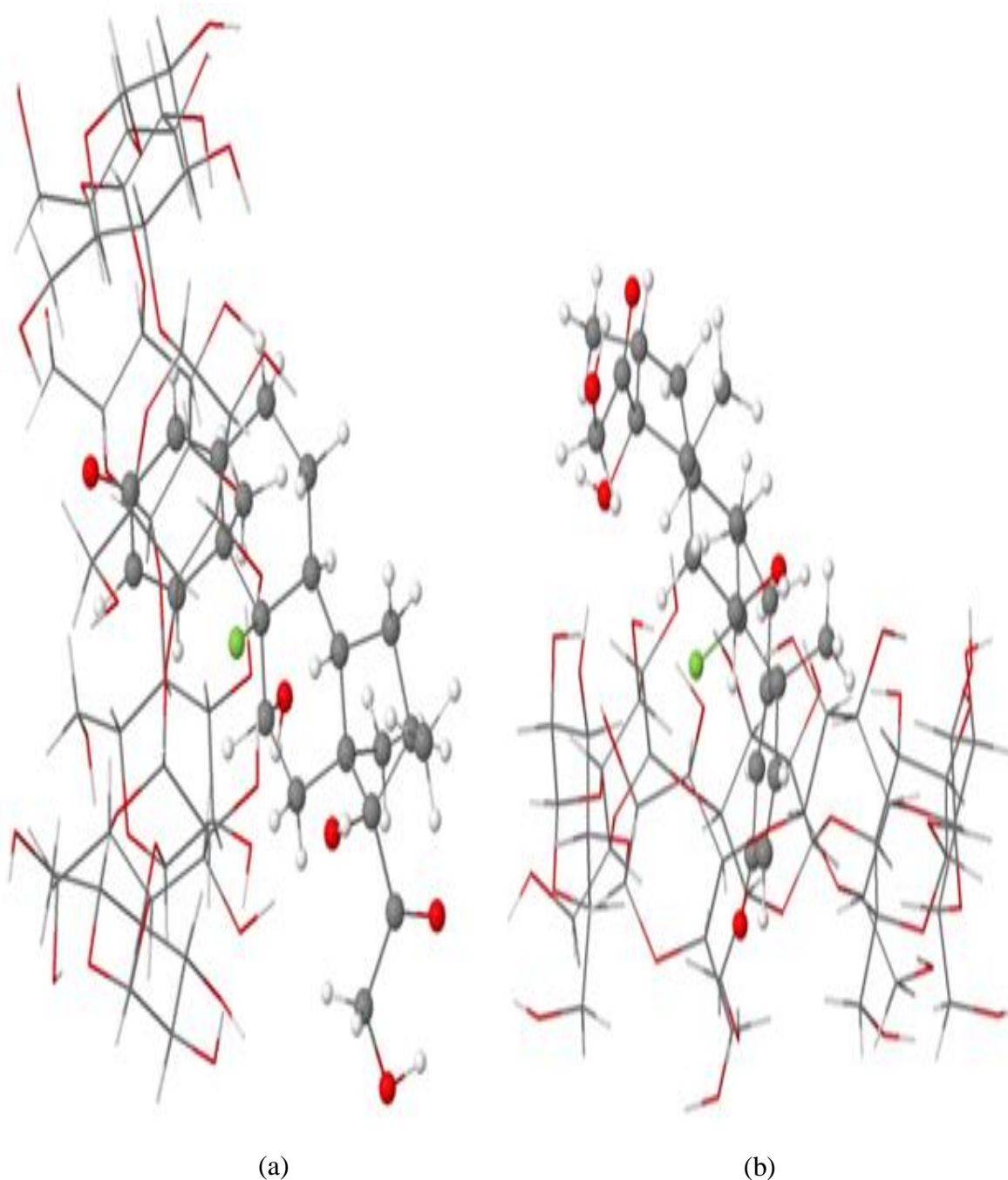


Figure II.11. Vue latérale (a) et en dessus (b) de l'inclusion partielle de la dexaméthasone dans la cavité de la β -CD calculé en phase gazeuse au niveau BLYP-D4/def2-TZVP.

II.6.2.b. Analyse IGM des interactions intermoléculaires

L'étude du rôle et de la nature des interactions intermoléculaires non covalentes permet d'identifier les forces impliquées dans la stabilisation du complexe Dex@ β -CD. Les interactions intermoléculaires sont représentées par des isosurfaces tracées via l'approche IGM. Les isosurfaces colorées en vert et en bleu correspondent respectivement, aux interactions de Van der Waals et aux liaisons hydrogène.

Comme le montre la figure II.12, le tracé d'isosurface IGM (0.006 a.u) du complexe Dex@ β -CD est principalement dominé par la présence de trois disques bleus associés aux liaisons hydrogène intermoléculaires et de zones vertes qui révèlent des interactions attractives faibles de type Van der Waals.

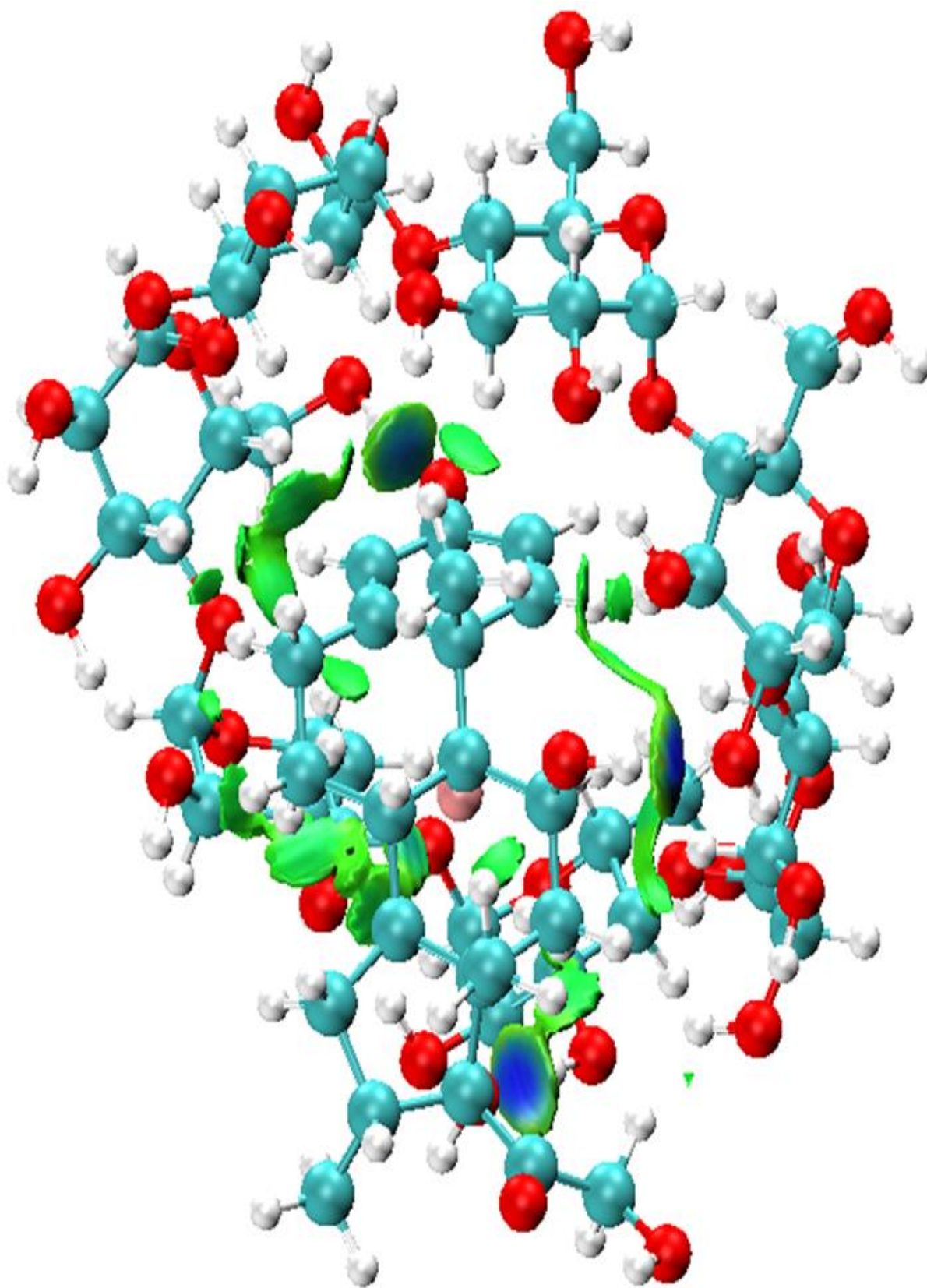


Figure II.12. Isosurface IGM (isovalue = 0.006 a.u.) du complexe Dex@β-CD.

II.6.2.c. Analyse NBO

Afin d'estimer la contribution des liaisons hydrogène à la stabilisation du complexe Dex@ β -CD, nous avons effectué un calcul NBO (natural bond orbital) avec le code Gaussian 09 au niveau M06-2X/def2-TZVPP. Les liaisons hydrogène intermoléculaires ayant des énergies supérieures à 10 kJ/mol sont listées dans le tableau II.9.

Tableau II.9. Analyse NBO des liaisons hydrogènes et leurs énergies de stabilisation $E^{(2)}$ (KJ/mol) pour le complexe Dex@ β -CD.

Complexe	Donneur	Accepteur	Liaison H (Å)	$E^{(2)}$ (KJ/mol)
Dex@ β -CD	β -CD (Donneur)	Dex (Accepteur)		
	LP(2) O132	BD*(1) O164-H176	1,80	63,39
	Dex (Donneur)	β -CD (Accepteur)		
	LP(3) F148	BD*(1) O45-H59	2,03	10,67
	LP(1) O187	BD*(1) O87-H101	1,79	19,87
	LP(2) O187	BD*(1) O87-H101	1,79	37,66
	LP(1) O194	BD*(1) O20-H27	1,90	19,41
	LP(2) O194	BD*(1) O20-H27	1,90	12,30

BD* désigne l'orbitale anti-liaison σ^* et LP désigne la paire libre.

Les liaisons hydrogène les plus importantes qui ont des énergies de stabilisation relativement élevées (63,39, 19,87, 37,66 et 19,41 kJ/mol) correspondent respectivement aux liaisons hydrogène les plus courtes (1.80, 1.79, 1.79 et 1,90 Å), elles sont associées aux disques bleus de l'isosurface IGM ; confirmant ainsi le rôle des liaisons hydrogène dans la formation et la stabilisation du complexe Dex@ β -CD.

Nous avons illustré graphiquement sur la figure II.13 les principales liaisons hydrogène intermoléculaires qui se sont établies entre la dexaméthasone et la β -CD.

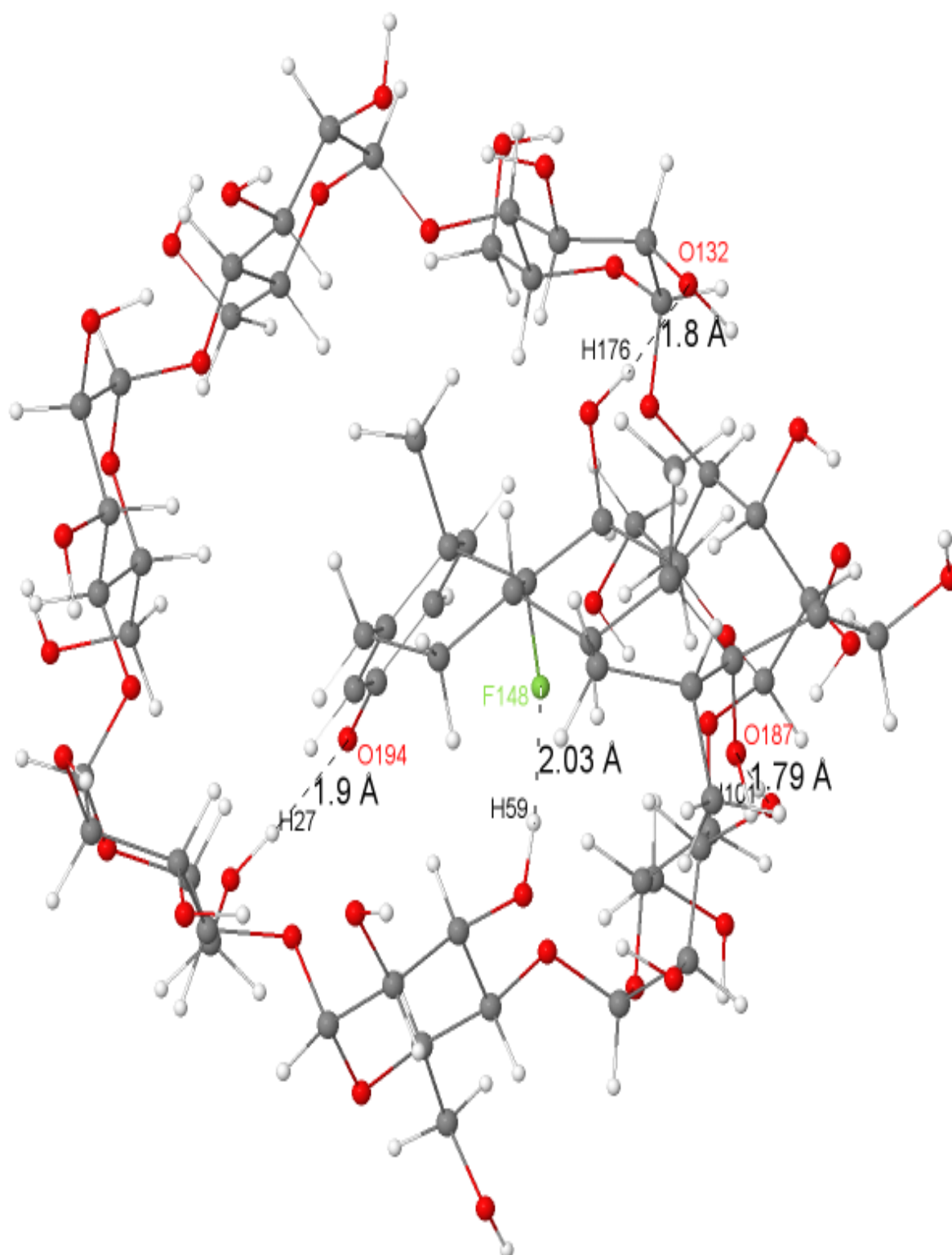


Figure II.13. Liaisons hydrogène significatives (en Å) entre la dexaméthasone et la β-CD dans le complexe Dex@β-CD.

II.7. Conclusions

La formation de complexes d'inclusion entre la chloroquine et l' α - et la β -CD et entre la dexaméthasone et la β -CD a été théoriquement étudiée. Les principales conclusions de ces deux études peuvent être énoncées comme suit :

- Les énergies de complexation négatives confirment que la formation des complexes CQ@ α -CD, CQ@ β -CD et DEX@ β -CD est un processus thermodynamiquement favorable.
- Les méthodes d'analyse NCI-RDG, IGM et NBO ont révélé que stabilité et la formation des complexes CQ@ α -CD, CQ@ β -CD et DEX@ β -CD est principalement due aux interactions de van der Waals et notamment aux liaisons hydrogène formées entre les molécules invitées chloroquine et dexaméthasone et les systèmes hôtes α - et β -CD.
- L'analyse ECDA a montré que les cyclodextrines et la chloroquine se comportent respectivement comme des donneurs et accepteur d'électrons. Le transfert de charge intermoléculaire est plus prononcé entre la chloroquine et la β -CD.
- La chloroquine s'insère plus facilement dans la cavité de la β -CD que celle de l' α -CD
- La dexaméthasone s'insère partiellement à l'intérieur de la cavité de la β -CD en se complexant avec son groupe cyclohexadiénone.

Nos résultats sont en excellent accord avec les données expérimentales de la spectroscopie RMN [42] concernant le mode d'inclusion de la chloroquine dans l' α - et la β -CD et montrent également l'efficacité de la β -CD en tant qu'un système hôte convenable pour l'encapsulation de molécules thérapeutiques anti-COVID-19 telles que la chloroquine ou la dexaméthasone afin d'améliorer leur stabilité, leur solubilité et leur biodisponibilité.

Références bibliographiques

- [1] M. B. Serafin, A. Bottega, V. S. Foletto, T. F. da Rosa, A. Hörner, et R. Hörner, « Drug repositioning is an alternative for the treatment of coronavirus COVID-19 », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 55, n° 6, p. 105969, juin 2020, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105969.
- [2] O. Altay *et al.*, « Current Status of COVID-19 Therapies and Drug Repositioning Applications », *iScience*, vol. 23, n° 7, p. 101303, juill. 2020, doi: 10.1016/j.isci.2020.101303.
- [3] « Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro | Cell Discovery ». <https://www.nature.com/articles/s41421-020-0156-0> (consulté le 22 octobre 2022).
- [4] « A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 | NEJM ». <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282> (consulté le 22 octobre 2022).
- [5] Y. Wang *et al.*, « Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial », *The Lancet*, vol. 395, n° 10236, p. 1569-1578, mai 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
- [6] Q. Cai *et al.*, « Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study », *Engineering*, vol. 6, n° 10, p. 1192-1198, oct. 2020, doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
- [7] « Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report », *N. Engl. J. Med.*, p. NEJMoa2021436, juill. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- [8] S. K. Patel *et al.*, « Dexamethasone: A boon for critically ill COVID-19 patients? », *Travel Med. Infect. Dis.*, vol. 37, p. 101844, 2020, doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101844.
- [9] J. Villar *et al.*, « Efficacy of dexamethasone treatment for patients with the acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: study protocol for a randomized controlled superiority trial », *Trials*, vol. 21, n° 1, p. 717, août 2020, doi: 10.1186/s13063-020-04643-1.
- [10] A. F. G. Slater, « Chloroquine: Mechanism of drug action and resistance in plasmodium falciparum », *Pharmacol. Ther.*, vol. 57, n° 2, p. 203-235, janv. 1993, doi: 10.1016/0163-7258(93)90056-J.
- [11] T. Frosch, M. Schmitt, G. Bringmann, W. Kiefer, et J. Popp, « Structural Analysis of the Anti-Malaria Active Agent Chloroquine under Physiological Conditions », *J. Phys. Chem. B*, vol. 111, n° 7, p. 1815-1822, févr. 2007, doi: 10.1021/jp065136j.
- [12] A. Kashyap, R. Kaur, A. Baldi, U. K. Jain, R. Chandra, et J. Madan, « Chloroquine diphosphate bearing dextran nanoparticles augmented drug delivery and overwhelmed drug resistance in Plasmodium falciparum parasites », *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 114, p. 161-168, juill. 2018, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.03.102.
- [13] « Hydroxychloroquine and chloroquine: a potential and controversial treatment for COVID-19 | SpringerLink ». <https://link.springer.com/article/10.1007/s12272-020-01258-7> (consulté le 22 octobre 2022).
- [14] J. Villar *et al.*, « Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial », *Lancet Respir. Med.*, vol. 8, n° 3, p. 267-276, mars 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5.

