

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



Faculté des Sciences et de la Technologie
Département de Génie des Procédés
Laboratoire de rattachement : Laboratoire de Physique de Guelma (LPG)

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

Domaine : Sciences et Technologie Filière : Génie des Procédés

Spécialité : Génie des Matériaux

Présentée par

YAHIAOUI Khawla

Intitulée

**Investigations computationnelles structurales, électroniques et spectrales
de quelques complexes de type récepteur-substrat**

Soutenue le

Devant le Jury composé de :

M^r SATHA Hamid	Professeur Univ. 8 Mai 1945 Guelma	Président
M^{me} SERIDI Lynda	Professeur Univ. 8 Mai 1945 Guelma	Directrice de thèse
M^{me} BERREDJEM Yamina	Professeur Univ. M ^{ed} Cherif Messaâdia Souk Ahras	Examinatrice
M^{me} MADI Fatiha	Professeur Univ. 8 Mai 1945 Guelma	Examinatrice
M^r NEMAMCHA Abderrafik	Professeur Univ. 8 Mai 1945 Guelma	Examineur

Année Universitaire : 2021/2022

Dédicace

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

*À **Mon père**, écolé de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger. Je le remercie affectueusement pour ces sacrifices et pour le soutien moral qu'il m'a toujours apporté ; Sans lui, je ne serais allée aussi loin.*

Que dieu les garde et les protège.

*À mon Mari **Fouzi**, pour son soutien, son aide et ses encouragements durant ces années.*

*À ma fille adorée **Tasnime***

*À mes adorables frères et sœurs : **Mehdi** et **Hakim**, **Hadjer** et **Souad***

Je vous dis merci beaucoup et je vous souhaite une belle vie pleine de joie et de réussite.

*À ma Grande famille paternelle **YAHYIAOUI** et maternelle **CHAOUCH** sans exception.*

À la mémoire de mes grands-parents.

*À tous les membres de ma belle-famille : **ZEMOURI***

*À mes amies proches : **Karima** et **Nassima***

À tous ceux qui me sont chers.

À tous ceux que j'aime.

À toutes les personnes que je n'ai pas citées mais que je porte dans mon cœur

À tous ceux qui m'ont soutenue de près ou de loin.

Remerciements

*À la lumière de ce travail, je tiens en premier lieu à remercier **ALLAH** Tout Puissant car sans sa bénédiction rien de tout cela ne serait possible, pour m'avoir donné la perspicacité, le courage, la force, la volonté et surtout la patience pour accomplir et achever ce modeste travail.*

*Le travail présenté dans cette thèse a été effectué au sein du Laboratoire de Physique de Guelma (LPG), de l'Université 8 Mai 1945 Guelma. Mes remerciements vont principalement au responsable de cette structure Professeur **BOUFELFEL Ahmed** de m'avoir donné l'opportunité d'y réaliser ce travail et de bénéficier d'un matériel informatique performant.*

*Je tiens tout d'abord à exprimer mes sincères remerciements à ma directrice de thèse Madame **Lynda SERIDI-BOUFELFEL**, Professeur à l'Université 8 Mai 1945 Guelma, qui m'a guidé avec patience au long de l'élaboration de ce travail, pour sa gentillesse et sa compréhension, pour sa grande disponibilité malgré les nombreuses charges, pour sa rigueur scientifique et surtout pour ses précieuses aides qui ont judicieusement éclairé mon chemin vers l'aboutissement et la réussite à la concrétisation de ma thèse de Doctorat.*

*Je tiens également à remercier Monsieur **SATHA Hamid**, Professeur à l'Université 8 Mai 1945 Guelma et Responsable de la formation doctorale, d'avoir accepté la présidence du jury.*

*Je tiens également à exprimer mes plus vifs remerciements aux membres du jury : Madame **BERREDJEM Yamina**, Professeur à l'université Mohammed Cherif Messaâdia de Souk-Ahras, Madame **MADI Fatiha**, Professeur à l'université 8 Mai 1945 Guelma et Monsieur **NEMAMCHA Abderrafik**, Professeur à l'université 8 Mai 1945 Guelma, qui m'ont fait l'honneur d'examiner et de juger ce travail.*

*Mes remerciements vont aussi à Monsieur **BENDJABLLAH Malek**, Maître de conférences à l'université 8 Mai 1945 Guelma, pour le soutien moral qu'il m'a toujours apporté et surtout pour ses encouragements durant ces années de recherche et d'études. Qu'il trouve ici l'expression de tout mon respect et ma reconnaissance.*

J'exprime mes remerciements les plus sincères à tous mes enseignants au département de Génie de procédés et à toute l'équipe de formation doctorale qui grâce à son savoir-faire, a déployé de gros efforts afin d'instaurer un climat d'étude dynamique, sympathique et chaleureux.