- [15] « Short-Term Dexamethasone in Sars-CoV-2 Patients - ProQuest ». <https://www.proquest.com/openview/9e4fff906f1ca1c28bf628197c515275/1?pq-origsite=gscholar&cbl=24126> (consulté le 22 octobre 2022).
- [16] « Primary Dexamethasone Treatment of Multiple Myeloma - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120676431> (consulté le 22 octobre 2022).
- [17] « Dexamethasone for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Adolescents and Adults | NEJM ». <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa040573> (consulté le 22 octobre 2022).
- [18] « The use of dexamethasone in the treatment of COVID-19 - PMC ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7343652/> (consulté le 22 octobre 2022).
- [19] « Dexamethasone nanomedicines for COVID-19 | Nature Nanotechnology ». <https://www.nature.com/articles/s41565-020-0752-z> (consulté le 22 octobre 2022).
- [20] R. F. L. Vianna *et al.*, « Formation of cyclodextrin inclusion complexes with corticosteroids: their characterization and stability », *Int. J. Pharm.*, vol. 167, n° 1, p. 205-213, juin 1998, doi: 10.1016/S0378-5173(98)00068-4.
- [21] A. M. Piras *et al.*, « A water-soluble, mucoadhesive quaternary ammonium chitosan-methyl- β -cyclodextrin conjugate forming inclusion complexes with dexamethasone », *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, vol. 29, n° 4, p. 42, mars 2018, doi: 10.1007/s10856-018-6048-2.
- [22] M. M. Doile, K. A. Fortunato, I. C. Schmücker, S. K. Schucko, M. A. S. Silva, et P. O. Rodrigues, « Physicochemical Properties and Dissolution Studies of Dexamethasone Acetate- β -Cyclodextrin Inclusion Complexes Produced by Different Methods », *AAPS PharmSciTech*, vol. 9, n° 1, p. 314-321, mars 2008, doi: 10.1208/s12249-008-9042-z.
- [23] J. Szejtli, « Utilization of cyclodextrins in industrial products and processes », *J. Mater. Chem.*, vol. 7, n° 4, p. 575-587, 1997, doi: 10.1039/A605235E.
- [24] M. Singh, R. Sharma, et U. C. Banerjee, « Biotechnological applications of cyclodextrins », *Biotechnol. Adv.*, vol. 20, n° 5, p. 341-359, déc. 2002, doi: 10.1016/S0734-9750(02)00020-4.
- [25] S. S. Jambhekar et P. Breen, « Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex », *Drug Discov. Today*, vol. 21, n° 2, p. 356-362, févr. 2016, doi: 10.1016/j.drudis.2015.11.017.
- [26] R. Iacovino *et al.*, « β -Cyclodextrin Inclusion Complex to Improve Physicochemical Properties of Pipemidic Acid: Characterization and Bioactivity Evaluation », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 14, n° 7, Art. n° 7, juill. 2013, doi: 10.3390/ijms140713022.
- [27] A. Popielec et T. Loftsson, « Effects of cyclodextrins on the chemical stability of drugs », *Int. J. Pharm.*, vol. 531, n° 2, p. 532-542, oct. 2017, doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.06.009.
- [28] « Changes in chemical stability and bioactivities of curcumin by forming inclusion complexes of beta- and Gama-cyclodextrins | SpringerLink ». <https://link.springer.com/article/10.1007/s10965-019-1994-z> (consulté le 22 octobre 2022).
- [29] B. Gidwani et A. Vyas, « Pharmacokinetic study of solid-lipid-nanoparticles of altretamine complexed epichlorohydrin- β -cyclodextrin for enhanced solubility and oral

- bioavailability », *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 101, p. 24-31, août 2017, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.03.047.
- [30] T. Taupitz, J. B. Dressman, C. M. Buchanan, et S. Klein, « Cyclodextrin-water soluble polymer ternary complexes enhance the solubility and dissolution behaviour of poorly soluble drugs. Case example: Itraconazole », *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 83, n° 3, p. 378-387, avr. 2013, doi: 10.1016/j.ejpb.2012.11.003.
- [31] S. Alshehri, S. S. Imam, M. A. Altamimi, A. Hussain, F. Shakeel, et A. Alshehri, « Stimulatory Effects of Soluplus® on Flufenamic Acid β -Cyclodextrin Supramolecular Complex: Physicochemical Characterization and Pre-clinical Anti-inflammatory Assessment », *AAPS PharmSciTech*, vol. 21, n° 5, p. 145, mai 2020, doi: 10.1208/s12249-020-01684-2.
- [32] M. M. Yallapu, M. Jaggi, et S. C. Chauhan, « β -Cyclodextrin-curcumin self-assembly enhances curcumin delivery in prostate cancer cells », *Colloids Surf. B Biointerfaces*, vol. 79, n° 1, p. 113-125, août 2010, doi: 10.1016/j.colsurfb.2010.03.039.
- [33] N. Qiu *et al.*, « Inclusion complex of emodin with hydroxypropyl- β -cyclodextrin: Preparation, physicochemical and biological properties », *J. Mol. Liq.*, vol. 289, p. 111151, sept. 2019, doi: 10.1016/j.molliq.2019.111151.
- [34] B. V. K. J. Schmidt, M. Hetzer, H. Ritter, et C. Barner-Kowollik, « Complex macromolecular architecture design via cyclodextrin host/guest complexes », *Prog. Polym. Sci.*, vol. 39, n° 1, p. 235-249, janv. 2014, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2013.09.006.
- [35] J. Zhou et H. Ritter, « Cyclodextrin functionalized polymers as drug delivery systems », *Polym. Chem.*, vol. 1, n° 10, p. 1552-1559, 2010, doi: 10.1039/C0PY00219D.
- [36] J. Zhang et P. X. Ma, « Cyclodextrin-based supramolecular systems for drug delivery: Recent progress and future perspective », *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 65, n° 9, p. 1215-1233, août 2013, doi: 10.1016/j.addr.2013.05.001.
- [37] G. Astray, J. C. Mejuto, J. Morales, R. Rial-Otero, et J. Simal-Gándara, « Factors controlling flavors binding constants to cyclodextrins and their applications in foods », *Food Res. Int.*, vol. 43, n° 4, p. 1212-1218, mai 2010, doi: 10.1016/j.foodres.2010.02.017.
- [38] T. Loftsson et D. Duchêne, « Cyclodextrins and their pharmaceutical applications », *Int. J. Pharm.*, vol. 329, n° 1, p. 1-11, févr. 2007, doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.10.044.
- [39] E. Bilensoy, *Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future Industrial Applications*. John Wiley & Sons, 2011.
- [40] « STRUCTURE OF β -CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPLEX WITH NICOTINAMIDE ». https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb1958/31/4/31_4_1428/_article/-char/ja/ (consulté le 22 octobre 2022).
- [41] « Crystal structure of an inclusion complex of .beta.-cyclodextrin with racemic fenoprofen: direct evidence for chiral recognition | Journal of the American Chemical Society ». <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00225a039> (consulté le 22 octobre 2022).
- [42] « Formation & specification of host-guest inclusion complexes of an anti-malarial drug inside into cyclic oligosaccharides for enhancing bioavailability | SpringerLink ».

- <https://link.springer.com/article/10.1007/s10847-020-00984-1> (consulté le 22 octobre 2022).
- [43] A. Daghery, Z. Aytac, N. Dubey, L. Mei, A. Schwendeman, et M. C. Bottino, « Electrospinning of dexamethasone/cyclodextrin inclusion complex polymer fibers for dental pulp therapy », *Colloids Surf. B Biointerfaces*, vol. 191, p. 111011, juill. 2020, doi: 10.1016/j.colsurfb.2020.111011.
- [44] R. F. L. Vianna *et al.*, « Formation of cyclodextrin inclusion complexes with corticosteroids: their characterization and stability », *Int. J. Pharm.*, vol. 167, n° 1, p. 205-213, juin 1998, doi: 10.1016/S0378-5173(98)00068-4.
- [45] J. Szejtli, « ChemInform Abstract: Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry », *Cheminform*, vol. 29, sept. 2010, doi: 10.1002/chin.199839312.
- [46] E. M. Del Valle, « Cyclodextrins and their uses: a review », *Process Biochem.*, vol. 39, n° 9, p. 1033-1046, 2004.
- [47] J. Li et X. J. Loh, « Cyclodextrin-based supramolecular architectures: Syntheses, structures, and applications for drug and gene delivery », *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 60, n° 9, p. 1000-1017, juin 2008, doi: 10.1016/j.addr.2008.02.011.
- [48] T. Loftsson, P. Jarho, M. Másson, et T. Järvinen, « Cyclodextrins in drug delivery », *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 2, n° 2, p. 335-351, mars 2005, doi: 10.1517/17425247.2.1.335.
- [49] K. Cal et K. Centkowska, « Use of cyclodextrins in topical formulations: Practical aspects », *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 68, n° 3, p. 467-478, mars 2008, doi: 10.1016/j.ejpb.2007.08.002.
- [50] M. Abdelaali, « Approche computationnelle de : l'étude des processus d'inclusion de Thymol avec la β -cyclodextrine », juill. 2018, Consulté le: 22 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://dSPACE.univ-guelma.dz/jspui/handle/123456789/518>
- [51] « Cyclodextrins - Valentino J. Stella, Quanren He, 2008 ». <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0192623307310945> (consulté le 22 octobre 2022).
- [52] R. J. Clarke, J. H. Coates, et S. F. Lincoln, « Inclusion Complexes of the Cyclomalto-Oligosaccharides (Cyclodextrins) », in *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, vol. 46, R. S. Tipson et D. Horton, Éd. Academic Press, 1988, p. 205-249. doi: 10.1016/S0065-2318(08)60167-5.
- [53] G. Astray, C. Gonzalez-Barreiro, J. C. Mejuto, R. Rial-Otero, et J. Simal-Gándara, « A review on the use of cyclodextrins in foods », *Food Hydrocoll.*, vol. 23, n° 7, p. 1631-1640, oct. 2009, doi: 10.1016/j.foodhyd.2009.01.001.
- [54] P. Jansook, N. Ogawa, et T. Loftsson, « Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications », *Int. J. Pharm.*, vol. 535, n° 1, p. 272-284, janv. 2018, doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.11.018.
- [55] « Full article: Exploring versatile applications of cyclodextrins: an overview ». <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10717544.2014.938839> (consulté le 22 octobre 2022).
- [56] H. Matsuda et H. Arima, « Cyclodextrins in transdermal and rectal delivery », *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 36, n° 1, p. 81-99, mars 1999, doi: 10.1016/S0169-409X(98)00056-8.

- [57] P. Colson, J.-M. Rolain, et D. Raoult, « Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2 », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 55, n° 3, p. 105923, mars 2020, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105923.
- [58] « Metallocene-based antimalarials: An exploration into the influence of the ferrocenyl moiety on in vitro antimalarial activity in chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant strains of *Plasmodium falciparum* - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0968089607006281> (consulté le 22 octobre 2022).
- [59] M. Tariq et A. A. Al-Badr, « Chloroquine », in *Analytical Profiles of Drug Substances*, vol. 13, K. Florey, Éd. Academic Press, 1984, p. 95-125. doi: 10.1016/S0099-5428(08)60189-6.
- [60] T. Theoharides et P. Conti, « Dexamethasone for COVID-19? Not so fast », *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, vol. 34, juin 2020, doi: 10.23812/20-EDITORIAL_1-5.
- [61] R. Hajjo, D. A. Sabbah, et S. K. Bardaweel, « Chemocentric Informatics Analysis: Dexamethasone Versus Combination Therapy for COVID-19 », *ACS Omega*, vol. 5, n° 46, p. 29765-29779, nov. 2020, doi: 10.1021/acsomega.0c03597.
- [62] B. M. Tomazini *et al.*, « Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial », *JAMA*, vol. 324, n° 13, p. 1307-1316, oct. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.17021.
- [63] « Safety and Efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID 19 | medRxiv ». <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.10.20191619v1> (consulté le 22 octobre 2022).
- [64] K. Sharun, R. Tiwari, J. Dhama, et K. Dhama, « Dexamethasone to combat cytokine storm in COVID-19: Clinical trials and preliminary evidence », *Int. J. Surg. Lond. Engl.*, vol. 82, p. 179-181, oct. 2020, doi: 10.1016/j.ijssu.2020.08.038.
- [65] W. M. Stauffer, J. D. Alpern, et P. F. Walker, « COVID-19 and Dexamethasone: A Potential Strategy to Avoid Steroid-Related Strongyloides Hyperinfection », *JAMA*, vol. 324, n° 7, p. 623-624, août 2020, doi: 10.1001/jama.2020.13170.
- [66] R. M. Johnson et J. M. Vinetz, « Dexamethasone in the management of covid -19 », *BMJ*, vol. 370, p. m2648, juill. 2020, doi: 10.1136/bmj.m2648.
- [67] C. Ortolani et E. A. Pastorello, « Hydroxychloroquine and dexamethasone in COVID-19: who won and who lost? », *Clin. Mol. Allergy*, vol. 18, n° 1, p. 17, sept. 2020, doi: 10.1186/s12948-020-00132-7.
- [68] E. Andreakos, M. Papadaki, et C. N. Serhan, « Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19 », *Allergy*, vol. 76, n° 3, p. 626-628, mars 2021, doi: 10.1111/all.14595.
- [69] The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, « Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis », *JAMA*, vol. 324, n° 13, p. 1330-1341, oct. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.17023.
- [70] « 50-02-2 CAS MSDS (Dexamethasone) Melting Point Boiling Point Density CAS Chemical Properties ».

- https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_US_CB4261243.aspx
(consulté le 22 octobre 2022).
- [71] K. V. Sairam, J. C. Thejaswini, M. V. P. Raju, R. S. Chandan, B. M. Gurupadaya, et K. Mruthunjaya, « RP-HPLC method development for the quantitative determination of dexamethasone in herbal formulation. », *World J. Pharm. Res.*, vol. 4, n° 2, p. 1148-1157, 2015.
- [72] PubChem, « Dexamethasone ». <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5743>
(consulté le 22 octobre 2022).
- [73] S. A. Katsyuba, E. E. Zvereva, et S. Grimme, « Fast Quantum Chemical Simulations of Infrared Spectra of Organic Compounds with the B97-3c Composite Method », *J. Phys. Chem. A*, vol. 123, n° 17, p. 3802-3808, mai 2019, doi: 10.1021/acs.jpca.9b01688.
- [74] J. Elm, « An Atmospheric Cluster Database Consisting of Sulfuric Acid, Bases, Organics, and Water », *ACS Omega*, vol. 4, n° 6, p. 10965-10974, juin 2019, doi: 10.1021/acsomega.9b00860.
- [75] S. Chopra, « Performance study of the electronic and optical parameters of thermally activated delayed fluorescence nanosized emitters (CCX-I and CCX-II) via DFT, SCC-DFTB and B97-3c approaches », *J. Nanostructure Chem.*, vol. 10, n° 2, p. 115-124, juin 2020, doi: 10.1007/s40097-020-00334-0.
- [76] A. Goli, H. Alinezhad, et M. D. Ganji, « Theoretical insights into the performance of graphene derivatives, h-BN and BNC heterostructures in the adsorption and elimination of atrazine: An all-electron DFT study », *Diam. Relat. Mater.*, vol. 108, p. 107967, oct. 2020, doi: 10.1016/j.diamond.2020.107967.
- [77] J. G. Brandenburg, A. Zen, D. Alfè, et A. Michaelides, « Interaction between water and carbon nanostructures: How good are current density functional approximations? », *J. Chem. Phys.*, vol. 151, n° 16, p. 164702, oct. 2019, doi: 10.1063/1.5121370.
- [78] F. Weigend, « Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn », *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 8, n° 9, p. 1057-1065, févr. 2006, doi: 10.1039/B515623H.
- [79] L. Liu et Q.-X. Guo, « Use of Quantum Chemical Methods to Study Cyclodextrin Chemistry », *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, vol. 50, n° 1, p. 95-103, oct. 2004, doi: 10.1007/s10847-003-8847-3.
- [80] A. V. Marenich, C. J. Cramer, et D. G. Truhlar, « Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions », *J. Phys. Chem. B*, vol. 113, n° 18, p. 6378-6396, mai 2009, doi: 10.1021/jp810292n.
- [81] S. Geng, Z. Jiang, H. Ma, Y. Wang, B. Liu, et G. Liang, « Interaction mechanism of flavonoids and bovine β -lactoglobulin: Experimental and molecular modelling studies », *Food Chem.*, vol. 312, p. 126066, mai 2020, doi: 10.1016/j.foodchem.2019.126066.

Chapitre III

III.1. Introduction

Le développement du mode de vie moderne, la technologie, les innovations et la consommation massive des énergies fossiles ont engendré de sérieux problèmes environnementaux. En effet, l'écosystème est directement affecté par les activités humaines qui sont émettrices de quantités importantes de substances polluantes, notamment le dioxyde de carbone (CO₂), le méthane (CH₄) et le dioxyde de soufre (SO₂) [1].

Le dioxyde de carbone (CO₂) reste le principal gaz à effet de serre responsable du réchauffement et de l'instabilité climatique en raison des grandes quantités libérées dans l'atmosphère [2]. L'organisme IPCC (Intergovernmental Panel on Climate Change), a estimé le taux de croissance annuel moyen de la concentration atmosphérique de dioxyde de carbone est d'environ 1.9 ppm par an entre 1995 et 2005 [3]. De plus, selon le rapport de l'EPA (United States Environmental Protection Agency), le CO₂ reste dans l'air pendant une durée extrêmement longue et pourrait durer des milliers d'années à mesure que les émissions augmentent [4]. Le méthane (CH₄) est un gaz à effet de serre très puissant, cependant, il est moins médiatisé que le dioxyde de carbone. On estime que le méthane a un GWP (Global Warming Potential) de 28 à 36 fois supérieure à celui du dioxyde de carbone mais a une durée de vie dans l'air relativement plus courte par rapport au dioxyde de carbone et peut y séjourner en moyenne dix ans ; toujours selon le rapport de l'EPA [4]. Le dioxyde de soufre (SO₂) provient principalement de la combustion des combustibles fossiles (charbons, fuels, ...), et est rejeté par diverses sources à savoir les installations de chauffage domestique, les véhicules à moteur diesel, les centrales de production électrique ou de vapeur, le raffinage de pétrole, la production d'acide sulfurique. L'activité volcanique constitue la source naturelle principale de dioxyde de soufre. Aux très grandes concentrations atmosphériques, le dioxyde de soufre demeure le principal responsable des pluies acides et peut nuire à l'écosystème et l'environnement [5].

D'un autre côté, parmi les composés nitro-aromatiques (NACs) connus comme substances chimiques possédant de grandes énergies, le 2,4-dinitrotoluène (2,4-DNT) représente l'isomère du dinitrotoluène le plus courant que l'on ne trouve pas naturellement dans l'environnement [6]. Il est utilisé principalement dans les industries de munitions comme intermédiaire dans la fabrication d'explosifs [7] et pour la fabrication d'autres produits chimiques tels que les herbicides [8], la mousse de polyuréthane [9], les colorants [10]... etc. En raison de son utilisation répandue, le 2,4-DNT est devenu l'un des plus importants

polluants écologiques et a gravement contribué à la contamination des eaux souterraines, des eaux de surface et des sols, causant de sérieux risques pour les organismes vivants [11]. Par conséquent, il a été classé comme polluant prioritaire par l'EPA [12]. Différentes techniques ont été développées et sont actuellement accessibles pour la détection des explosifs, notamment la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse [13], le détecteur à capture d'électron [14], la diffraction des rayons X à dispersion d'énergie [15], l'analyse par activation neutronique [16], la spectrométrie de mobilité ionique (IMS) [17], la spectroscopie Raman de surface améliorée [18], etc. Bien qu'ils soient très sélectifs et sensibles, ces instruments sont très coûteux, difficiles et inadaptés à appliquer sur site [18].

Afin de réagir contre cette menace sérieuse qui pèse sur la planète terre et l'être humain, le développement de nouveaux dispositifs viables, sélectifs, rapides, rentables, portables et inoffensif pour l'environnement visant la détection, capture et stockage de ces gaz nocifs demeure d'un immense intérêt du point de vue de la sécurité mondiale et de la préservation de l'environnement.

La chimie supramoléculaire et particulièrement la chimie hôte-invité se consacrent principalement à l'étude des phénomènes d'inclusion et de capture de molécules [19]. La chimie hôte-invité est considérée comme l'un des champs de recherche les plus importants en termes de développement de structures fonctionnelles au profit de divers domaines d'application, dont on peut citer les dispositifs électroniques [20] et la détection chimique (chemical sensing) [21], ou des assemblages moléculaires avec deux ou plusieurs composants moléculaires à base de récepteurs macrocycliques peuvent être construits via des interactions intermoléculaires non covalentes, [22] impliquant des forces de Van der Waals [23], des liaisons hydrogène [24], les interactions π - π [25], des interactions électrostatiques [26], coordination métallique [27] et effets hydrophobes [28]... etc.

Expérimentalement, plusieurs travaux ont été consacrés à ces sujets. Li-Li Tan et al [29] ont étudié le pouvoir d'encapsulation des P5-SOF (Pillar[5]arène) vis-à-vis des polluants gazeux CO₂, CH₄ et N₂ où ils ont pu démontré une grande sélectivité de ces derniers envers le CO₂ avec une quantité adsorbée de l'ordre de 104 mg.g⁻¹ mesurée à 1atm et 273k qui correspondant à 1,5 molécule de CO₂ par un macrocycle P5. Par ailleurs, Montmeat et al. [30] ont aussi étudié le pouvoir d'encapsulation des calix[n]arènes (n= 4,6,8) vis-à-vis du 2,4-DNT. Les auteurs ont constaté que les calixarènes présentent une excellente sensibilité et sélectivité

Chapitre III Étude théorique de l'encapsulation de molécules d'intérêt environnemental dans les matériaux macrocycliques à base de pillararènes et de calixarènes.

avec un temps de réponse relativement court aux vapeurs de DNT démontrant ainsi leur potentiel pour la détection du 2,4-DNT.

Dans le présent chapitre, une étude basée sur de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) a été entreprise afin de rationaliser les propriétés d'encapsulation des molécules CO₂, CH₄ et SO₂ dans les macrocycles pillar[5]arène et calix[n]arènes (n=4,5) et leurs dérivés et l'interaction du 2,4-DNT avec le calix[4]arène. Les résultats DFT de cette étude visent à décrire l'orientation des molécules invitées vis-à-vis des systèmes hôtes et à mettre en évidence la nature des forces mises en jeu dans le processus d'interaction.

1^{ère} partie : Généralités

III.2. Les Pillar[5]arènes

III.2.1. Historique

Les Pillararènes ou Pillar[n]arènes sont une nouvelle classe de macrocycles dans le domaine de la chimie supramoléculaire. Considérés comme la 5^{ème} génération de macrocycles, ils ont été rapportés pour la première fois en 2008 par Ogoshi et ses collaborateurs et ont été nommés « Pillararènes » par analogie à leur structure symétrique en forme de piliers (pillar). Depuis leur découverte, les Pillararènes ont suscité un énorme intérêt et sont actuellement intensivement étudiés en raison de leurs propriétés hôte-invité intéressantes et leurs diverses applications [31,32].

III.2.2. Structure chimique

Les Pillar[n]arènes sont des oligomères macrocycliques composées de 5 à 15 unités hydroquinones ($n = 5-15$) liées par des ponts méthylènes en position para (position 2,5). Où le Pillar[5]arène (P5) représente le plus petit membre de la famille des Pillararène composé uniquement de 5 unités hydroquinones [33–35].

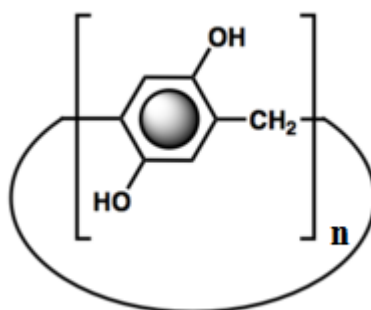


Figure III.1. Structure générale des Pillar[n]arènes.

L'analyse par diffraction des rayons X sur monocristal (XRD) de P5 révèle une structure rigide et symétrique en forme de piliers vue de côté et une structure polygonale vue du haut ressemblant à un nid d'abeille ou à une cage avec des canaux 3D possédant une cavité hydrophobique à deux entrées de même dimension [29,34,35].

En plus des propriétés communes partagées avec d'autres pillar[n]arènes, le P5 montre une porosité permanente et une haute stabilité thermique et peut accepter à la fois des molécules chargées positivement et neutres à l'intérieur de sa cavité [29,34,36].

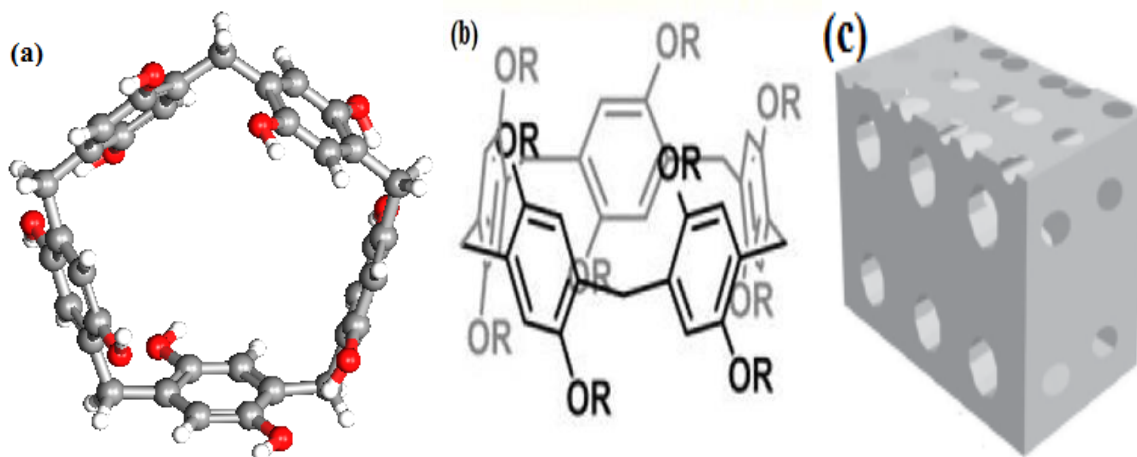


Figure III.2. Structure en 3D du Pillar[5]arène, (a) vue de haut et (b) vue de côté (c) structure en nid d'abeilles des Pillar[5]arènes [29,34]

Le Pillar[5]quinone est l'une des dérivées des composés macrocycliques Pillar[5]arène ayant une structure en forme d'un réseau cyclique constitué de cinq p-quinones liées par des ponts méthylènes en position para comme le montre la figure III.3 [37].

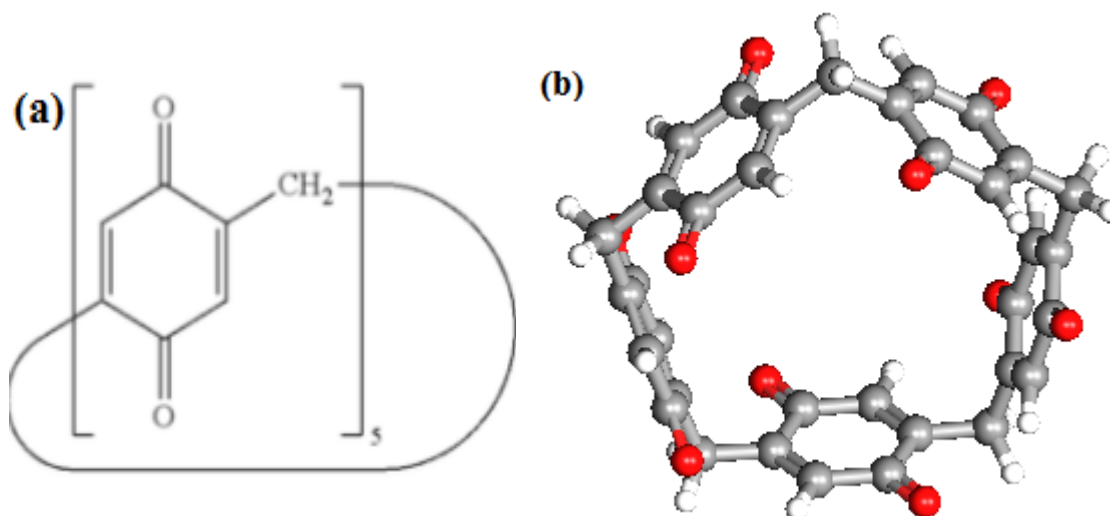


Figure III.3. (a) Structure générale du pillar[5]quinone et (b) vue tridimensionnelle de sa structure moléculaire.

III.2.3. Propriétés physico-chimiques

Bien que les pillararènes soient structuralement similaires à d'autres macrocycles tels que les calixarènes et les cucurbiturils, ils se distinguent cependant par leur architecture unique en forme de piliers, leur synthèse à haut rendement et leurs propriétés hôte-invité exceptionnelles.

Chapitre III Étude théorique de l'encapsulation de molécules d'intérêt environnemental dans les matériaux macrocycliques à base de pillararènes et de calixarènes.

Les cavités des pillararènes sont capables de former des complexes d'inclusion avec différentes molécules invitées (neutres ou chargées) leur conférant des propriétés physico-chimiques particulièrement intéressantes. Quelques propriétés physico-chimiques du pillar[5]arène sont résumées dans le tableau III.1.

Tableau III. 1. Quelques propriétés physico-chimiques des pillar[5]arènes [38,39].

Type de P[n]s	Nombre d'unités hydroquinone	Formule brute	Masse moléculaire (g/mol)	Taille de la cavité (Å ⁰)	L'angle moyen entre C-C des ponts (°)	Solubilité dans l'eau
P[5]	5	C ₃₅ H ₃₀ O ₁₀	610.61	4.7	108	Faible

III.2.4. Domaines d'application

Les pillar[n]arènes sont de bons candidats pour la conception de divers systèmes et complexes supramoléculaires intéressants [40–43]. En biologie, ils peuvent servir à la synthèse de gels supramoléculaires, à la reconnaissance de biomolécules et leurs métabolites, à l'imagerie cellulaire notamment la détection des cellules cancéreuses et à l'administration de médicaments afin d'améliorer leur biodisponibilité, etc [44].

Dans le domaine de l'environnement, la détection et le stockage des substances toxiques et dangereuses constitue un défi environnemental majeur. Dans ce contexte, plusieurs études ont montré que des matériaux à base de pillararènes pourraient potentiellement être utilisés pour détecter et éliminer des substances nocives telles que le paraquat et le méthyl viologène des eaux usées, les gaz CO₂, CH₄, N₂ et les vapeurs d'hydrocarbures saturés tels que le n-hexane et le cyclohexane de l'atmosphère [43,45].

III.3. Les Calixarènes

III.3.1. Historique

Le tableau ci-dessous présente un bref résumé des événements majeurs de l'histoire de la découverte et du développement des calixarènes.

Tableau III.2. Historique des calixarènes [46,47].

Période	Chercheur	Evènement
1872	Adolph von Bayer	Les premiers résultats concernant les produits obtenus par réaction du phénol avec le formaldéhyde furent publiés et que malgré tant de tentatives, von Bayer n'a pas été en mesure d'isoler ou de caractériser les produits de cette réaction, les décrivant simplement comme une substance ressemblant à un goudron résineux de couleur sombre.
1894	Lederer and Manasse	Isolement de, l'ortho-hydroxyméthylphénol et le para-hydroxyméthylphénol, en tant que matériaux cristallins, à partir d'un mélange réactionnel similaire. La présence des deux isomères résulte de l'activité similaire dans la réaction des sites ortho et para du phénol.
1944	Zinke and Ziegler	Simplification du problème de réactivité en bloquant le site-para et en utilisant du para-tert-butylphénol avec le formaldéhyde. Obtention pour la première fois d'un solide cristallin de point de fusion supérieur à celui d'une résine. Proposition d'une structure cyclique pour le produit formé.
1957	John Cornforth	Constatation que quatre orientations différentes des cycles aryle dans le tétramère cyclique sont possibles, conduisant à des structures qui ont par la suite été nommées cône, cône partiel, 1,2- alternée et 1,3-alternée, ce que nous appelons aujourd'hui les isomères conformationnels. La nature structurale exacte des molécules reste indéterminée.
1980	Gutsche	Une série d'études RMN a permis à la fois de déterminer la nature macrocyclique des calixarènes et la présence de cycles contenant quatre, six et huit unités phénoliques. Proposition du premier nom trivial « calixarènes » pour ces molécules, par analogie structurale avec la forme des vases grecs antiques connue sous le nom de « Calix crater ». Calix servant de préfixe pour désigner la forme et « arène » servant de suffixe pour désigner les blocs aromatiques. Ce nom est encore en usage.

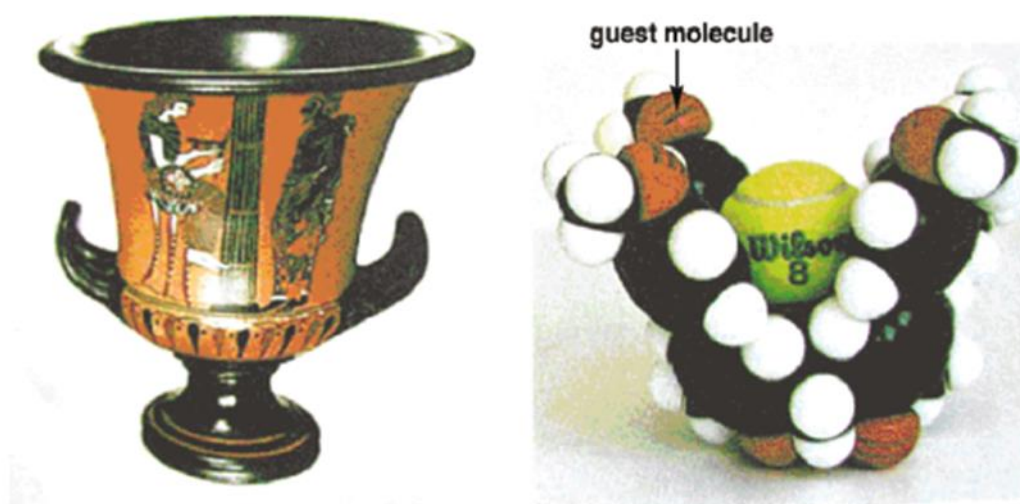


Figure III.4. Photographies tirées d'un ouvrage de Jacques Vicens et Jack Harrowfield permettant la comparaison entre le « Calix Crater » (à gauche), et un model moléculaire de calix[4]arène (à droite).

III.3.2. Structure chimique

Les calixarènes ou calix[n]arènes représentent une classe d'oligomères cycliques phénol-formaldéhyde, où n désigne le nombre d'unités phénoliques présentes dans la structure, reliées par des ponts méthyléniques en position ortho des groupes hydroxyles. Les formes les plus connues sont les calix[4]arènes, calix[6]arènes et calix[8]arènes [48,49].

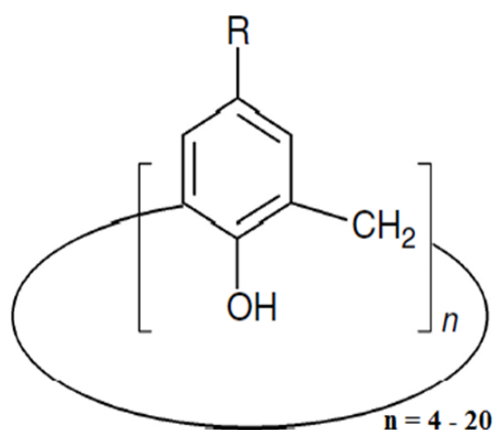


Figure III.5. Structure générale des calix[n]arènes.

Les calixarènes ont l'apparence d'une couronne ou d'un bol, avec au centre une cavité hydrophobe et une surface extérieure hydrophile [50]. Le bord étroit de la couronne (lower rim) est constitué des groupements hydroxyles pointant vers le bas (face endo), et le bord

large (upper rim) est constitué de substituants en position para pointant vers le haut (face exo) [51].

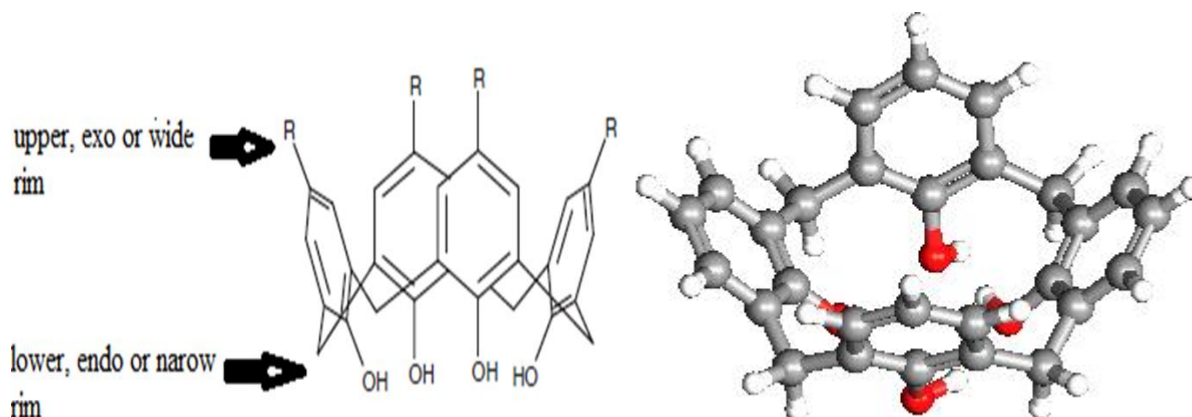


Figure III.6. Représentations 3D du calix[4]arène avec indication des nomenclatures utilisées pour identifier les bords de la couronne [51,52].

La flexibilité des calixarènes leur permet d'adopter différentes conformations en solution. Dans le cas des calix[4]arènes, quatre conformations sont possibles : cône, cône partiel, 1,2-alternée et 1,3-alternée (Figure III.7) . Pour les calix[6]arènes et calix[8]arènes un total de 8 et 16 conformations sont possibles [53,54].

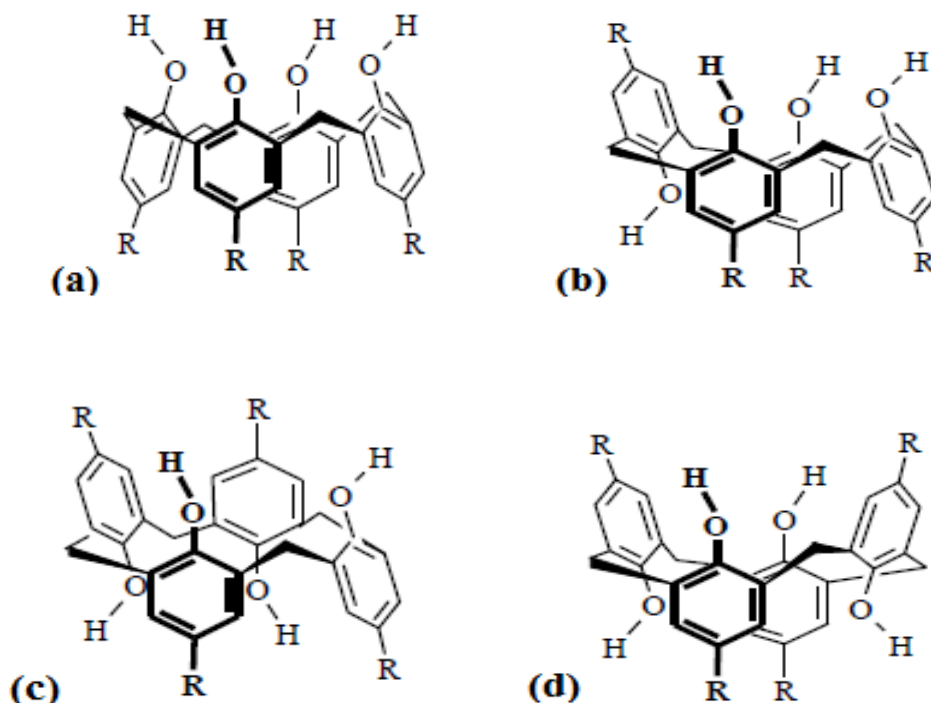


Figure III.7. Représentation des quatre conformations des calix[4]arènes ; (a) cône, (b) cône partiel, (c) 1,2-alternée et (d) 1,3-alternée. [51–53].

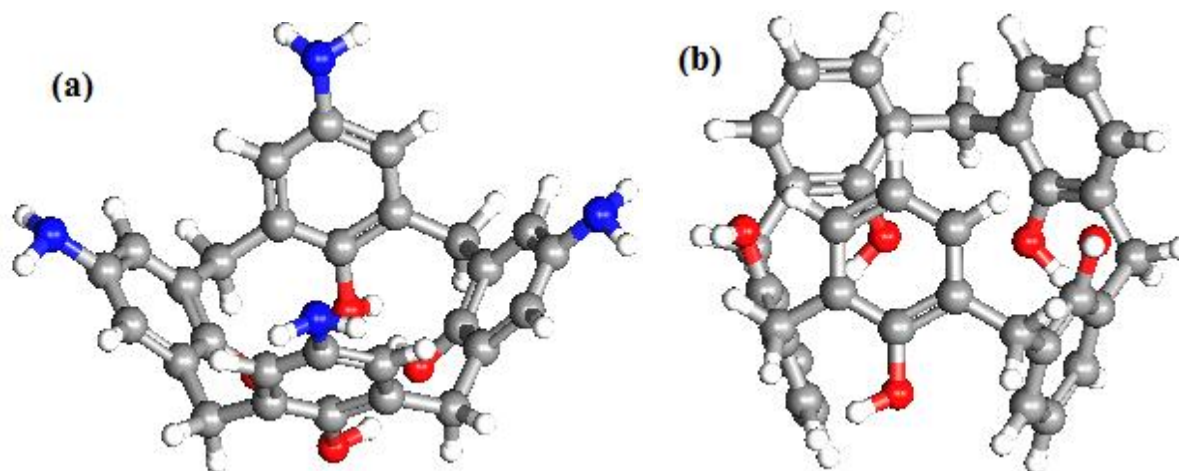


Figure III.8. Représentations 3D du (a) calix[4]arène-NH₂ et (b) calix[5]arène.