Je remercie toute personne qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce travail.

Enfin, mes remerciements vont également à ma famille et à mes amis, pour leur soutien sans faille et pour m'avoir supportée et réconfortée dans les moments difficiles.

Sommaire

Résumé	x
Abstract	xi
ملخص	xii
Liste des figures	xiii
Liste des tableaux	xvi
Liste des abréviations et symboles	xviii
Introduction générale	1
Références bibliographiques	5

Partie 1 : Synthèse bibliographique

Chapitre I : Généralités sur les complexes hôte -invité

I.1 La chimie Supramoléculaire	6
I.1.1 Chimie hôte-invité	6
I.1.1.1 Les éthers couronnes	8
I.1.1.2 Les cryptands	10
I.1.1.3 Les Calixarènes	12
I.1.1.4 Les Cyclodextrines	15
I.2 Les Cucurbit[n]urils	17
I.2.1 Bref historique des cucurbiturils	18
I.2.2 Propriétés fondamentales des cucurbiturils	19
I.2.2.1 Propriétés structurales	19
I.2.2.2 Propriétés physico-chimiques	22
I.2.2.3 Propriétés d'inclusion et de complexation	22
I.2.3 Applications des cucurbiturils	24
I.2.4 Toxicité des cucurbiturils	25
I.3 La molécule invitée : Témzolomide	25
I.3.1 Introduction	25
I.3.2 Propriétés de Témzolomide	26
I.3.2.1 Propriétés structurales	26
I.3.2.2 Propriétés physico-chimiques	28
I.3.2.3 Mécanisme d'action	29

I.3.2.4 Propriétés pharmacocinétiques	31
I.3.3 Synthèse de Témzolomide	32
I.3.4 Effets indésirables de Témzolomide	33
I.3.4.1 Effets secondaires fréquents	34
I.3.4.2 Effets secondaires moins fréquents ou rares	34
I.4 Les complexes d'inclusion CB[n]-invité	35
I.4.1 Phénomène de complexation-inclusion	35
I.4.2 Structure et stœchiométrie du complexe d'inclusion	36
I.4.3 Mécanisme de formation des complexes d'inclusion	38
I.4.4 Energies et forces stabilisantes des complexes supramoléculaires	39
I.4.4.1 Interaction électrostatiques coulombiennes	39
I.4.4.2 Interaction de Van der Waals	39
I.4.4.3 Liaisons hydrogène	40
I.4.4.4 Interactions hydrophobes	41
I.4.5 Techniques de caractérisation des complexes d'inclusion	42
I.4.6 Conséquences de la complexation	43
I.5 Conclusion	44
Références bibliographiques	45

Chapitre II : Généralités sur les complexes de transfert de charge

II.1 Définition des complexes de transfert de charge	51
II.2 Bref historique sur le phénomène de transfert de charge	52
II.3 La théorie de Mulliken (théorie donneur- accepteur)	53
II.3.1 L'interprétation de la théorie de Mulliken en mécanique quantique	53
II.4 Formation des complexes de transfert de charge	55
II.5 La nature des forces stabilisant les complexes de transfert de charge	57
II.6 Caractéristiques des complexes de transfert de charge	58
II.6.1 La stœchiométrie	58
II.6.2 Constante de formation (de stabilité)	58
II.6.3 Les grandeurs thermodynamiques	59
II.6.4 Potentiel d'ionisation	60
II.7 Classification des complexes donneur-accepteur	60
II.7.1 Donneurs d'électrons	60