III.3.3. Propriétés physico-chimiques

Les calixarènes présentent des propriétés hôte-invité avantageuses en raison de leur disponibilité, leur fonctionnalisation facile, leurs cavités de taille et forme variables et leur flexibilité conformationnelle. Le tableau III.3 regroupe quelques propriétés physico-chimiques des calixarènes les plus courants (calix[4]arènes, calix[6]arènes et calix[8]arènes).

Tableau III.3. Quelques propriétés physico-chimiques des calixarènes [55–57].

Type de CXs	Nombre d'unités de phénols	Formule brute	Masse moléculaire g/mol	Diamètre de la cavité Å	Hauteur de la cavité Å
CX [4]	4	C ₂₈ H ₂₄ O ₄	424.5	5.90	11.75
CX [5]	5	C ₃₅ H ₃₀ O ₅	530.6	--	--
CX [6]	6	C ₄₂ H ₃₆ O ₆	636.7	4.96	16.24
CX [8]	8	C ₅₆ H ₄₈ O ₈	849	9.23	22.40

III.3.4. Domaines d'application

Les calixarènes ont été exploités dans tous les domaines de la chimie supramoléculaire notamment en raison de leur potentiel dans l'élaboration de capteurs chimiques de haute sensibilité pour la détection et la capture de gaz dangereux. Le calix[4]arène, plus particulièrement, a été l'objet de quelques études qui ont montré son potentiel pour la détection du trinitrotoluène TNT et d'autres dérivés nitro-aromatiques [58–60].

III.3.4.a. Applications en biologie

Les calix[4]arènes, calix[6]arènes et calix[8]arènes et plus particulièrement les calixarènes solubles dans l'eau sont d'un intérêt primordial pour la biologie. La grande majorité des dérivés des calixarènes ont démontré sur les animaux d'expérimentation leur faible ou absence de toxicité, en plus de leur capacité à franchir les membranes cellulaires. En effet, l'élaboration de complexes stables et sélectifs avec différentes biomolécules à base de calixarènes a permis le développement de nouveaux biocapteurs et de procédés biotechnologiques permettant la reconnaissance biochimique et la séparation des molécules bioactives telles que les acides aminés, les peptides, les protéines, les nucléotides, les nucléosides, les saccharides et les stéroïdes [61].

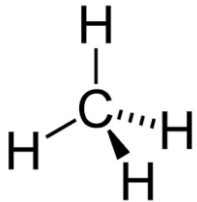
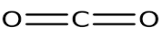
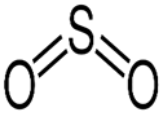
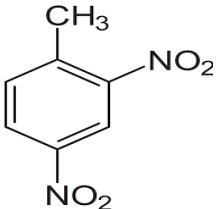
III.3.4.b. La détection Chimique

En raison de leurs tailles et formes de cavité variables et facilement modifiable via de simples réactions chimiques, ainsi que la présence de deux différentes régions hydrophobes et hydrophiles, les capteurs chimiques à base de calixarènes représentent une classe très intéressante de récepteurs moléculaires. En effet, ils montrent d'excellentes performances de détection, un temps de réponse court et une grande sélectivité tout en ne nécessitant que de très faibles concentrations pour une détection spécifique et sensible. Les calixarènes peuvent être utilisés pour la détection de gaz polluants et dangereux tels que, le monoxyde de carbone, l'ammoniac, les amines volatiles, les vapeurs de pyridine et les gaz acides (HCl, NO_x, CO₂). Des études récentes montrent également que les calixarènes se prêtent bien à la détection des explosifs les plus courants tels que les composés nitro-aromatiques (NACs) (les nitrotoluènes, les dinitrotoluènes, les trinitrotoluènes, le nitrobenzène...etc) [60,62,63].

III.4. Les molécules invitées CO₂, CH₄, SO₂ et 2,4-dinitrotoluène

III.4.1. Structure chimique, nomenclature et propriétés physico-chimiques

Tableau III.4. Tableau regroupant les principales propriétés physico-chimiques du CH₄, CO₂, SO₂ et 2,4-DNT [59], [64–66].

	CH ₄	CO ₂	SO ₂	2,4-DNT
Structure chimique				
Nomenclature (IUPAC)	Méthane	Dioxyde de carbone	Dioxyde de soufre	1-Methyl-2,4-dinitrobenzene
Formule brute	CH ₄	CO ₂	SO ₂	C ₇ H ₆ N ₂ O ₄
Masse moléculaire (g/mol)	16,04	44,01	64,07	182,134
Point d'ébullition (°C)	-161.5	-78.46	-10	300
Point de fusion(°C)	-182.5	-56.5	-75.5	67-71
Point d'éclair (°C)	-188	inflammable	inflammable	155
Solubilité dans l'eau à 25°C (g/l)	0.022	1.48	8.5	0.3

2^{ème} partie : Étude théorique

III.5. Méthodologie des calculs DFT

Nous avons utilisé le programme ORCA (version 4.2.0) pour réaliser les calculs DFT. La première étape consiste à effectuer l'optimisation géométrique en phase gazeuse de toutes les structures décrites dans ce chapitre avec la fonctionnelle BLYP associée au modèle D4 pour la prise en compte des effets de dispersion. Nous avons utilisé la base def2-SVP et avons appliqué la correction counterpoise géométrique (GCP). La méthode de Liu et Guo que nous avons utilisés permet d'engendrer plusieurs configurations initiales. Le système de coordonnées décrivant le processus de complexation où le centre des macrocycles hôtes a été défini comme le centre du système de coordonnées (0 Å) est représenté sur la Figure III.9. Le centre des molécules invitées est d'abord superposé à celui des systèmes hôtes puis nous effectuons des translations successives par pas de 1 Å des molécules invitées le long de l'axe Z avec des orientations parallèles et perpendiculaires.

Dans la seconde étapes, nous évaluons les énergies de complexation des configurations initiales pour lesquelles seules les plus stables (celles correspondant aux minimums énergétiques) seront retenues.

Dans la première partie nous avons étudié l'interaction entre les molécules à intérêt environnemental tels que le CO₂, CH₄ et SO₂ et les systèmes hôtes pillar[5]arène (P5), pillar[5]quinone (P5Q), calix[4]arène (CX4), aminocalix[4]arène (CX4-NH₂) et calix[5]arène (CX5). Les molécules CO₂, CH₄ et SO₂ ont été confinées dans les cavités des systèmes hôtes.

La deuxième partie porte sur l'étude de l'interaction entre le 2,4-DNT et le calix[4]arène en explorant plusieurs configurations possibles selon la méthode de Liu et Guo.

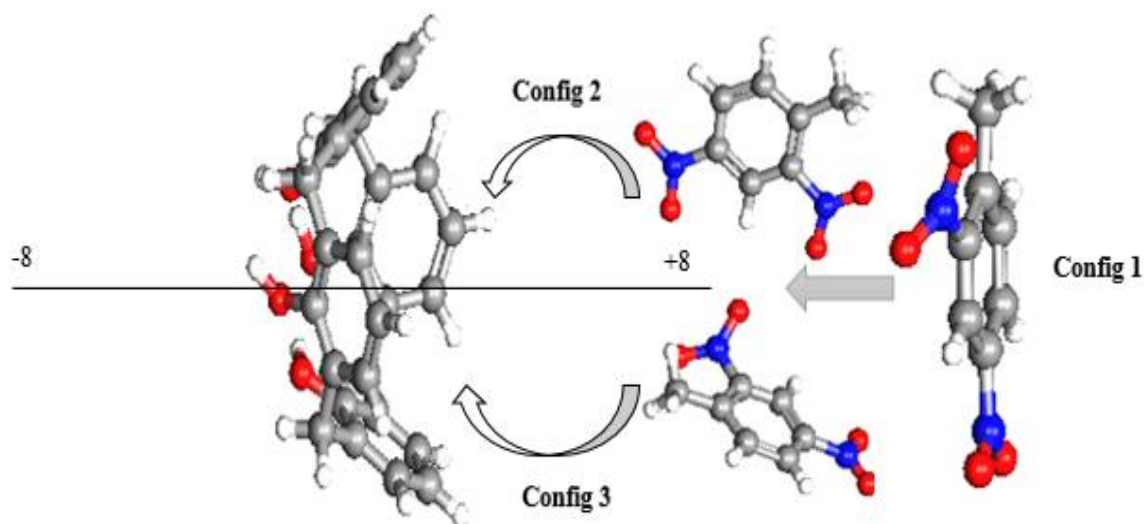


Figure III.9. Système de coordonnées décrivant le processus de complexation entre le 2,4-DNT et le calix[4]arène.

Les énergies de complexation propres à chaque complexe ont été déterminées à l'aide de l'équation suivante :

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

Où :

$\Delta E_{\text{complexation}}$: représente l'énergie de complexation.

$E_{\text{invitée@hôte}}$, $E_{\text{invitée libre}}$, $E_{\text{hôte libre}}$: représentent les énergies du complexe, de la molécule invitée et du système hôte, respectivement.

Les structures les plus stables ont ensuite été utilisées pour analyser en détail les interactions intermoléculaires. Pour caractériser la nature et de la force des interactions existantes entre les systèmes hôtes et les molécules invitées, nous avons appliqué le modèle du gradient indépendant (IGM) à l'aide du logiciel Multiwfn et le programme VMD.

III.6. Résultats et discussions

III.6.1. Étude de l'interaction entre les molécules CO₂, CH₄ et SO₂ et les systèmes hôtes P5, P5Q, CX4, CX4-NH₂ et CX5

III.6.1.a. Calculs DFT-D4 des énergies de complexation

Le tableau III.5 résume les valeurs des énergies de complexation en kJ/mol calculées pour tous les complexes étudiés.

Tableau III.5. Énergies de complexation (kJ/mol) calculées en phase gazeuse au niveau BLYP-D4/def2-SVP

	X@P5	X@P5Q	X@CX4	X@CX4-NH ₂	X@CX5
CH ₄	-19,35500096	-16,89500096	<u>-63,62500096</u>	-63,04500096	-21,27500096
CO ₂	<u>-33,30833896</u>	-15,94833896	-30,41833896	-32,48833896	-32,81833896
SO ₂	-93,67	-39,27	-59,76	-76,75	<u>-94,96</u>

Les valeurs des énergies de complexation sont négatives indiquant que le processus est énergétiquement favorable

Selon le tableau III.5, on constate que :

- Pour le méthane (CH₄), les systèmes hôtes CX4 et CX4-NH₂ présentent les énergies les plus négatives (-63,63 et -63,05 kJ/mol respectivement) et sont donc des macrocycles convenables à la rétention du méthane.
- En comparaison avec le P5Q, tous les autres systèmes hôtes interagissent plus favorablement avec le CO₂ avec des énergies comprises entre -33,31 et -30,42 kJ/mol.
- Les systèmes hôtes CX5 et P5 forment des complexes avec le SO₂ avec des énergies de complexation de l'ordre de -94,96 et -93,67 kJ/mol.

III.6.1.b. Caractérisation des interactions non-covalentes intermoléculaire

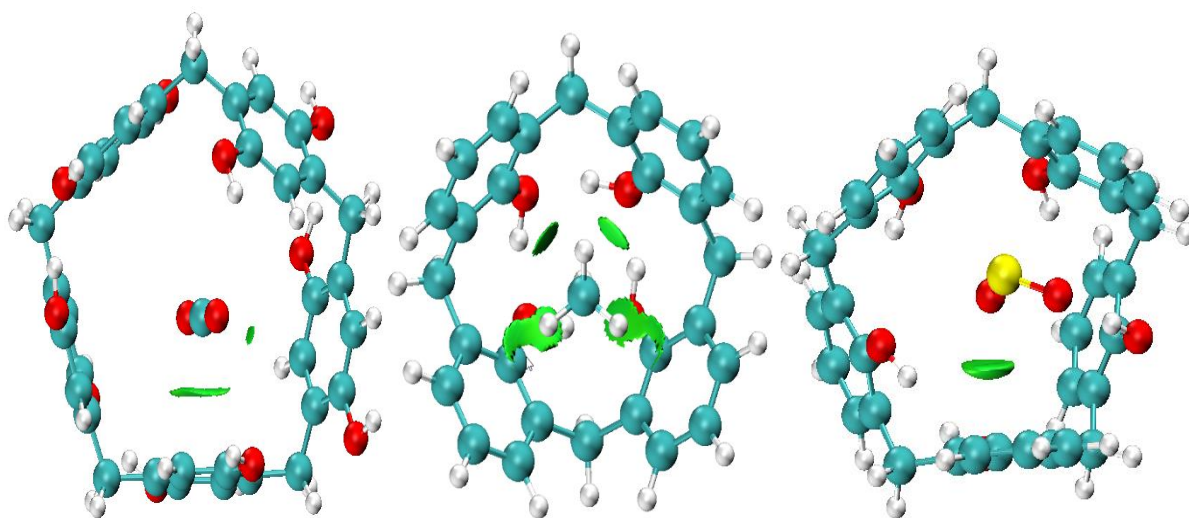


Figure III.10. Isosurface IGM des complexes $\text{CO}_2@P5$ (à gauche), $\text{CH}_4@CX4$ (au milieu) et $\text{SO}_2@CX5$ (à droite).

L'analyse topologique des tracés des isosurfaces IGM calculées des complexes les plus stables $\text{CO}_2@P5$, $\text{CH}_4@CX4$ et $\text{SO}_2@CX5$ est représentée sur la figure III.10. Les résultats indiquent la présence de faibles interactions de type Van der Waals caractérisées par des disques verts. La stabilité de ces complexes est principalement due aux interactions de Van der Waals.

III.6.2. Étude de l'interaction entre le 2,4-dinitrotoluène et le calix[4]arène

III.6.2.a. Calculs DFT-D4 des énergies de complexation

Les valeurs des énergies de complexation calculées en phases gazeuse en fonction de la coordonnée Z durant le processus d'inclusion pour les configurations 1, 2 et 3 sont rapportées dans le tableau III.6.

Tableau III.6. Énergies de complexation (kJ/mol) entre le 2,4-DNT et le calix[4]arène, calculées en phase gazeuse au niveau BLYP-D4/def2-SVP.

Inclusion mode	Configuration 1	Configuration 2	Configuration 3
-8 Å	-56,06	-92,32	-10,39
-7 Å	-56,08	-62,42	-43,85
-6 Å	-56,11	-47,83	-49,11
-5 Å	-56,12	-93,95	-41,19
-4 Å	-56,14	-	-48,83
4 Å	-106,31	-55,1	-101,36
5 Å	-106,33	-55,43	-101,49
6 Å	-106,32	-55,12	-55,34
7 Å	<u>-106,37</u>	-55,43	-55,26
8 Å	-103,04	-54,63	-97,24

Nous constatons que les géométries les plus stables correspondent aux modes 4 Å, 5 Å, 6 Å, 7 Å de la configuration 1 avec un minimum à $Z = 7$ Å correspondant à l'énergie -106,37 kJ/mol (Tableau III.6).

III.6.2.b. Caractérisation des interactions non-covalentes intermoléculaire

L'analyse IGM révèle essentiellement la présence de disques verts associés aux interactions de Van der Waals comme illustré sur la figure III.11.

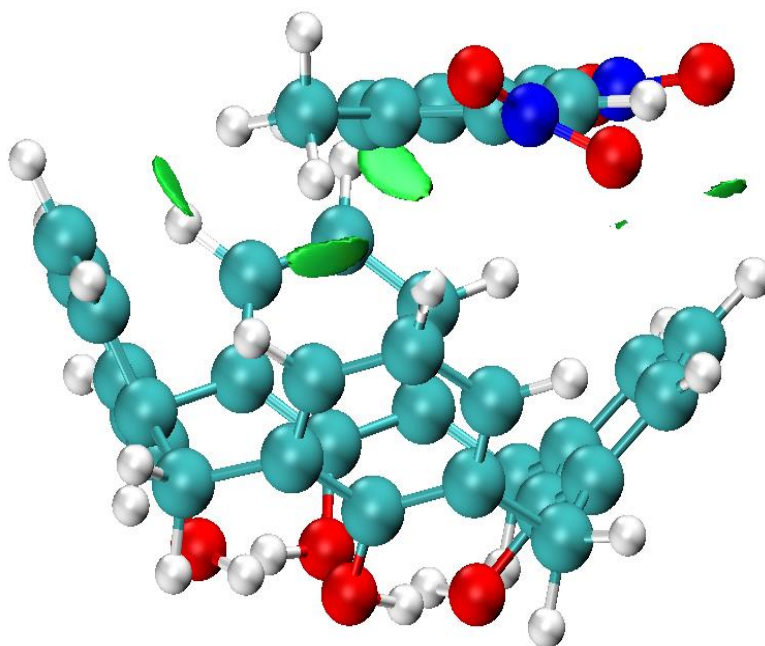


Figure III.11. Isosurface IGM du complexe 2,4-DNT@CX4.

III.7. Conclusions

Dans ce chapitre, nous avons proposé une étude théorique basée sur la DFT de la complexation de molécules à intérêt environnemental par une série des composés macrocycliques. Les principales conclusions tirées de cette étude se résument comme suit :

- La formation des complexes étudiés est thermodynamiquement favorable.
- Les interactions de Van der Waals sont les principales forces motrices de la formation des quatre complexes ($\text{CO}_2@P5$, $\text{CH}_4@CX4$, $\text{SO}_2@CX5$ et $2,4\text{-DNT}@CX4$).
- Le pillar[5]arène, le calix[4]arène et le calix[5]arène sont les candidats potentiels pour la rétention du CO_2 , CH_4 et SO_2 , respectivement.
- Le calix[4]arène présente une énergie d'interaction significative avec le 2,4-dinitrotoluène en bon accord avec les résultats expérimentaux, confirmant ainsi son potentiel en tant que détecteur chimique du 2,4-DNT.

Références bibliographiques

- [1] B. Metz et Intergovernmental Panel on Climate Change, Éd., *Climate change 2007: mitigation of climate change: contribution of Working Group III to the Fourth assessment report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*. Cambridge ; New York: Cambridge University Press, 2007.
- [2] D. Töbelmann et T. Wendler, « The impact of environmental innovation on carbon dioxide emissions », *J. Clean. Prod.*, vol. 244, p. 118787, janv. 2020, doi: 10.1016/j.jclepro.2019.118787.
- [3] I. P. on C. C. W. G. 1 Science, I. P. on C. Change, et I. P. on C. C. W. G. I, *Climate Change 2007 - The Physical Science Basis: Working Group I Contribution to the Fourth Assessment Report of the IPCC*. Cambridge University Press, 2007.
- [4] O. US EPA, « Understanding Global Warming Potentials », 12 janvier 2016. <https://www.epa.gov/ghgemissions/understanding-global-warming-potentials> (consulté le 22 octobre 2022).
- [5] O. US EPA, « Sulfur Dioxide Basics », 2 juin 2016. <https://www.epa.gov/so2-pollution/sulfur-dioxide-basics> (consulté le 22 octobre 2022).
- [6] L. Sviatenko *et al.*, « Comprehensive investigations of kinetics of alkaline hydrolysis of TNT (2, 4, 6-trinitrotoluene), DNT (2, 4-dinitrotoluene), and DNAN (2, 4-dinitroanisole) », *Environ. Sci. Technol.*, vol. 48, n° 17, p. 10465-10474, 2014.
- [7] N. Shukla, V. Gupta, A. S. Rawat, V. K. Gahlot, S. Shrivastava, et P. K. Rai, « 2, 4-Dinitrotoluene (DNT) and 2, 4, 6-Trinitrotoluene (TNT) removal kinetics and degradation mechanism using zero valent iron-silica nanocomposite », *J. Environ. Chem. Eng.*, vol. 6, n° 4, p. 5196-5203, août 2018, doi: 10.1016/j.jece.2018.08.018.
- [8] G. Kiran Kumar Reddy, M. Sarvajith, Y. V. Nancharaiah, et V. P. Venugopalan, « 2,4-Dinitrotoluene removal in aerobic granular biomass sequencing batch reactors », *Int. Biodeterior. Biodegrad.*, vol. 119, p. 56-65, avr. 2017, doi: 10.1016/j.ibiod.2016.10.045.
- [9] A. Aburto-Medina, M. Taha, E. Shahsavari, et A. S. Ball, « Degradation of the Dinitrotoluene Isomers 2,4- and 2,6-DNT: Appraising the Role of Microorganisms », in *Enhancing Cleanup of Environmental Pollutants: Volume 1: Biological Approaches*, N. A. Anjum, S. S. Gill, et N. Tuteja, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2017, p. 5-20. doi: 10.1007/978-3-319-55426-6_2.
- [10] Ö. Akkaya et E. Arslan, « Biotransformation of 2,4-dinitrotoluene by the beneficial association of engineered *Pseudomonas putida* with *Arabidopsis thaliana* », *3 Biotech*, vol. 9, n° 11, p. 408, oct. 2019, doi: 10.1007/s13205-019-1933-z.
- [11] H. S. Kim *et al.*, « Suggestions for applications of toxicogenomic approaches in the adverse outcome pathway of 2,4-dinitrotoluene », *Toxicol. Environ. Health Sci.*, vol. 12, n° 2, p. 109-118, juin 2020, doi: 10.1007/s13530-020-00054-6.
- [12] « Document Display | NEPIS | US EPA », <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyNET.exe/P100K7TG.TXT?ZyActionD=ZyDocument&Client=EPA&Index=2011+Thru+2015&Docs=&Query=&Time=&EndTime=&SearchMethod=1&TocRestrict=n&Toc=&TocEntry=&QField=&QFieldYear=&QFieldMonth=&QFieldDay=&IntQFieldOp=0&ExtQFieldOp=0&XmlQuery=&File=D%3A%5Czyfiles%5CIndex%20Data%5C11thru15%5CTxt%5C00000011%5CP100K7TG.txt&User=ANONYMOUS&Password=anonymous&SortMethod=h%7C-&MaximumDocuments=1&FuzzyDegree=0&ImageQuality=r75g8/r75g8/x150y150g16/i425&Display=hpfr&DefSeekPage=x&SearchBack=ZyActionL&Back=ZyActionS&Back>

Desc=Results%20page&MaximumPages=1&ZyEntry=1&SeekPage=x&ZyPURL
(consulté le 22 octobre 2022).

- [13] C. Carrillo-Carrión, B. M. Simonet, et M. Valcárcel, « Determination of TNT explosive based on its selectively interaction with creatinine-capped CdSe/ZnS quantum dots », *Anal. Chim. Acta*, vol. 792, p. 93-100, août 2013, doi: 10.1016/j.aca.2013.07.004.
- [14] E. V. Verbitskiy, G. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, et V. N. Charushin, « Design of fluorescent sensors based on azaheterocyclic push-pull systems towards nitroaromatic explosives and related compounds: A review », *Dyes Pigments*, vol. 180, p. 108414, sept. 2020, doi: 10.1016/j.dyepig.2020.108414.
- [15] S. Pramanik, Z. Hu, X. Zhang, C. Zheng, S. Kelly, et J. Li, « A Systematic Study of Fluorescence-Based Detection of Nitroexplosives and Other Aromatics in the Vapor Phase by Microporous Metal–Organic Frameworks », *Chem. – Eur. J.*, vol. 19, n° 47, p. 15964-15971, 2013, doi: 10.1002/chem.201301194.
- [16] L. Zhang, Z. Kang, X. Xin, et D. Sun, « Metal–organic frameworks based luminescent materials for nitroaromatics sensing », *CrystEngComm*, vol. 18, n° 2, p. 193-206, déc. 2015, doi: 10.1039/C5CE01917F.
- [17] V. C. Taranto, « Improving Detection and Identification Methods for Volatile Organic Explosives », Thesis, 2019. Consulté le: 22 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://opus.lib.uts.edu.au/handle/10453/140160>
- [18] L.-L. Zhou, M. Li, H.-Y. Lu, et C.-F. Chen, « Benzo[5]helicene-based conjugated polymers: synthesis, photophysical properties, and application for the detection of nitroaromatic explosives », *Polym. Chem.*, vol. 7, n° 2, p. 310-318, déc. 2015, doi: 10.1039/C5PY01794G.
- [19] G. Fukuhara, « Analytical supramolecular chemistry: Colorimetric and fluorimetric chemosensors », *J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.*, vol. 42, p. 100340, 2020.
- [20] X. Ma et Y. Zhao, « Biomedical Applications of Supramolecular Systems Based on Host–Guest Interactions », *Chem. Rev.*, vol. 115, n° 15, p. 7794-7839, août 2015, doi: 10.1021/cr500392w.
- [21] I. V. Kolesnichenko et E. V. Anslyn, « Practical applications of supramolecular chemistry », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 46, n° 9, p. 2385-2390, mai 2017, doi: 10.1039/C7CS00078B.
- [22] J.-H. Deng *et al.*, « π - π stacking interactions: Non-negligible forces for stabilizing porous supramolecular frameworks », *Sci. Adv.*, vol. 6, n° 2, p. eaax9976, 2020.
- [23] L.-L. Tan, Y. Zhu, Y. Jin, W. Zhang, et Y.-W. Yang, « Highly CO₂ selective pillar [n] arene-based supramolecular organic frameworks », *Supramol. Chem.*, vol. 30, n° 7, p. 648-654, 2018.
- [24] A. J. Savyasachi, O. Kotova, S. Shanmugaraju, S. J. Bradberry, G. M. Ó'Máille, et T. Gunnlaugsson, « Supramolecular Chemistry: A Toolkit for Soft Functional Materials and Organic Particles », *Chem*, vol. 3, n° 5, p. 764-811, nov. 2017, doi: 10.1016/j.chempr.2017.10.006.
- [25] J. Lü *et al.*, « A robust binary supramolecular organic framework (SOF) with high CO₂ adsorption and selectivity », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 136, n° 37, p. 12828-12831, 2014.

- [26] L. Barrientos, S. Miranda-Rojas, et F. Mendizabal, « Noncovalent interactions in inorganic supramolecular chemistry based in heavy metals. Quantum chemistry point of view », *Int. J. Quantum Chem.*, vol. 119, n° 2, p. e25675, 2019, doi: 10.1002/qua.25675.
- [27] Z. Huang *et al.*, « Supramolecular Chemistry of Cucurbiturils: Tuning Cooperativity with Multiple Noncovalent Interactions from Positive to Negative », *Langmuir*, vol. 32, n° 47, p. 12352-12360, nov. 2016, doi: 10.1021/acs.langmuir.6b01709.
- [28] P. Li, Y. Chen, et Y. Liu, « Calixarene/pillararene-based supramolecular selective binding and molecular assembly », *Chin. Chem. Lett.*, vol. 30, n° 6, p. 1190-1197, juin 2019, doi: 10.1016/j.ccllet.2019.03.035.
- [29] L.-L. Tan, H. Li, Y. Tao, S. X.-A. Zhang, B. Wang, et Y.-W. Yang, « Pillar[5]arene-Based Supramolecular Organic Frameworks for Highly Selective CO₂-Capture at Ambient Conditions », *Adv. Mater.*, vol. 26, n° 41, p. 7027-7031, 2014, doi: 10.1002/adma.201401672.
- [30] P. Montmeat, F. Veignal, C. Methivier, C. M. Pradier, et L. Hairault, « Study of calixarenes thin films as chemical sensors for the detection of explosives », *Appl. Surf. Sci.*, vol. 292, p. 137-141, févr. 2014, doi: 10.1016/j.apsusc.2013.11.101.
- [31] C. Li, « Pillararene-based supramolecular polymers: from molecular recognition to polymeric aggregates », *Chem. Commun.*, vol. 50, n° 83, p. 12420-12433, sept. 2014, doi: 10.1039/C4CC03170A.
- [32] K. Yang, Y. Pei, J. Wen, et Z. Pei, « Recent advances in pillar[n]arenes: synthesis and applications based on host-guest interactions », *Chem. Commun.*, vol. 52, n° 60, p. 9316-9326, juill. 2016, doi: 10.1039/C6CC03641D.
- [33] M. Xue, Y. Yang, X. Chi, Z. Zhang, et F. Huang, « Pillararenes, A New Class of Macrocycles for Supramolecular Chemistry », *Acc. Chem. Res.*, vol. 45, n° 8, p. 1294-1308, août 2012, doi: 10.1021/ar2003418.
- [34] D. Y. Patil, A. A. Patil, N. B. Khadke, et A. V. Borhade, « Highly selective and sensitive colorimetric probe for Al³⁺ and Fe³⁺ metal ions based on 2-aminoquinolin-3-yl phenyl hydrazone Schiff base », *Inorganica Chim. Acta*, vol. 492, p. 167-176, juin 2019, doi: 10.1016/j.ica.2019.04.006.
- [35] S. Mirzaei, D. Wang, S. V. Lindeman, C. M. Sem, et R. Rathore, « Highly Selective Synthesis of Pillar[n]arene (n = 5, 6) », *Org. Lett.*, vol. 20, n° 20, p. 6583-6586, oct. 2018, doi: 10.1021/acs.orglett.8b02937.
- [36] P. Langer, L. Yang, C. R. Pfeiffer, W. Lewis, et N. R. Champness, « Restricting shuttling in bis(imidazolium)...pillar[5]arene rotaxanes using metal coordination », *Dalton Trans.*, vol. 48, n° 1, p. 58-64, déc. 2018, doi: 10.1039/C8DT04096F.
- [37] W. Xiong, W. Huang, M. Zhang, P. Hu, H. Cui, et Q. Zhang, « Pillar[5]quinone-Carbon Nanocomposites as High-Capacity Cathodes for Sodium-Ion Batteries », *Chem. Mater.*, vol. 31, n° 19, p. 8069-8075, oct. 2019, doi: 10.1021/acs.chemmater.9b02601.
- [38] « Pillar(5)arene Structure - C₃₅H₃₀O₁₀ - Over 100 million chemical compounds », *Mol-Instincts*. <https://www.molinstincts.com/structure/Pillar-5-arene-cstr-CT1089225541.html> (consulté le 22 octobre 2022).
- [39] T. Ogoshi, H. Kayama, D. Yamafuji, T. Aoki, et T. Yamagishi, « Supramolecular polymers with alternating pillar[5]arene and pillar[6]arene units from a highly selective

- multiple host–guest complexation system and monofunctionalized pillar[6]arene », *Chem. Sci.*, vol. 3, n° 11, p. 3221-3226, oct. 2012, doi: 10.1039/C2SC20982A.
- [40] J. Cheng, L. Li, Y. Li, Q. Wang, et C. He, « Fabrication of pillar[5]arene-polymer-functionalized cotton fibers as adsorbents for adsorption of organic pollutants in water and volatile organic compounds in air », *Cellulose*, vol. 26, n° 5, p. 3299-3312, mars 2019, doi: 10.1007/s10570-019-02315-1.
- [41] T. Ogoshi *et al.*, « Molecular weight fractionation by confinement of polymer in one-dimensional pillar[5]arene channels », *Nat. Commun.*, vol. 10, n° 1, Art. n° 1, janv. 2019, doi: 10.1038/s41467-019-08372-1.
- [42] S. Sun, J.-B. Shi, Y.-P. Dong, C. Lin, X.-Y. Hu, et L.-Y. Wang, « A pillar[5]arene-based side-chain pseudorotaxanes and polypseudorotaxanes as novel fluorescent sensors for the selective detection of halogen ions », *Chin. Chem. Lett.*, vol. 24, n° 11, p. 987-992, nov. 2013, doi: 10.1016/j.ccllet.2013.07.014.
- [43] C. Sathiyajith, R. R. Shaikh, Q. Han, Y. Zhang, K. Meguellati, et Y.-W. Yang, « Biological and related applications of pillar[n]arenes », *Chem. Commun.*, vol. 53, n° 4, p. 677-696, janv. 2017, doi: 10.1039/C6CC08967D.
- [44] Y. Cai *et al.*, « Recent development of pillar[n]arene-based amphiphiles », *Chin. Chem. Lett.*, vol. 32, n° 4, p. 1267-1279, avr. 2021, doi: 10.1016/j.ccllet.2020.10.036.
- [45] Y. Acikbas *et al.*, « Recent progress in pillar[n]arene-based thin films on chemical sensor applications », *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, vol. 100, n° 1, p. 39-54, juin 2021, doi: 10.1007/s10847-021-01059-5.
- [46] E. Da Silva, A. N. Lazar, et A. W. Coleman, « Biopharmaceutical applications of calixarenes », *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 14, n° 1, p. 3-20, janv. 2004, doi: 10.1016/S1773-2247(04)50001-1.
- [47] C. D. Gutsche, J. S. Rogers, D. Stewart, et K.-A. See, « Calixarenes: paradoxes and paradigms in molecular baskets », *Pure Appl. Chem.*, vol. 62, n° 3, p. 485-491, janv. 1990, doi: 10.1351/pac199062030485.
- [48] L. Baldini, F. Sansone, A. Casnati, et R. Ungaro, « Calixarenes in Molecular Recognition », in *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, 2012. doi: 10.1002/9780470661345.smc052.
- [49] R. Basilotta *et al.*, « Role of Calixarene in Chemotherapy Delivery Strategies », *Molecules*, vol. 26, n° 13, Art. n° 13, janv. 2021, doi: 10.3390/molecules26133963.
- [50] M. Clément, « Calixarènes pour la synthèse radiolytique de nanoparticules métalliques », phdthesis, Université Paris Saclay (COMUE), 2017. Consulté le: 22 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01885500>
- [51] A. Ikeda et S. Shinkai, « Novel Cavity Design Using Calix[n]arene Skeletons: Toward Molecular Recognition and Metal Binding », *Chem. Rev.*, vol. 97, n° 5, p. 1713-1734, août 1997, doi: 10.1021/cr960385x.
- [52] S. Shinkai, S. Mori, H. Koreishi, T. Tsubaki, et O. Manabe, « Hexasulfonated calix[6]arene derivatives: a new class of catalysts, surfactants, and host molecules », *ACS Publications*, 1 mai 2002. <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja00269a045> (consulté le 22 octobre 2022).
- [53] D. R. Stewart et C. D. Gutsche, « Isolation, Characterization, and Conformational Characteristics of p-tert-Butylcalix[9–20]arenes1 », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 121, n° 17, p. 4136-4146, mai 1999, doi: 10.1021/ja983964n.

- [54] L. García-Rio et N. Basílio, « Supramolecular surfactants derived from calixarenes », *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, vol. 44, p. 225-237, déc. 2019, doi: 10.1016/j.cocis.2019.11.004.
- [55] PubChem, « Calix[4]arene ». <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/562409> (consulté le 22 octobre 2022).
- [56] PubChem, « Benzoyl chloride-d5 ». <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2724855> (consulté le 22 octobre 2022).
- [57] T. Sarkar, P. M. Ashraf, S. Srinives, et A. Mulchandani, « Calixarene-functionalized single-walled carbon nanotubes for sensitive detection of volatile amines », *Sens. Actuators B Chem.*, vol. 268, p. 115-122, sept. 2018, doi: 10.1016/j.snb.2018.04.078.
- [58] S. Kumar, S. Chawla, et M. C. Zou, « Calixarenes based materials for gas sensing applications: a review », *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, vol. 88, n° 3, p. 129-158, août 2017, doi: 10.1007/s10847-017-0728-2.
- [59] S. Balasaheb Nimse et T. Kim, « Biological applications of functionalized calixarenes », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 42, n° 1, p. 366-386, 2013, doi: 10.1039/C2CS35233H.
- [60] R. Kumar *et al.*, « Revisiting Fluorescent Calixarenes: From Molecular Sensors to Smart Materials », *Chem. Rev.*, vol. 119, n° 16, p. 9657-9721, août 2019, doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00605.
- [61] « A Review on Recognition of Explosives using Calixarene Framework », *Lett. Appl. NanoBioScience*, vol. 11, n° 1, p. 3093-3101, juin 2021, doi: 10.33263/LIANBS111.30933101.
- [62] V. Desai, M. Panchal, S. Dey, F. Panjwani, et V. K. Jain, « Recent Advancements for the Recognition of Nitroaromatic Explosives Using Calixarene Based Fluorescent Probes », *J. Fluoresc.*, vol. 32, n° 1, p. 67-79, janv. 2022, doi: 10.1007/s10895-021-02832-y.
- [63] Kumar, S., Chawla, S., & Zou, M. C, « Calixarenes based materials for gas sensing applications: a review », *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, vol. 88, n° 3, p. 129-158, 2017, doi: 10.1007/s10847-017-0728-2
- [64] PubChem, « Methane ». <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/297> (consulté le 22 octobre 2022).
- [65] PubChem, « Carbon Dioxide ». <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/280> (consulté le 22 octobre 2022).
- [66] PubChem, « Sulfur Dioxide ». <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1119> (consulté le 22 octobre 2022).

Conclusion

Générale

Conclusion Générale

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à l'étude théorique des propriétés structurales, énergétiques et électroniques des complexes d'inclusion dans le cadre de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) à l'aide de codes de la chimie quantique.

Les principaux résultats de cette thèse peuvent être énoncés comme suit :

- Dans la première partie, nous avons étudié la formation des complexes d'inclusion entre les molécules chloroquine et dexaméthasone et les cyclodextrines. Nous avons constaté que la chloroquine a plus d'affinité à former un complexe d'inclusion avec la β -CD qu'avec l' α -CD car la chloroquine s'insère mieux dans la cavité de la β -CD. Les liaisons hydrogène et les interactions de Van der Waals s'avèrent être les principales forces responsables de la formation et la stabilité de ces complexes. La complexation de la dexaméthasone dans la cavité de la β -CD est un processus thermodynamiquement favorable qui s'établit via les forces de Van der Waals et les liaisons hydrogène.
- Dans la seconde partie, nous avons évalué le potentiel d'une série de macrocycles pour la rétention de molécules à effet de serre. Nous avons démontré que les hôtes ciblés à savoir, le pillar[5]arène, le calix[4]arène et le calix[5]arène sont respectivement des systèmes prometteurs quant à la rétention des gaz CO_2 , CH_4 et SO_2 . Les interactions de Van der Waals sont les principales forces qui contribuent à la stabilité de ces complexes. Nous avons également confirmé le potentiel du calix[4]arène en tant que capteur chimique du 2,4-DNT, la complexation du 2,4-DNT avec le calix[4]arène se réalise par l'intermédiaire des interactions de van der Waals.

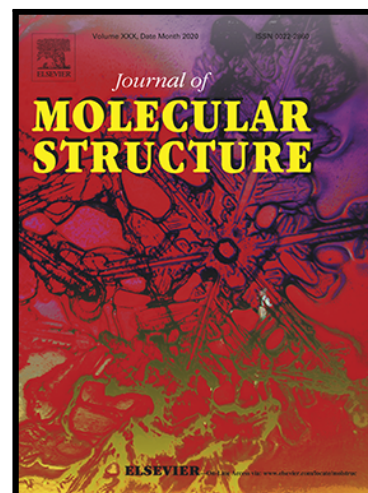
Annexe

Journal Pre-proof

Inclusion complexation of chloroquine with α and β -cyclodextrin:
Theoretical insights from the new B97-3c composite method

Ibtissem Meriem Assaba , Seyfeddine Rahali ,
Youghourta Belhocine , Hamza Allal

PII: S0022-2860(20)32009-3
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129696>
Reference: MOLSTR 129696



To appear in: *Journal of Molecular Structure*

Received date: 6 October 2020
Revised date: 13 November 2020
Accepted date: 26 November 2020

Please cite this article as: Ibtissem Meriem Assaba , Seyfeddine Rahali , Youghourta Belhocine , Hamza Allal , Inclusion complexation of chloroquine with α and β -cyclodextrin: Theoretical insights from the new B97-3c composite method, *Journal of Molecular Structure* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129696>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

Highlights

- Inclusion of chloroquine in α - and β -cyclodextrin was studied computationally
- The tendency to form an inclusion complex with chloroquine is higher for β -CD
- A total agreement was observed between DFT results and experimental findings
- Weak Van der Waals interactions and strong hydrogen bonds are the main driving forces

Journal Pre-proof

Inclusion complexation of chloroquine with α and β -cyclodextrin: Theoretical insights from the new B97-3c composite method.