II.7.2	Accepteurs d'électrons	61
II.8	Applications des complexes de transfert de charge	66
II.8.1	Dosage des principes actifs	66
II.8.2	Semi conductivité	67
II.8.3	Synthèse organique	67
II.8.4	Applications analytiques	67
II.8.5	Application en biologie	68
II.9	Techniques de caractérisation des complexes de transfert de charge	68
II.9.1	Détection de complexe de transfert de charge en solution	69
II.9.2	Détection de complexe de transfert de charge à l'état solide	70
II.10	Présentation du donneur : Le Métronidazole	71
II.10.1	Introduction	71
II.10.2	Description du Métronidazole	72
II.10.3	Mécanisme d'action	73
II.11	Conclusion	73
	Références bibliographiques	74

Chapitre III : Les méthodes quantiques de la modélisation moléculaire

III.1	Introduction	79
III.2	Fondements de la chimie quantique	80
III.2.1	Equation de Schrödinger	80
III.2.2	Approximations de bases	82
III.2.2.1	L'approximation de Born-Oppenheimer	82
III.2.2.2	L'approximation monoélectronique ou Orbitalaire	84
III.3	La théorie de la fonctionnelle de la densité DFT	86
III.3.1	Théorèmes de Hohenberg et Kohn	87
III.3.2	Formalisme de Kohn et Sham	88
III.3.3	Principales fonctionnelles utilisées en DFT	90
III.3.3.1	Approximation de la densité locale (LDA)	91
III.3.3.2	Approximation du gradient généralisé (GGA)	92
III.3.3.3	Fonctionnelles hybrides	93
III.3.4	La prise en compte des effets de dispersion	95
III.3.5	Bases d'orbitales atomiques	97

III.4 Concepts théoriques de l'analyse de la densité électronique	101
III.4.1 Les orbitales frontières FMO	101
III.4.2 Les descripteurs de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle	102
III.4.2.1 Descripteurs globaux	103
a) Le potentiel chimique électronique (μ) et l'électronégativité (χ)	103
b) Potentiel d'ionisation (IP)	104
c) Affinité électronique (AE)	104
d) La dureté chimique (η) et la mollesse globale (S)	105
e) L'indice d'électrophilicité (ω)	105
III.4.2.2 Descripteurs locaux	106
a) Les fonctions de Fukui	106
b) Descripteur dual de la sélectivité	108
III.4.3 Le potentiel électrostatique moléculaire (MESP)	109
III.4.4 Analyse de Populations de Mulliken	111
III.4.5 Analyse NBO (Natural Bond Orbital)	112
III.4.6 Analyse topologique QTAIM	115
III.4.6.1 Notions de gradient de la densité et bassin atomique	115
III.4.6.2 Notion de points critiques (CP) et de chemin de liaison (Bond Path)	116
III.4.6.3 Nature de l'interaction interatomique	119
III.4.7 Analyse des interactions non covalentes (NCI-RDG)	121
III.4.7.1 Interaction forte stabilisante (type I)	123
III.4.7.2 Interaction forte déstabilisante (type II)	123
III.4.7.3 Interactions de Van der Waals (type III)	123
III.4.7.4 Visualisation des interactions non covalentes	124
III.4.8 Analyse du modèle du gradient indépendant (IGM)	125
III.5 Théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT)	126
III.6 Etude de la solvation par les méthodes théoriques	128
III.6.1 Méthodes explicites	129
III.6.2 Méthodes implicites	130
III.7 Conclusion	131
Références bibliographiques	132

Partie 2 : Résultats Et Discussions

Chapitre IV : Etude computationnelle du complexe d'inclusion TMZ@CB[7]

IV.1 Objectifs de l'étude	137
IV.2 Méthodologie de calcul suivie	137
IV.3 Résultats et discussions	139
IV.3.1 Recherche conformationnelle de TMZ	139
IV.3.2 Analyse des différents composants énergétiques	140
IV.3.3 Structures géométriques des complexes optimisés	143
IV.3.4 Paramètres géométriques	145
IV.3.5 Analyse des orbitales moléculaires frontières (FMO)	147
IV.3.6 Analyse des descripteurs de réactivité globaux	150
IV.3.7 Transfert de charge	153
IV.3.8 Les analyses spectrales	155
IV.3.8.1 L'analyse RMN ¹ H	155
IV.3.8.2 L'analyse spectrale UV-Vis	158
IV.3.9 Analyse du potentiel électrostatique moléculaire	163
IV.3.10 Etude des interactions intermoléculaires	164
IV.3.10.1 Analyse des orbitales naturelles de liaisons (NBO)	164
IV.3.10.2 Analyse des atomes dans les molécules (QTAIM)	167
IV.3.10.3 Analyse des interactions non covalentes (NCI-RDG)	174
IV.4 Conclusion	175
Références bibliographiques	177

Chapitre V : Etude Computationnelle du Complexe de Transfert de Charge MNZ→DDQ

V.1 Objectifs de l'étude	179
V.2 Méthodologie de calcul suivie	179
V.3 Résultats et discussions	180
V.3.1 Structure géométrique optimale du complexe MNZ→DDQ	180
V.3.2 Paramètres géométriques du complexe de transfert de charge	184
V.3.3 Calcul des orbitales frontières et des descripteurs de réactivité globale	189
V.3.4 Charges atomiques de Mulliken	193
V.3.5 Analyse du potentiel électrostatique moléculaire	195

V.3.6 Analyse des descripteurs de réactivité locaux	196
V.3.7 Investigations des interactions intermoléculaires	202
V.3.7.1 Analyse des atomes dans les molécules (QTAIM)	202
V.3.7.2 Analyse des interactions non covalentes (NCI-RDG)	206
V.3.7.3 L'analyse du modèle du gradient indépendant (IGM)	208
V.3.8 Les analyses spectrales	210
V.3.8.1 L'analyse UV–Vis	210
V.3.8.2 L'analyse IR	214
V.4 Conclusion	218
Références bibliographiques	220
Conclusion Générale	222
Perspectives	226
Annexe	227

Résumé

Dans ce travail, nous avons utilisé la mécanique quantique pour étudier les propriétés structurales, électroniques et spectrales de deux types de complexes moléculaires : les complexes d'inclusion (CI) et les complexes de transfert de charges (CTC).

La première partie est une étude computationnelle du complexe d'inclusion hôte@invité formé entre la molécule antinéoplasique "Témozolomide" et le "Cucurbit[7]uril". Les calculs théoriques ont été effectués dans le vide et l'eau en utilisant les fonctionnelles de la DFT : B3LYP et ω B97X-D avec les bases : 6-31G(d), 6-31+G(d) et 6-31+G(d,p). Les résultats obtenus indiquent clairement que le processus d'inclusion est énergétiquement favorable et que la molécule invitée est totalement incluse dans la cavité de CB[7]. De plus, différentes analyses ont été effectuées sur les structures optimisées obtenues : NBO, QTAIM et NCI-RDG. Les analyses NBO et QTAIM ont révélé que les liaisons conventionnelles N-H...O et impropres C-H...O sont principalement les forces motrices qui stabilisent ce complexe. Alors que l'analyse NCI-RDG a démontré l'existence non seulement des liaisons H attractives mais aussi de liaisons dispersives de VdW ainsi que de forces de répulsion stérique. Enfin, à partir des calculs de la RMN ^1H et TD-DFT, nous avons identifié, respectivement, les sites d'interaction et les transitions électroniques responsables des bandes d'absorption UV-Vis. La meilleure reproduction des spectres expérimentaux est obtenue avec la fonctionnelle ω B97X-D et les ensembles de base étendue.

Dans la deuxième partie, l'étude du complexe de transfert de charge formé entre le donneur Métronidazole et l'accepteur 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone a été effectuée dans le vide et dans le chloroforme aux niveaux théoriques : B3LYP et CAM-B3LYP avec les bases: 6-311G (d,p) et 6-311+G(d,p). Les résultats obtenus montrent que les complexes formés sont favorisés sur le plan énergétique. Les analyses théoriques effectuées par QTAIM, NCI-RDG et IGM ont permis de prévoir et visualiser des liaisons de type hydrogène et Van der Waals justifiant la stabilité de ce complexe. De plus, les transitions électroniques responsables des bandes d'absorption UV-Vis du complexe ont été étudiées par la méthode (TD-DFT) en utilisant les deux fonctionnelles avec les ensembles de base étendue. Les résultats théoriques révèlent qu'un bon accord avec les spectres expérimentaux est obtenu avec la méthode B3LYP/6-311+G(d,p). De même, les fréquences vibrationnelles échelonnées obtenues par IR corroborent bien avec les données expérimentales, ce qui confirme la fiabilité de la méthode choisie.