Ibtissem Meriem Assaba^a, Seyfeddine Rahali^b, Youghourta Belhocine^a, Hamza Allal^c

^a Department of Petrochemical and Process Engineering, Faculty of Technology, 20 August 1955 University of Skikda, P.O. Box 26, El Hadaik Road, 21000, Skikda, Algeria

^b Department of Chemistry, College of Science & Arts at Al-Rass, Qassim University, P.O. 53, Saudi Arabia

^c Department of Technology, Faculty of Technology, 20 August 1955 University of Skikda, P.O. Box 26, El Hadaik Road, 21000, Skikda, Algeria

Abstract

The inclusion mode of α -cyclodextrin (α -CD) and β -cyclodextrin (β -CD) with chloroquine drug (CQ) was explored using the recently developed B97-3c composite method. Various quantum-chemistry descriptors such as HOMO, LUMO, HOMO-LUMO gap and global dipole moments were calculated to investigate the electronic properties of the formed complexes. Also, the docking process of chloroquine into the cavities of α - and β -CD was assessed using natural bond orbital (NBO) method, extended charge decomposition analysis (ECDA), non-covalent interactions (NCI) based on the reduced density gradient (RDG) and independent gradient model (IGM) analyses. Calculated complexation energies were negatively higher for both complexes CQ@ α -CD and CQ@ β -CD indicating a thermodynamically favorable process. The most stable conformation for each complex involves the partial inclusion of the fused aromatic ring of chloroquine in α - and β -CD cavities from the wider side (model A), in very good agreement with proton NMR experimental results. NCI-RDG, IGM and NBO analysis showed that weak Van der Waals intermolecular interactions and in particular strong hydrogen bonding between chloroquine and α - and β -CD are responsible for the stabilization of the inclusion phenomenon. β -CD cavity is found more favorable than α -CD for chloroquine inclusion.

Keywords: β -Cyclodextrin; α -Cyclodextrin; chloroquine; inclusion complex; DFT-D3; non-covalent interactions.

1. Introduction

Supramolecular chemistry is an area of intensive and fast-growing research with major applications in miscellaneous fields, including electronic devices [1,2] and bioactive materials [3-5]. Supramolecular chemistry plays a key role in understanding the interactions of non-covalent nature occurring in self-assembly associations and biological systems [6,7]. Non-covalent interactions which consist essentially of Van der Waals forces [8], hydrogen bonding [9], electrostatic interactions [10], polar attractions [11], π - π stacking [12,13] and hydrophilic–hydrophobic interactions [14], govern the organization of macromolecules [15-17], crystal structure packing [18] and drug-protein binding [19] through intermolecular interactions.

Supramolecular inclusion complexes based on cyclodextrins are of major importance to the chemical industries [20-23]. Indeed, the complexation of drugs by macrocyclic molecules and cyclodextrins, in particular, induces modifications in the subsequent physicochemical properties of the encapsulated drugs [24,25], such as their chemical stability [26,27] and water solubility [28-30], contributing, therefore, to the enhancement of their potential therapeutic activity [31,32].

Cyclodextrins (CDs) are a relevant class of natural cyclic oligosaccharides and well-known host molecules [33-35]. Due to their advantageous properties and safety, they are very frequently used in food, pharmaceutical and cosmetic industries [36-39]. The three main common cyclodextrins are α -cyclodextrin (α -CD), β -cyclodextrin (β -CD) and γ -cyclodextrin (γ -CD), composed respectively of six, seven and eight units of glucopyranose with a hydrophobic cavity (interior) and hydrophilic outer surface (exterior) [40,41]. β -CD, more particularly, has been extensively studied and utilized as a drug delivery system due to its

suitable internal cavity size [42,43]. The hydrophobicity of cyclodextrin cavity allows the formation of host-guest inclusion complexes with various drugs, in solid-state as well as in solution and may lead to enhance bioavailability, stability and the aqueous solubility of drugs [26-30].

Chloroquine drug is a medication primarily used as antimalarial treatment [44-46]. Interestingly, however, chloroquine and its less toxic derivative hydroxychloroquine have proven to be an effective antiviral agent on a large range of viruses in vitro [47], as well as they exhibited a potential and controversial antiviral activity against the COVID-19 coronavirus [48-51]. In the pandemic context of the emergency of novel coronavirus (SARS-CoV-2), scientists are working hard to find an effective treatment. In view of the urgency of the situation, the alternative strategy adopted for COVID-19 disease is drug repositioning [52,53] which involves the use of existing approved drugs such as chloroquine and hydroxychloroquine [47-51], lopinavir/ritonavir [54], remdesivir [55], favipiravir [56] and dexamethasone [57] for which pharmacokinetics studies are well established.

Roy et al. [58] explored experimentally the formation of inclusion complexes of chloroquine diphosphate with α - and β -CD, they evidenced the association of 1:1 inclusion complexes and the enhancement of solubility and bioavailability of encapsulated chloroquine diphosphate drug as well as the decrease of its some side-effects. The authors used several spectroscopic techniques to characterize the inclusion phenomenon and a probable mechanism of chloroquine drug encapsulation was proposed.

In the present work, a density functional theory (DFT) study [59,60] is undertaken to examine in-depth the inclusion complexation of chloroquine (CQ) drug with α - and β -CD for 1:1 stoichiometries. The calculated structural and energetic parameters upon complexation aimed to accurately describe the chloroquine orientation inside the α - and β -CD cavities and the nature of occurring interactions within. A comparison was made between the CQ@ α -CD

and CQ@ β -CD complexes to explain why CQ@ β -CD is more effective for encapsulating chloroquine drug.

2. Computational methods

ORCA program (version 4.2.0) [61,62] was used to conduct DFT-based calculations by performing geometry optimization (with default optimization criteria) on all structures described in this paper. Full optimization of the whole complexation process between chloroquine and α - and β -CD was performed in gas phase using the recently developed B97-3c composite scheme [63], which is based on the B97 functional [64] and accounts for most interactions and uses the polarized valence-triple- ζ basis set (def2-mTZVP). Also, the composite method B97-3c has a good performance in predicting molecular geometries and energetics [65-68] and includes the dispersion correction (D3BJ) [69,70] while being mainly free of basis set superposition error.

The computational process followed to calculate the most stable configurations (configurations of minimum energy) was based on the method proposed by Liu and Guo [71]. The center of chloroquine, α - and β -CD was defined as the center of the coordination system. The chloroquine guest was allowed to move along the Z-axis and passing through the center of α - and β -CD cavities from -10 to +10 Å with 2 Å step (Fig. 1). Two possible modes of chloroquine inclusion in α - and β -CD are then possible when the chloroquine enters by its aminoquinoline ring (model A) or by its terminal amino-diethyl group (model B) through the cavity of CDs either from the wider rim (negative A values) or the narrower (positive B values) as illustrated in Fig. 1 using the Jmol viewer applet [72]. All the generated structures in this process were fully optimized with the composite method B97-3c.

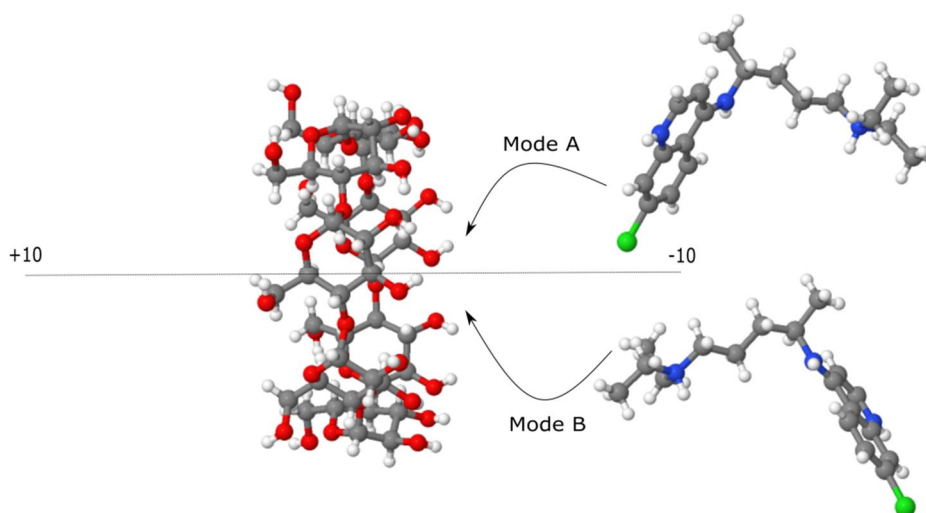


Fig. 1. Coordinate systems describing the complexation process for A and B modes.

The complexation energies for all structures were computed using equation (1):

$$\Delta E_{\text{Complexation}} = E_{\text{Complex}} - (E_{\text{free CQ}} + E_{\text{free CD}}) \quad (1)$$

The two most stable configurations corresponding to the lowest-energy structures for A and B models were re-optimized employing tight convergence criteria ($10^{-6} E_h$ in energy change) and fine integration grids (Grid4 for SCF iterations and Grid5 for the final energy).

The obtained phase-gas geometries were then subjected to charge decomposition analysis CDA and its extended version ECDA [73-75], NCI-RDG [76] and IGM analysis [77] using the wave function analysis code Multiwfn [78] and VMD visualization program [79].

3. Results and discussions

3.1. Complex formation energy calculations

The variation of the complexation energy (ΔE) as a function of the Z coordinate for A and B models is shown in Table 1. The energy profiles for both complexes exhibit negative energy values indicating a thermodynamically favored process [80-82], the most stable configurations are both located at $Z = -6 \text{ \AA}$ (model A).

Table 1. Complexation energies between chloroquine and α - and β -CD computed at B97-3c level (kJ/mol)

Inclusion mode (configurations)	CQ@ β -CD	CQ@ α -CD	Inclusion mode (configurations)	CQ@ β -CD	CQ@ α -CD
Model A			Model B		
-10	-229,00	-197,34	-10	-189,62	-200,14
-8	-211,85	-167,81	-8	-204,53	-230,09
-6	-284,36	-258,87	-6	-216,22	-221,23
-4	-269,12	-187,13	-4	-256,92	-217,37
-2	-218,39	-147,93	-2	-217,66	-210,47
0	-234,79	-160,14	0	-212,77	-185,28
2	-234,98	-159,64	2	-266,09	-177,76
4	-268,69	-139,28	4	-153,17	-124,38
6	-268,75	-117,79	6	-193,85	-189,56
8	-135,80	-110,40	8	-199,08	-206,09
10	-203,90	-162,75	10	-178,06	-121,67

As reported in Table 1, the complex CQ@ β -CD has higher energy (25.49 kJ/mol) than the complex CQ@ α -CD. A tight optimization convergence threshold was employed to both complexes and yielded energies of -273.03 and -248.66 kJ/mol for CQ@ β -CD and CQ@ α -CD respectively, with a difference of 24.37 kJ/mol in favor of CQ@ β -CD complex, thus confirming its higher stability. Furthermore, the dispersion energy term for CQ@ β -CD (-1587.87 kJ/mol) is larger than that of CQ@ α -CD (-1425.07 kJ/mol) denoting stronger weak attractive interactions for the former, contributing, therefore, to a better stabilization of CQ@ β -CD complex.

3.2. Quantum chemical parameters

The calculated quantum chemical parameters such as the energies of highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO), the HOMO-LUMO gap which determines the chemical reactivity and the kinetic stability, and the magnitude of global dipole moment of the studied inclusion complexes are presented in Table 2. The HOMO-LUMO energy gap is larger for CQ@ β -CD complex (2.47 eV) than for CQ@ α -CD (2.10 eV), resulting in higher stability for CQ@ β -CD (Table 2).

Table 2. Quantum chemical parameters of α -CD, β -CD, CQ, CQ@ α -CD and CQ@ β -CD calculated at B97-3c method in vacuum.

Parameters	α -CD	β -CD	CQ	CQ@ α -CD	CQ@ β -CD
E_{HOMO} (eV)	-5.62	-5.83	-11.54	-9.62	-9.18
E_{LUMO} (eV)	-0.89	-0.89	-8.37	-7.52	-6.71
ΔE_{Gap} (eV)	4.73	4.94	3.17	2.10	2.47
μ (Debye)	11.20	8.18	13.97	27.83	20.75

The calculated frontier orbitals HOMO and LUMO of CQ@ α -CD and CQ@ β -CD are visualized (Fig. 2) using IboView program [83].

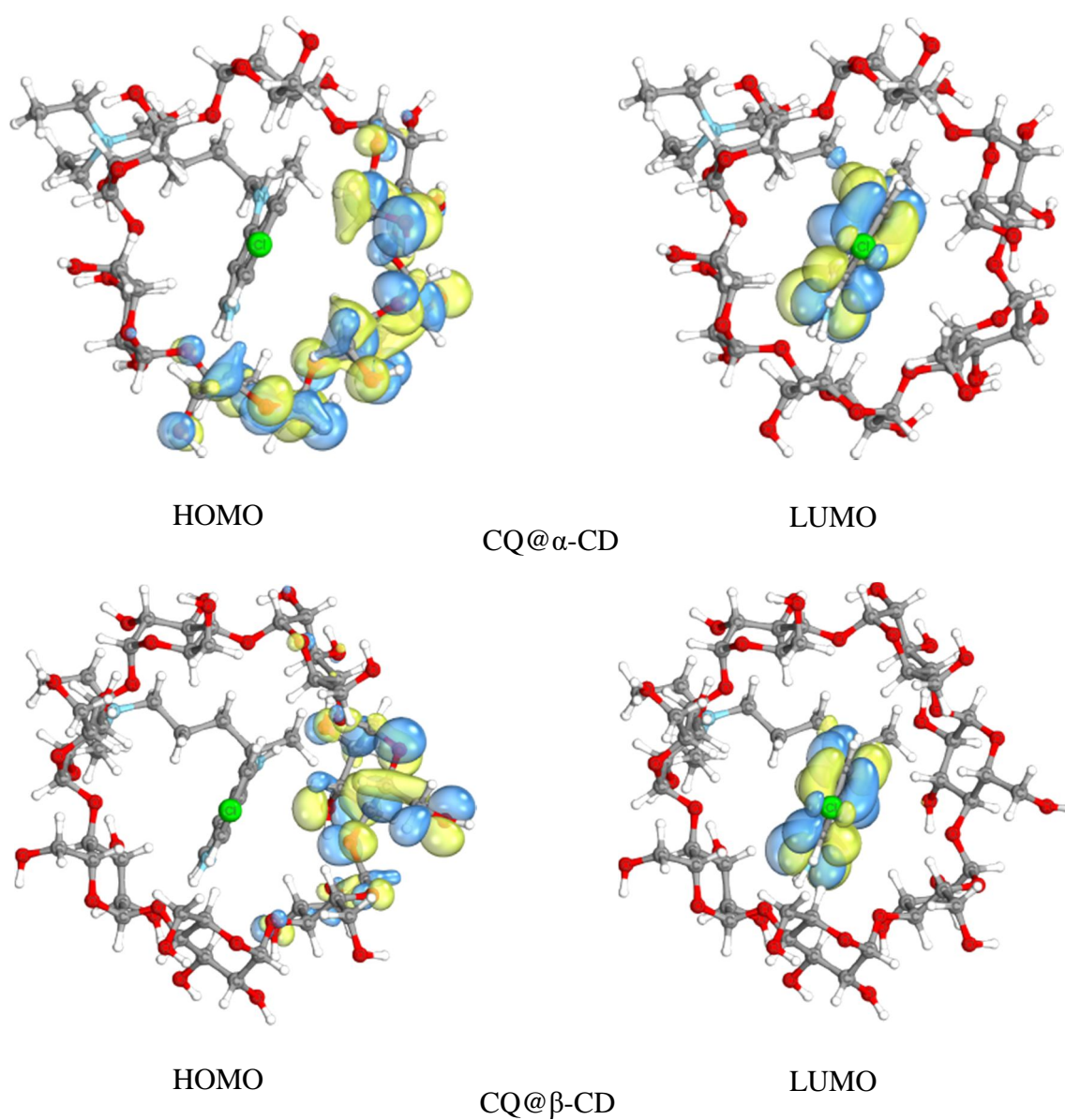


Fig. 2. Frontier molecular orbitals (HOMO and LUMO) of the complexes CQ@ α -CD and CQ@ β -CD.

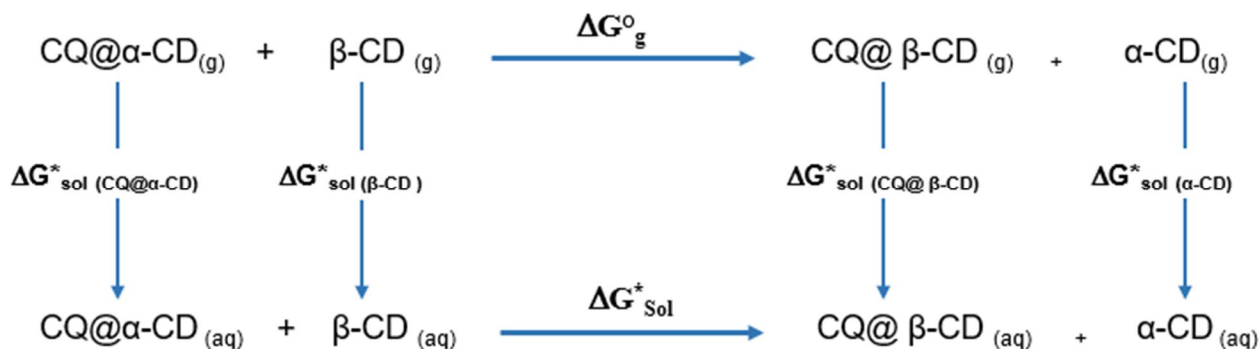
Also, the computed values of global dipole moment (μ) of complexes CQ@ β -CD (20.75 D) and CQ@ α -CD (27.83 D) are inversely proportional to their associated complexation energies (-273.03 and -248.66 kcal/mol) thus, supposing that dipole-dipole interactions play a role in stabilizing the CQ@ β -CD complex [84,85].

For both complexes, the HOMOs are localized on a part of CDs (glucopyranoside units) whereas the LUMOs are almost entirely delocalized over the fused aromatic ring of chloroquine, suggesting a charge transition between CDs (α -CD and β -CD) and chloroquine. (Fig. 2).

3.3. Theoretical determination of association constants

Theoretically, the association constants can be determined directly from the reaction of the complexation of free CQ with free CD. Experimentally, Roy et al. [58] studied the formation of the inclusion complexes in aqueous environment. Whenever the context requires it, solvation effects on all species must be used in our quantum predictions. Then the association constant K_a will be calculated from the free energy change in water solution (ΔG_{sol}^*). Nevertheless, it is known that the charged species are poorly described by any solvent models, which will distort the K_a prediction. To solve this problem, we used the strategy proposed by Champion et al. [86,87]. They have shown that more accurate results can be obtained when the thermodynamic cycle involves not direct complexation reactions, but rather ligand-exchange reactions. The basic reasoning justifying this relies on error cancellations. Following this strategy, we employed CD-exchange reactions involving the CQ@CDs species as shown in Scheme 1.

To account for solvent effects of the water medium, the most stable structures were re-optimized using the same method and optimization settings (tight optimization parameters and tight SCF convergence) used in gas phase with solvation model density (SMD) [88].



Scheme 1 Thermodynamic cycle used to compute free energy changes in aqueous solution.

The CD-exchange equilibrium constant, K_{exc} , is then calculated from the free energy change in aqueous solution, ΔG_{sol}^* , which can be expressed as:

$$\Delta G_{\text{sol}}^* = \Delta G_g^0 + \Delta G_{\text{sol}(guest @ \beta-CD)}^* - \Delta G_{\text{sol}(host)}^* - \Delta G_{\text{sol}(guest)}^*$$

Where ΔG_g^0 is the free energy change in the gas-phase and the remaining terms are the free energies of solvation of the respective species in water. The Gibbs free energies have been evaluated using a Boltzmann distribution according to the following relationship:

$$G_{[A]}^0 = -RT \ln \sum_{i \in [A]} e^{-G_i^0 / RT}$$

Using this strategy, the value of $\log K_{\text{exc}}$ obtained theoretically is 0.48, which is in agreement with the experimental value (0.1). The difference between these two values is 0.38 in the unit of log, that is, 2.18 kJ mol⁻¹ on the free energy scale. Note that $\Delta G_{\text{sol}}^* = -2.77$ kJ mol⁻¹ (the exchange reaction takes place in the direct direction). Therefore, β -CD has a higher tendency for the formation of inclusion complex with CQ.

3.4. Non-covalent interaction characterization

The NCI-RDG and IGM analyses were performed in order to characterize the role and the nature of noncovalent interactions between CQ and α - and β -CD.

NCI-RDG and IGM isosurfaces of CQ@ α -CD and CQ@ β -CD complexes and their scatter plot functions versus the electron density multiplied by the sign of the second hessian eigenvalue (λ_2) ranging from -0.05 to 0.05 a.u. are depicted in Figs. 3 and 4.

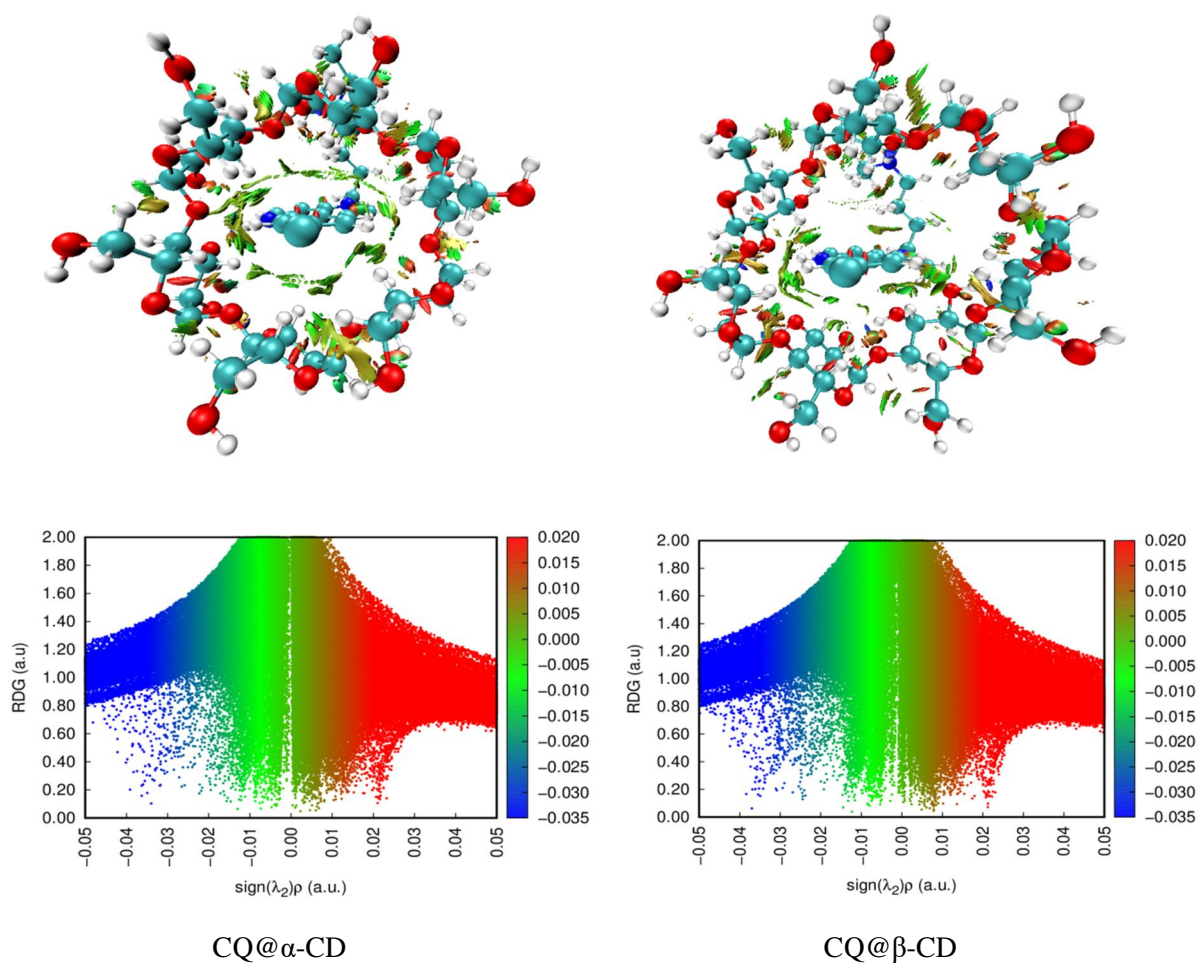


Fig. 3. The scatter plots together with the color-filled NCI-RDG isosurfaces (isovalue = 0.5 a.u.) of CQ@ α -CD and CQ@ β -CD

The surfaces are colored according to the occurring interactions, thus red, green and blue colors are associated respectively to steric repulsion, weak Van der Waals interactions and strong electrostatic interactions.

The topological analysis of the calculated isosurfaces indicates clearly the presence of

hydrogen bonding (blue color) and weak Van der Waals interactions (green color) as attractive forces between CQ and α - and β -CD, however, more green and blue spikes are found in the NCI-RDG scatter graph of CQ@ β -CD complex revealing higher contribution of both hydrogen bonds and weak dispersion interactions [89,90] in agreement with calculated complexation and dispersion energies in favor of CQ@ β -CD complex.

The IGM methodology based on Hirshfeld partition of molecular density (IGMH) provides a separation of intra and intermolecular interactions [91] by extracting their signature from the functions (δ_g^{intra}) and (δ_g^{inter}).

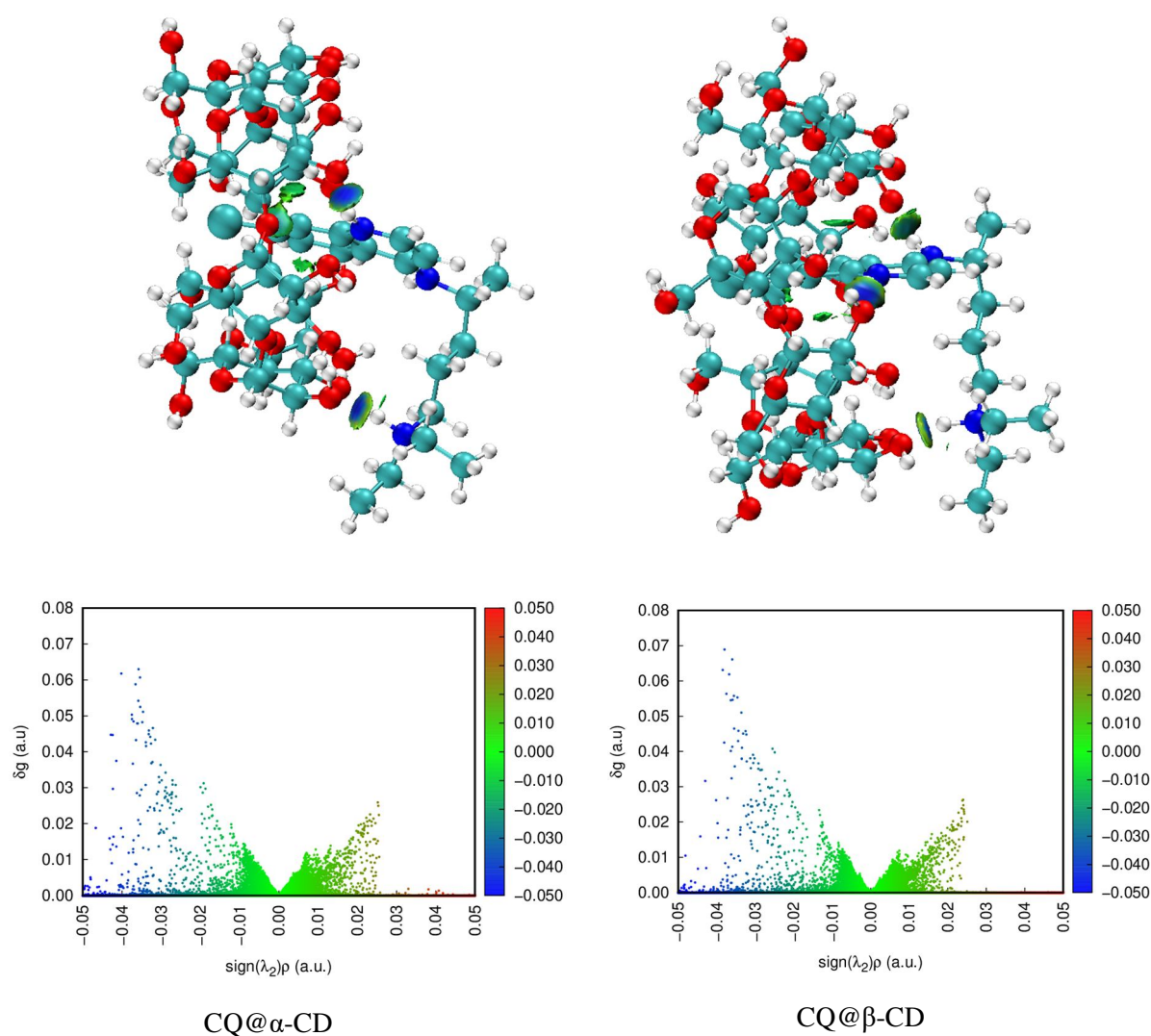


Fig. 4. The scatter plots and IGM isosurfaces (isovalue 0.01 a.u.) of CQ@ α -CD and CQ@ β -CD.

The IGM isosurfaces of CQ@ α -CD and CQ@ β -CD show intuitively the intermolecular interactions between CQ and α - and β -CD (Fig. 4), notably the strength of occurring hydrogen bonds in both CQ@ α -CD and CQ@ β -CD complexes indicated by the circular blue disc observed in isosurfaces.

It is noted that the stability of the formed complexes is mainly owing to the establishment of strong hydrogen bonds and weak Van der Waals interactions, CQ@ β -CD complex is more stabilized due to the larger size of β -CD cavity which maximizes the attractive interactions with CQ by allowing the deep inclusion of its aminoquinoline ring.

3.5. Charge decomposition analysis

Charge decomposition analysis (CDA) and its extended version (ECDA) were performed with Multiwfn code for a better understanding of the inter-fragment orbital mixing leading to the final molecular orbitals of the formed complexes.

The computed amount of charge transferred between CQ and α - and β -CD showed that the net electrons transferred from α - and β -CD to CQ during the formation of complexes are 0.1950 and 0.3429, respectively, leading, therefore, to the enhancement of the intermolecular charge transfer for CQ/ β -CD.

3.6. Hydrogen-bonding interactions

To examine the strength of hydrogen bonds between CQ and α - and β -CD, NBO calculations [92] based on the gas-phase optimized structures at ω B97XD/Def2TZVPP level [93-95] were performed using Gaussian 09 program [96]. The occurring intermolecular interactions revealing the presence of significant hydrogen bonds are represented by dashed lines (Fig. 5). For both complexes, α and β -CD act as the donors and CQ as the acceptor [97-99] in accord with results of the extended charge decomposition analysis (ECDA).

According to Table 3, the interactions occurring in CQ@ α -CD complex between lone-pairs electron-donating orbitals LP(2) of O35 and O79 of α -CD and anti-bonding orbitals of N159-H162 and N137-H139 bonds of CQ are noticeably strong due to larger stabilization energies of 77.40 and 69.04 kJ/mol, respectively. NBO analysis for CQ@ β -CD complex shows the establishment of numerous intermolecular hydrogen bonds, particularly the ones between lone-pairs electron-donating orbitals LP(2) of O35 and O58 of β -CD and anti-bonding orbitals of N158-H160 and N180-H183 bonds of CQ resulting in stabilization energies of 71.80 and 66.36 kJ/mol, respectively. In addition, the CQ@ β -CD is more stabilized by the presence of moderate hydrogen bonds (22.05 and 27.45 kJ/mol) between lone-pairs electron-donating orbitals LP of O119 and anti-bonding orbitals of N162-H165 bond of CQ, which suggests a strengthening of the intermolecular hydrogen bonding in the CQ@ β -CD complex.

Table 3. NBO analysis of H-bond interactions and stabilization energies $E^{(2)}$ (kJ/mol) for CQ@ α -CD and CQ@ β -CD complexes.

Complex	Donor	acceptor	H-bond (Å)	$E^{(2)}$ (kJ/mol)
CQ/ α -CD	α -CD (donor)	CQ (acceptor)		
	LP(1) O35	BD*(1) N159-H162	1.79	12.55
	LP(2) O35	BD*(1) N159-H162	1.79	77.40
	LP(2) O79	BD*(1) N137-H139	1.83	69.04
	LP(1) O81	BD*(1) C132-H130	2.10	16.36
CQ/ β -CD	β -CD (donor)	CQ (acceptor)		
	LP(1) O35	BD*(1) N158-H160	1.80	12.34
	LP(2) O35	BD*(1) N158-H160	1.80	71.80
	LP(1) O58	BD*(1) N180-H183	1.81	9.29
	LP(2) O58	BD*(1) N180-H183	1.81	66.36
	LP(1) O119	BD*(1) N162-H165	1.96	27.45
	LP(2) O119	BD*(1) N162-H165	1.96	22.05

BD* denotes σ^* antibonding orbital, LP denotes valence lone pair, (1) denotes σ orbital and (2) denotes π orbital.

It must be emphasized that all the nitrogen atoms of CQ are involved in intermolecular hydrogen bonds with β -CD leading, therefore, to enhance the intermolecular charge transfer in CQ@ β -CD complex.

The experimental NMR chemical shifts evidenced the formation of hydrogen bonds and showed that CQ penetrates the cavity of CDs with its aminoquinoline aromatic ring in a perpendicular position to the CDs cavities from the wider rim, in excellent agreement with our computational predictions as shown in Fig. 5.

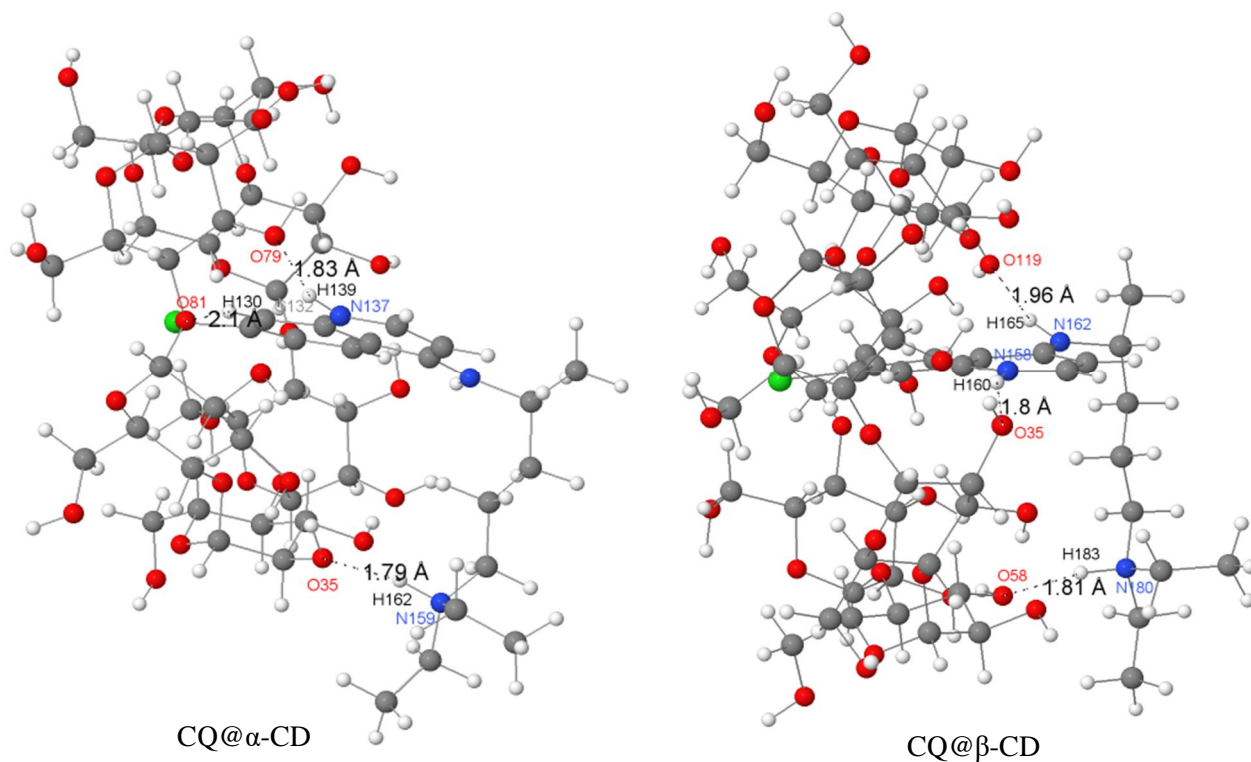


Fig. 5. NBO analysis of significant intermolecular hydrogen bonds (dashed lines) and inclusion mode of CQ inside α - and β -CD

4. Conclusions

The formation of host-guest inclusion complexes of chloroquine with α - and β -CD was computationally investigated by the new efficient composite method B97-3c and recent analysis approaches. The main conclusions of this study can be stated as follows:

- The negative values of complexation energies confirm that formation of both complexes is a thermodynamically favorable process, the CQ@ β -CD complex is more stable than CQ@ α -CD by 24.37 kJ/mol, mainly due to the larger size of β -CD cavity.

- The NCI-RDG, IGM and NBO methods revealed that the main driving forces for the complexes formation were due to weak Van der Waals interactions and strong hydrogen bonds.
- ECDA analysis showed that for both complexes, α and β -CD act as the donors and chloroquine as the acceptor, the intermolecular charge transfer is significantly enhanced between chloroquine and β -CD.
- The calculated association constants in water medium indicated that β -CD has a higher tendency to form an inclusion complex with chloroquine.
- Chloroquine drug penetrates the β -CD cavity more deeply than that of α -CD resulting in strengthening of the intermolecular hydrogen bonding and stabilization of the former.

Our results were fully consistent with experimental NMR data regarding the inclusion mode of chloroquine into α - and β -CD cavities and show the effectiveness of β -CD as a suitable host for encapsulating potential anti-COVID-19 drugs with the aim of enhancing their solubility and bioavailability, as well as reducing some of their side effects.

References

- [1] A. Jain, S.J. George, New directions in supramolecular electronics, *Mater. Today* 18 (2015) 206–214.
- [2] T. Aida, E.W. Meijer, S.I. Stupp, Functional supramolecular polymers, *Science*, 335 (2012) 813–817.
- [3] X. Ma, Y. Zhao, Biomedical applications of supramolecular systems based on host–guest interactions, *Chem. Rev.* 115 (2015) 7794–7839.
- [4] K. Petkau-Milroy, L. Brunsveld, Supramolecular chemical biology; bioactive synthetic self-assemblies, *Org. Biomol. Chem.* 11 (2013) 219–232.

- [5] W. Zhan, T. Wei, Q. Yu, H. Chen, Fabrication of supramolecular bioactive surfaces via β -cyclodextrin-based host–guest interactions, *ACS Appl. Mater. Interfaces* 10 (2018) 36585–36601.
- [6] G. Sinawang, M. Osaki, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada, Supramolecular self-healing materials from non-covalent cross-linking host–guest interactions, *Chem. Commun.* 56 (2020) 4381–4395.
- [7] L. Brunsveld, B.J.B. Folmer, E.W. Meijer, R.P. Sijbesma, Supramolecular polymers, *Chem. Rev.* 101 (2001) 4071–4097.
- [8] J.N. Israelachvili, Van der Waals forces in biological systems, *Q. Rev. Biophys.* 6 (1974) 341–387.
- [9] L.J. Prins, D.N. Reinhoudt, P. Timmerman, Noncovalent synthesis using hydrogen bonding, *Angew. Chem. Int. Ed.* 40 (2001) 2382–2426.
- [10] T. Takahashi, Significant role of electrostatic interactions for stabilization of protein assemblies, *Adv. Biophys.* 34 (1997) 41–54.
- [11] A. Garcia, H. Zou, K.R. Hossain, Q.H. Xu, A. Buda, R.J. Clarke, Polar interactions play an important role in the energetics of the main phase transition of phosphatidylcholine membranes, *ACS Omega* 4 (2019) 518–527.
- [12] W.J. Shi, L. Hou, D. Li, Y.G. Yin, Supramolecular assembly driven by hydrogen-bonding and π – π stacking interactions based on copper(II)-terpyridyl complexes, *Inorg. Chim. Acta* 360 (2007) 588–598.
- [13] H.H. Ge, Y. Qiu, Z.W. Yi, R.Y. Zeng, G.Y. Zhang, π – π stacking interaction is a key factor for the stability of GH11 xylanases at low pH, *Int. J. Biol. Macromol.* 124 (2019) 895–902.
- [14] B.H. Northrop, A. Glöckner, P.J. Stang, Functionalized hydrophobic and hydrophilic self-assembled supramolecular rectangles, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 1787–1794.