Mots clés : *Complexe d'inclusion, Complexe de Transfert de Charge, DFT, TD-DFT, NBO, QTAIM, NCI-RDG, IGM.*

Abstract

In this work, we used quantum mechanics to study the structural, electronic and spectral properties of two types of molecular complexes: inclusion complexes (IC) and charge transfer complexes (CTC).

The first part is a computational study of the host@guest inclusion complex formed between the antineoplastic molecule "Témozolomide" and the "Cucurbit[7]uril". Theoretical calculations were performed in vacuum and water using the DFT functionals: B3LYP and ω B97X-D with basis sets: 6-31G (d), 6-31+G(d) and 6-31+G(d,p). The obtained results clearly indicate that the inclusion process is energetically favorable and that the guest molecule is totally included in the CB[7] cavity. Moreover, different analyses were performed on the obtained optimized structures: NBO, QTAIM and NCI-RDG. NBO and QTAIM analyses show that conventional N-H \cdots O and improper C-H \cdots O bonds are mainly the driving forces stabilizing this complex. While the NCI-RDG analysis demonstrates the existence of not only the attractive H-bonds but also dispersive VdW bonds as well as steric repulsion forces. Finally, from ^1H NMR and TD-DFT computations, we identified, the interaction sites and the electronic transitions responsible of UV-Vis absorption bands, respectively. The best reproduction of experimental spectra is achieved with the functional ω B97X-D and extended basis sets.

In the second part, the study of the charge transfer complex formed between the donor Métronidazole and the acceptor 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, was carried out in vacuum and in chloroform at the theoretical levels: B3LYP and CAM-B3LYP with the bases sets: 6-311G(d,p) and 6-311+G(d,p). The obtained results show that the formed complexes are energetically favored. The theoretical analyzes carried out by QTAIM, NCI-RDG and IGM made it possible to predict and visualize hydrogen and Van der Waals type bonds justifying the stability of this complex. In addition, the electronic transitions responsible for the UV-Vis absorption bands of the complex were studied by the TD-DFT method using both functionals with the extended basis sets. Theoretical results reveal that a good agreement with the experimental spectra is obtained with the B3LYP/6-311+G(d,p) method. Similarly, the scaled vibrational frequencies obtained by IR corroborate well with the experimental data, which confirms the reliability of the selected method.

Key words: *Inclusion Complex, Charge Transfer Complex, DFT, TD-DFT, NBO, QTAIM, NCI-RDG, IGM.*

ملخص

في هذا العمل، استخدمنا ميكانيك الكم لدراسة الخصائص الهيكلية والإلكترونية والطيافية لنوعين من المجمعات الجزيئية : مجمعات التضمين ومجمعات انتقال الشحنة.

الجزء الأول من العمل يتمثل في دراسة نظرية لمركب التضمين المضيف @ الضيف المتكون بين جزيء مضاد الأورام " التيموزولوميد " و " Cucurbit[7]uril ". تم إجراء العمليات الحسابية في الفراغ والماء باستخدام وظائف نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) : B3LYP و ωB97X-D مع القواعد: 6-31G(d), 6-31+G(d,p) و 6-31+G(d,p). تشير النتائج المحصل عليها بوضوح إلى أن عملية التضمين مواتية بقوة وأن جزيء الضيف مدرج بالكامل في تجويف [7] CB. بالإضافة الى ذلك، تم إجراء تحليلات مختلفة على الهياكل المحسنة التي تم الحصول عليها وهذا بواسطة: NBO، QTAIM و NCI-RDG. أظهرت تحليلات NBO و QTAIM أن الروابط الهيدروجينية التقليدية N-H...O والروابط الغير الصحيحة C-H...O هي بشكل أساسي القوى الدافعة التي تعمل على استقرار هذا المجمع. بينما يوضح تحليل NCI-RDG وجود ليس فقط الروابط الهيدروجينية الجذابة ولكن أيضًا تصادمات فان در فالس المشتتة بالإضافة إلى قوى التنافر الفراغي. أخيرًا، من خلال حسابات الرنين المغناطيسي النووي للبروتون (^1H RMN) وحسابات الطيف المرئي بطريقة (TD-DFT)، حددنا على التوالي مواقع التفاعل والتحويلات الإلكترونية المسؤولة عن نطاقات امتصاص الأشعة فوق البنفسجية المرئية. خلصت النتائج النظرية الى أن أفضل استتساخ للأطياف التجريبية قد تم باستخدام الطريقة ωB97X-D مع مجموعات القواعد الممتدة. في الجزء الثاني، تم إجراء دراسة لمعقد انتقال الشحنة المتكون بين المتبرع ميترونيديازول و المستقبل النظرية: B3LYP و CAM-B3LYP مع القواعد: 6-311G(d,p) و 6-311+G(d,p). تظهر النتائج التي تم الحصول عليها أن المجمعات المتكونة مفضلة بقوة. كما أوضحت التحليلات النظرية التي اجريت باستعمال طريقة QTAIM، NCI-RDG و IGM ان الروابط المسؤولة عن استقرار هذا المعقد هي الروابط الهيدروجينية بالإضافة الى روابط فان در فالس. بالإضافة إلى ذلك، تمت دراسة التحويلات الإلكترونية المسؤولة عن نطاقات امتصاص الأشعة فوق البنفسجية المرئية للمجمع بواسطة طريقة TD-DFT باستخدام كلتا الوظيفتين مع مجموعات الأساس الممتدة. أظهرت النتائج النظرية أنه تم الحصول على اتفاق جيد مع الأطياف التجريبية باستخدام طريقة B3LYP/6-311+G(d,p). وبالمثل، فإن الترددات الاهتزازية المتدرجة المتحصل عليها من القياس الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (IR) تدعم جيدًا البيانات التجريبية، مما يؤكد موثوقية الطريقة المختارة.

الكلمات المفتاحية: مجمع التضمين، مجمع انتقال الشحنة، نظرية الكثافة الوظيفية، TD-DFT، NBO،

IGM، NCI-RDG، QTAIM

Liste des figures

N° . Figure	Titre	Page
Figure I.1	Exemples d'éthers couronnes et d'analogues.	8
Figure I.2	Structure d'éthers couronnes : a) 18-couronne-6, b) dibenzo18-couronne-6 et c) Modèle de remplissage d'espace de complexe 18-couronne-6 / K ⁺ . Les atomes de carbone sont représentés en bleu clair, l'hydrogène en blanc, l'oxygène en rouge et le potassium en vert.	9
Figure I.3	Exemples des cryptands.	10
Figure I.4	Structure moléculaire du calix[n]arène.	12
Figure I.5	Différents types de calix[n]arènes.	13
Figure I.6	Structure des trois principales CDs.	15
Figure I.7	Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine.	16
Figure I.8	Synthèse d'homologues CB[n] par condensation de glycolurile 1 et du formaldéhyde dans des conditions acide.	18
Figure I.9	Vues supérieure et latérale des structures cristallines aux rayons X de CB[5], CB[6], CB[7], CB[8], et CB[5]@CB[10]. Les différents composés sont dessinés à l'échelle.	19
Figure I.10	Vue de la structure cristalline du complexe Eu ³⁺ @CB[14] aux rayons X (Atomes d'hydrogène éliminés pour plus de clarté).	19
Figure I.11	Propriétés structurales des cucurbiturils.	20
Figure I.12	Carte de potentiel électrostatique (vue de dessus et de côté) de CB7, révélant les portails carbonyles chargés négativement (en rouge).	20
Figure I.13	Structures chimiques du Témozolomide et d'autres agents alkylants apparentés.	27
Figure I.14	Rôle biologique des différents groupements de la molécule Témozolomide.	27
Figure I.15	Le mécanisme d'action moléculaire du Témozolomide.	30
Figure I.16	La synthèse du Témozolomide à partir du (Diazo-IC) et l'isocyanate de méthyle.	33
Figure I.17	Exemple d'un complexe d'inclusion formé entre l'ion p-xylylenediammonium et CB [6].	35
Figure I.18	Représentation schématique des différents types du complexe d'inclusion de Cucurbiturils.	37
Figure I.19	Représentation schématique de la libération des molécules d'eau à haute énergie de la cavité de CB[7] lors du docking d'un invité hydrophobe.	38
Figure II.1	Mécanisme de transfert Donneur –Accepteur.	57
Figure II.2	Détermination de l'enthalpie et de l'entropie de complexation.	59
Figure II.3	Structure du dichlorodicyanobenzoquinone (DDQ).	62
Figure II.4	Structure du tétracyanoéthylène (TCNE).	63
Figure II.5	Structure du tétracyanoquinonediméthane (TCNQ).	64
Figure II.6	Structure de l'acide picrique.	64
Figure II.7	Structure du monochloraniline.	65