- [15] C. Park, K.S. Choi, Y. Song, H.J. Jeon, H.H. Song, J.Y. Chang, C. Kim, Self-organization of amide dendrons and their dendronized macromolecules, *Langmuir* 22 (2006) 3812–3817.
- [16] A.V. Subbotin, A.N. Semenov, Spatial self-organization of comb macromolecules, *Polym. Sci. Ser. A* 49 (2007) 1328–1357.
- [17] B. Ivanova, M. Spiteller, Molecular and environmental factors governing non-covalent bonding interactions and conformations of phosphorous functionalized γ -cyclodextrin hydrate systems, *Int. J. Biol. Macromol.* 87 (2016) 263–272.
- [18] W. Saenger, Crystal packing patterns of cyclodextrin inclusion complexes, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* 2 (1984) 445–454.
- [19] Y. Akdogan, M. Emrullahoglu, D. Tatlidil, M. Ucuncu, G. Cakan-Akdogan, EPR studies of intermolecular interactions and competitive binding of drugs in a drug-BSA binding model, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 18 (2016) 22531–22539.
- [20] J. Szejtli, Utilization of cyclodextrins in industrial products and processes, *J. Mater. Chem.* 7 (1997) 575–587.
- [21] A.R. Hedges, Industrial applications of cyclodextrins, *Chem. Rev.* 98 (1998) 2035–2044.
- [22] J. Szejtli, Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry, *Chem. Rev.* 98 (1998) 1743–1754.
- [23] M. Singh, R. Sharma, U.C. Banerjee, Biotechnological applications of cyclodextrins, *Biotechnol. Adv.* 20 (2002) 341–359.
- [24] S.S. Jambhekar, P. Breen, Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex, *Drug Discov. Today* 21 (2016) 356–362.
- [25] R. Iacovino, F. Rapuano, J.V. Caso, A. Russo, M. Lavorgna, C. Russo, M. Isidori, L. Russo, G. Malgieri, C. Isernia, β -Cyclodextrin inclusion complex to improve physicochemical

- properties of pipemidic acid: characterization and bioactivity evaluation, *Int. J. Mol. Sci.* 14 (2013) 13022–13041.
- [26] A. Popielec, T. Loftsson, Effects of cyclodextrins on the chemical stability of drugs, *Int. J. Pharm.* 531 (2017) 532–542.
- [27] N. Alizadeh, S. Malakzadeh, Changes in chemical stability and bioactivities of curcumin by forming inclusion complexes of beta- and Gama-cyclodextrins, *J. Polym. Res.* 27 (2020) 42.
- [28] B. Gidwani, A. Vyas, Pharmacokinetic study of solid-lipid-nanoparticles of altretamine complexed epichlorohydrin- β -cyclodextrin for enhanced solubility and oral bioavailability, *Int. J. Biol. Macromol.* 101 (2017) 24–31.
- [29] T. Taupitz, J.B. Dressman, C.M. Buchanan, S. Klein, Cyclodextrin-water soluble polymer ternary complexes enhance the solubility and dissolution behaviour of poorly soluble drugs. Case example: Itraconazole, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 83 (2013) 378–387.
- [30] S. Alshehri, S.S. Imam, M.A. Altamimi, A. Hussein, F. Shakeel, A. Alshehri, Stimulatory Effects of Soluplus® on Flufenamic Acid β -Cyclodextrin Supramolecular Complex: Physicochemical Characterization and Pre-clinical Anti-inflammatory Assessment, *AAPS PharmSciTech* 21 (2020) 145.
- [31] M.M. Yallapu, M. Jaggi, S.C. Chauhan, β -Cyclodextrin-curcumin self-assembly enhances curcumin delivery in prostate cancer cells, *Colloids Surf. B Biointerfaces* 79 (2010) 113–125.
- [32] N. Qiu, X. Zhao, Q. Liu, B. Shen, J. Liu, X. Li, L. An, Inclusion complex of emodin with hydroxypropyl- β -cyclodextrin: Preparation, physicochemical and biological properties, *J. Mol. Liq.* 289 (2019) 111151.

- [33] B.V.K.J. Schmidt, M. Hetzer, H. Ritter, C. Barner-Kowollik, Complex macromolecular architecture design via cyclodextrin host/guest complexes, *Prog. Polym. Sci.* 39 (2014) 235–249.
- [34] J. Zhou, H. Ritter, Cyclodextrin functionalized polymers as drug delivery systems, *Polym. Chem.* 1 (2010) 1552–1559.
- [35] J. Zhang, P.X. Ma, Cyclodextrin-based supramolecular systems for drug delivery: Recent progress and future perspective, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 65 (2013) 1215–1233.
- [36] G. Astray, J.C. Mejuto, J. Morales, R. Rial-Otero, J. Simal-Gandara, Factors controlling flavors binding constants to cyclodextrins and their applications in foods, *Food Res. Int.* 43 (2010) 1212–1218.
- [37] T. Loftsson, D. Duchêne, Cyclodextrins and their pharmaceutical applications, *Int. J. Pharm.* 329 (2007) 1–11.
- [38] E.M.M. Del Valle, Cyclodextrins and their uses: a review, *Process Biochem.* 39 (2004) 1033–1046.
- [39] E. Bilensoy, Cyclodextrins in pharmaceuticals, cosmetics and biomedicine. Current and future industrial applications, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2011.
- [40] J. Li, X.J. Loh, Cyclodextrin-based supramolecular architectures: Syntheses, structures, and applications for drug and gene delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60 (2008) 1000–1017.
- [41] K. Cal, K. Centkowska, Use of cyclodextrins in topical formulations: Practical aspects, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 68 (2008) 467–478.
- [42] K. Harata, K. Kawano, K. Fukunaga, Y. Ohtani, Structure of β -cyclodextrin inclusion complex with nicotinamide, *Chem. Pharm. Bull.* 31 (1983) 1428–1430.
- [43] J.A. Hamilton, L. Chen, Crystal structure of an inclusion complex of β -cyclodextrin with racemic fenopfen: direct evidence for chiral recognition, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 5833–5841.

- [44] A.F.G. Slater, Chloroquine: Mechanism of drug action and resistance in plasmodium falciparum, *Pharmacol. Ther.* 57 (1993) 203–235.
- [45] T. Frosch, M. Schmitt, G. Bringmann, W. Kiefer, J. Popp, Structural analysis of the anti-malaria active agent chloroquine under physiological conditions, *J. Phys. Chem. B* 111 (2007) 1815–1822.
- [46] A. Kashyap, R. Kaur, A. Baldi, U.K. Jain, R. Chandra, J. Madan, Chloroquine diphosphate bearing dextran nanoparticles augmented drug delivery and over-whelmed drug resistance in plasmodium falciparum parasites, *Int. J. Biol. Macromol.* 114 (2018) 161–168.
- [47] J. Liu, R. Cao, M. Xu, X. Wang, H. Zhang, H. Hu, Y. Li, Z. Hu, W. Zhong, M. Wang, Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro, *Cell Discov.* 6 (2020) 16.
- [48] P. Gautret, J.C. Lagier, P. Parola, V.T. Hoang, L. Meddeb, M. Mailhe, B. Doudier, J. Courjon, V. Giordanengo, V.E. Vieira, H.T. Dupont, S. Honoré, P. Colson, E. Chabrière, B. La Scola, J.M. Rolain, P. Brouqui, D. Raoult, Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial, *Int. J. Antimicrob. Agents* 56 (2020) 105949.
- [49] L. Zou, L. Dai, X. Zhang, Z. Zhang, Z. Zhang, Hydroxychloroquine and chloroquine: a potential and controversial treatment for COVID-19, *Arch. Pharm. Res.* 43 (2020) 765–772.
- [50] Z.N. Lei, Z.X. Wu, S. Dong, D.H. Yang, L. Zhang, Z. Ke, C. Zou, Z.S. Chen, Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of Malaria and Repurposing in Treating COVID-19, *Pharmacol. Ther.* (2020).
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107672>
- [51] S. Naghipour, M. Ghodousi, S. Rahsepar, S. Elyasi, Repurposing of well-known medications as antivirals: hydroxychloroquine and chloroquine - from HIV-1 infection to

COVID-19. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* (2020) 1–15.

<https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1792291>

[52] M.B. Serafin, A. Bottega, V.S. Foletto, T.F. da Rosa, A. Hörner, R. Hörner, Drug repositioning is an alternative for the treatment of coronavirus COVID-19, *Int. J. Antimicrob. Agents* 55 (2020) 105969.

[53] O. Altay, E. Mohammadi, S. Lam, H. Turkez, J. Boren, J. Nielsen, M. Uhlen, A. Mardinoglu, *iScience* 23 (2020) 101303.

[54] B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, J. Wang, G. Fan, L. Ruan, B. Song, Y. Cai, M. Wei, X. Li, J. Xia, N. Chen, J. Xiang, T. Yu, T. Bai, X. Xie, L. Zhang, C. Li, Y. Yuan, H. Chen, H. Li, H. Huang, S. Tu, F. Gong, Y. Liu, Y. Wei, C. Dong, F. Zhou, X. Gu, J. Xu, Z. Liu, Y. Zhang, H. Li, L. Shang, K. Wang, K. Li, X. Zhou, X. Dong, Z. Qu, S. Lu, X. Hu, S. Ruan, S. Luo, J. Wu, L. Peng, F. Cheng, L. Pan, J. Zou, C. Jia, J. Wang, X. Liu, S. Wang, X. Wu, Q. Ge, J. He, H. Zhan, F. Qiu, L. Guo, C. Huang, T. Jaki, F.G. Hayden, P.W. Horby, D. Zhang, C. Wang, A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19, *N. Engl. J. Med.* 382 (2020) 1787–1799.

[55] Y. Wang, D. Zhang, G. Du, R. Du, J. Zhao, Y. Jin, S. Fu, L. Gao, Z. Cheng, Q. Lu, Y. Hu, G. Luo, K. Wang, Y. Lu, H. Li, S. Wang, S. Ruan, C. Yang, C. Mei, Y. Wang, D. Ding, F. Wu, X. Tang, X. Ye, Y. Ye, B. Liu, J. Yang, W. Yin, A. Wang, G. Fan, F. Zhou, Z. Liu, X. Gu, J. Xu, L. Shang, Y. Zhang, L. Cao, T. Guo, Y. Wan, H. Qin, Y. Jiang, T. Jaki, F.G. Hayden, P.W. Horby, B. Cao, C. Wang, Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial, *Lancet* 395 (2020) 1569–1578.

[56] Q. Cai, M. Yang, D. Liu, J. Chen, D. Shu, J. Xia, X. Liao, Y. Gu, Q. Cai, Y. Yang, C. Chen, X. Li, L. Peng, D. Huang, J. Zhang, S. Zhang, F. Wang, J. Liu, L. Chen, S. Chen, Z. Wang, Z. Zhang, R. Cao, W. Zhong, Y. Liu, L. Liu, Experimental treatment with favipiravir

for COVID-19: An open-label control study, *Engineering* (2020).

<https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>

[57] RECOVERY Collaborative Group, P. Horby, W.S. Lim, J.R. Emberson, M. Mafham, J.L. Bell, L. Linsell, N. Staplin, C. Brightling, A. Ustianowski, E. Elmahi, B. Prudon, C. Green, T. Felton, D. Chadwick, K. Rege, C. Fegan, L.C. Chappell, S.N. Faust, T. Jaki, K. Jeffery, A. Montgomery, K. Rowan, E. Juszczak, J.K. Baillie, R. Haynes, M.J. Landray, Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19 - preliminary report, *N. Engl. J. Med.* (2020). <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>

[58] A. Roy, S. Saha, D. Roy, S. Bhattacharyya, M.N. Roy, Formation & specification of host–guest inclusion complexes of an anti-malarial drug inside into cyclic oligosaccharides for enhancing bioavailability, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 97 (2020) 65–76.

[59] P. Hohenberg, W. Kohn, Inhomogeneous electron gas, *Phys. Rev. B* 136 (1964) 864–871.

[60] W. Kohn, L.J. Sham, Self-consistent equations including exchange and correlation effects, *Phys. Rev. A* 140 (1965) 1133–1138.

[61] F. Neese, The ORCA program system, *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* 2 (2012) 73–78.

[62] F. Neese, Software update: the ORCA program system, version 4.0. *WIREs Comput. Mol. Sci.* 8 (2017) e1327.

[63] J.G. Brandenburg, C. Bannwarth, A. Hansen, S. Grimme, B97–3c: A revised low-cost variant of the B97-D density functional method, *J. Chem. Phys.* 148 (2018) 064104.

[64] A.D. Becke, Density-functional thermochemistry. V. Systematic optimization of exchange-correlation functionals, *J. Chem. Phys.* 107 (1997) 8554–8560.

- [65] S.A. Katsyuba, E.E. Zvereva, S. Grimme, Fast quantum chemical simulations of infrared spectra of organic compounds with the B97-3c composite method, *J. Phys. Chem. A* 123 (2019) 3802–3808.
- [66] J. Elm, An atmospheric cluster database consisting of sulfuric acid, bases, organics, and water, *ACS Omega* 4 (2019) 10965–10974.
- [67] S. Chopra, Performance study of the electronic and optical parameters of thermally activated delayed fluorescence nanosized emitters (CCX-I and CCX-II) via DFT, SCC-DFTB and B97-3c approaches, *J. Nanostruct. Chem.* 10 (2020) 115–124.
- [68] A. Goli, H. Alinezhad, M.D. Ganji, Theoretical insights into the performance of graphene derivatives, h-BN and BNC heterostructures in the adsorption and elimination of atrazine: An all-electron DFT study, *Diam. Relat. Mater.* 108 (2020) 107967.
- [69] S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory, *J. Comput. Chem.* 32 (2011) 1456–1465
- [70] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H.Krieg, A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu, *J. Chem. Phys.* 132 (2010) 154104.
- [71] L. Liu, Q.X. Guo, Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 50 (2004) 95–103.
- [72] Jmol: an open-source Java viewer for chemical structures in 3D. <http://www.jmol.org/>
- [73] S. Dapprich, G. Frenking, Investigation of donor-acceptor interactions: A charge decomposition analysis using fragment molecular orbitals, *J. Phys. Chem.* 99 (1995) 9352–9362.
- [74] M. Xiao, T. Lu, Generalized Charge Decomposition Analysis (GCDA) Method, *J. Adv. Phys. Chem.* 4 (2015) 111–124.

- [75] S.I. Gorelsky, S. Ghosh, E.I. Solomon, Mechanism of N₂O reduction by the μ -4-S tetranuclear CuZ cluster of nitrous oxide reductase, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 278–290.
- [76] G. Saleh, C. Gatti, L.L. Presti, Non-covalent interaction via the reduced density gradient: Independent atom model vs experimental multipolar electron densities, *Comput. Theor. Chem*, 998 (2012) 148–163.
- [77] C. Lefebvre, G. Rubez, H. Khartabil, J.C. Boisson, J. Contreras-García, E. Hénon, Accurately extracting the signature of intermolecular interactions present in the NCI plot of the reduced density gradient versus electron density, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 19 (2017) 17928–17936.
- [78] T. Lu, F. Chen, Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer, *J. Comput. Chem.* 33 (2012) 580–592.
- [79] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, VMD: visual molecular dynamics, *J. Mol. Graph.* 14 (1996) 33–38.
- [80] S. Saha, A. Roy, K. Roy, M.N. Roy, Study to explore the mechanism to form inclusion complexes of β -cyclodextrin with vitamin molecules, *Sci. Rep.* 6 (2016) 35764.
- [81] Y. Belhocine, A. Bouhadiba, M. Rahim, L. Nouar, I. Djilani, D.E. Khatmi, Inclusion complex formation of β -cyclodextrin with the nonsteroidal anti-inflammatory drug flufenamic acid: Computational study, *Macroheterocycles* 11 (2018) 203–209.
- [82] A. Bouhadiba, S. Rahali, Y. Belhocine, H. Allal, L. Nouar, M. Rahim, Structural and energetic investigation on the host/guest inclusion process of benzyl isothiocyanate into β -cyclodextrin using dispersion-corrected DFT calculations, *Carbohydr. Res.* 491 (2020) 107980.
- [83] G. Knizia, IboView, Version 20150427, <http://www.iboview.org>, Accessed date: 08 Mars 2020.

- [84] A. Fifere, N. Marangoci, S. Maier, A. Coroaba, D. Maftai, M. Pinteala, *Beilstein J. Org. Chem.* 8 (2012) 2191–2201.
- [85] Y.P. Chin, S.F. Abdul Raof, S. Sinniah, V.S. Lee, S. Mohamad, N.S. Abdul Manan, Inclusion complex of Alizarin Red S with β -cyclodextrin: Synthesis, spectral, electrochemical and computational studies, *J. Mol. Struct.* 1083 (2015) 236–244.
- [86] J. Champion, M. Seydou, A. Sabatié-Gogova, E. Renault, G. Montavon, N. Galland, Assessment of an effective quasirelativistic methodology designed to study astatine chemistry in aqueous solution, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 13 (2011) 14984–14992.
- [87] J. Champion, A. Sabatié-Gogova, F. Bassal, T. Ayed, C. Alliot, N. Galland, G. Montavon, Investigation of astatine (III) hydrolyzed species: Experiments and relativistic calculations, *J. Phys. Chem. A* 117 (2013) 1983–1990.
- [88] A.V. Marenich, C.J. Cramer, D.G. Truhlar, Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions, *J. Phys. Chem. B* 113 (2009) 6378–6396.
- [89] P.H.S. Paulino, S.M.R. de Sousa, H.C. Da Silva, W.B. De Almeida, J.L. Ferrari, L. Guimaraes, C.S. Nascimento Jr., A theoretical investigation on the encapsulation process of mepivacaine into β -cyclodextrin, *Chem. Phys. Lett.* 740 (2020) 137060.
- [90] D. Zhang, J. Liu, T. Wang, L. Sun, Why does β -cyclodextrin prefer to bind nucleotides with an adenine base rather than other 2'-deoxyribonucleoside 5'-monophosphates?, *J. Mol. Model.* 23 (2017) 149.
- [91] S. Geng, Z. Jiang, H. Ma, Y. Wang, B. Liu, G. Liang, Interaction mechanism of flavonoids and bovine β -lactoglobulin: Experimental and molecular modelling studies, *Food Chem.* 312 (2020) 126066–126074.
- [92] A.E. Reed, L.A. Curtiss, F. Weinhold, Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint, *Chem. Rev.* 88 (1988) 899–926.

- [93] J.D. Chai, M. Head-Gordon, Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 10 (2008) 6615–6620.
- [94] F. Weigend, Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 8 (2006) 1057–1065.
- [95] F. Weigend, R. Ahlrichs, Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 7 (2005) 3297–3305.
- [96] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian09, Revision B.01. Gaussian Inc, Wallingford (2010).
- [97] B.A. Ateba, D. Lissouck, A. Azébazé, C.T. Ebelle, A. Nassi, E. Ngameni, G. Duportail, L. Mbazé, C.A. Kenfack, Characterization of Mamea A/AA in solution and in interaction with β -cyclodextrin: UV–visible spectroscopy, cyclic voltammetry and DFT-TDDFT/MD study, *J. Mol. Liq.* 2013 (2016) 294–303.
- [98]] W. Li, B. Lu, F. Chen, F. Yang, Z. Wang, Host–guest complex of cypermethrin with

β -cyclodextrin: a spectroscopy and theoretical investigation, *J. Mol. Struct.* 990 (2011) 244–252.

[99] A. Stachowicz, A. Styrz, J. Korchowiec, A. Modaressi, M. Rogalski, DFT studies of cation binding by β -cyclodextrin, *Theor. Chem. Acc.* 130 (2011) 939–953.