Figure II.8	Structure de la diiode.	65
Figure II.9	Mécanisme responsable de l'activité du MNZ.	73
Figure III.1	Code de dénomination des bases d'orbitales dite de Pople.	100
Figure III.2	Interaction entre les deux orbitales réactives dans des molécules identiques.	102
Figure III.3	Dérivées de l'énergie au 2nd ordre.	103
Figure III.4	Les cartes de potentiel électrostatique.	111
Figure III.5	L'interaction stabilisante entre une orbitale occupée (donneur) et une orbitale vacante (accepteur) vue par NBO.	115
Figure III.6	Le graphe moléculaire de (a) cubane et (b) 4-méthyl-1,12 difluoro [4] hélicène montrant les chemins des liaisons (lignes) et les différents points critiques : nucléaire (code couleur par élément : C= noir, H= gris, F = doré), points critiques de la liaison (petits points rouges), du cycle (points jaunes) et de la cage (points verts).	119
Figure III.7	Visualisation des différents cas de figures dans l'évolution de la densité et de RDG en fonction d'une coordonnée arbitraire.	122
Figure III.8	Echelle de couleur RVB pour la représentation des interactions NCI.	125
Figure III.9	Représentation explicite du solvant : chaque molécule d'eau triatomique est représentée autour du soluté (ici CH ₄).	129
Figure III.10	Représentation des formes de cavité (a) la molécule est placée dans une sphère (b) la cavité est décrite par un ensemble de sphères atomiques imbriquées les unes dans les autres.	131
Figure IV.1	Les structures géométriques de la TMZ (a) et (CB7) (b) optimisées par la méthode B3LYP/6-31G(d).	138
Figure IV.2	Variation de l'énergie potentielle en fonction de l'angle de torsion θ_1 (N5C10C14N8) calculé par la méthode B3LYP/6-31G(d).	140
Figure IV.3	Structures géométriques des complexes TMZ@CB[7] les plus stables obtenues à partir de : (a, b) B3LYP/6-31G(d) ; (a', b') wB97X-D/6-31G(d) ; (a'', b'') wB97X-D/6-31 + G(d) et (a''', b''') wB97X-D/6-31+G (d, p) dans le vide et l'eau, respectivement.	144
Figure IV.4	Distribution électronique de densité d'HOMO et LUMO pour les complexes TMZ@CB[7] dans l'eau obtenu par : (a, b) B3LYP/6-31G(d); (a', b') wB97X-D/6-31G(d); (a'', b'') wB97X-D/6-31+G(d); (a''', b''') wB97X-D/6-31+G(d,p), respectivement.	149
Figure IV.5	La numérotation atomique adoptée dans les calculs de RMN ¹ H.	156
Figure IV.6	La Variation du déplacement chimique RMN ¹ H après complexation de l'invité TMZ calculée par les méthodes B3LYP et wB97X-D.	158
Figure IV.7	Les spectres d'absorption des complexes TMZ@CB[7] calculé à partir de TD-DFT avec :(a) B3LYP/6-31G(d); (b) wB97X-D/6-31G(d); (c) wB97X-D/6-31+G(d) et (d) wB97X-D/6-31+G (d, p) respectivement.	159
Figure IV.8	Les orbitales frontières impliquées dans les principales transitions électroniques du complexe TMZ@CB[7] calculées au niveau wB97X-D/6-31+G(d) et 6-31+G(d, p).	162
Figure IV.9	Cartes de contour MESP 3D pour : a) CB[7], b) TMZ et c) Complexe TMZ @ CB[7] calculé au niveau wB97X-D/6-31+G (d, p) dans l'eau.	164

Figure IV.10	Interactions non covalentes du complexe TMZ@CB[7] dans l'eau : (a, b) graphes moléculaires QTAIM ; (a', b') isosurfaces RDG colorées et (a'', b'') diagrammes 2D, aux niveaux wB97X-D/6-31+G(d) et wB97X-D/6-31+G (d, p), respectivement.	171
Figure IV.11	Corrélation entre l'énergie d'interaction intermoléculaire E_{int} (kcal/mol) et la distance intermoléculaire $d_{H\cdots A}$ ou la densité électronique ρ (a.u) au BCP, calculée dans l'eau avec : (a, b) wB97X-D /6-31+G(d) ; (a', b') wB97X-D/6-31+G (d, p).	173
Figure V.1	Structures géométriques des complexes MNZ→DDQ les plus stables obtenues à partir de : (a) B3LYP/6-311G (d,p); (b) CAM-B3LYP/6-311G (d,p); (c) B3LYP/6-311+G (d, p) et (d) CAM-B3LYP/6-311+G (d,p) dans le vide.	181
Figure V.2	Structures géométriques des complexes MNZ→DDQ les plus stables obtenues à partir de : (a') B3LYP/6-311G (d,p); (b') CAM-B3LYP/6-311G (d,p); (c') B3LYP/6-311+G (d,p) et (d') CAM-B3LYP/6-311+G (d,p) dans le chloroforme.	182
Figure V.3	Distribution de densité électronique des orbitales frontières HOMO, LUMO dans le complexe MNZ→DDQ et le spectre de densité d'états DOS obtenus dans le chloroforme au niveau : a) B3LYP/6-311+G(d,p) et b) CAM-B3LYP/6-311+G(d,p).	190
Figure V.4	Charges Mulliken du MNZ libre, DDQ libre et MNZ→DDQ complexes calculées dans le chloroforme au niveau (a) B3LYP/6-311+G(d,p) et (b) CAM-B3LYP/6-311+G(d,p).	194
Figure V.5	Cartes de potentiel électrostatique moléculaire de MNZ, DDQ et MNZ→DDQ.	196
Figure V.6	Variation de Δf pour le MNZ libre et complexé (a, a') et pour le DDQ libre et complexé (b, b') calculés dans le chloroforme au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) et CAM-B3LYP/6-311+G(d,p), respectivement.	198
Figure V.7	Graphes moléculaires des complexes MNZ→DDQ obtenus par QTAIM aux niveaux (a) B3LYP/6-311+G(d, p) et (b) CAM-B3LYP/6-311+G(d, p).	203
Figure V.8	Interactions non covalentes du complexe MNZ→DDQ dans le chloroforme : (a, b) isosurfaces RDG colorées et (a', b') diagrammes 2D, aux niveaux B3LYP/6-311+G(d,p) et CAM-B3LYP/6-311+G(d,p), respectivement.	207
Figure V.9	L'isosurfaces 3D obtenus par IGM (a, b) et les diagrammes 2D de δg inter et δg intra en fonction du signe (λ^2) ρ (a', b') pour les complexes MNZ→DDQ calculés dans le chloroforme au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) et CAM-B3LYP/6-311+G(d,p), respectivement.	209
Figure V.10	Spectre d'absorption de MNZ libre, DDQ libre et complexe MNZ→DDQ calculé par TD-DFT au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) et CAM-B3LYP/6-311+G(d,p).	210
Figure V.11	Orbitales moléculaires impliquées dans les principales transitions électroniques du complexe MNZ→DDQ calculées dans le chloroforme au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) et CAM-B3LYP/6-311+G(d,p).	213
Figure V.12	Spectres IR simulés du MNZ libre, DDQ libre et du complexe MNZ→DDQ obtenus au niveau B3LYP/6-311+G(d, p).	214

Liste des tableaux

N°. Tableau	Titre	Page
Tableau I.1	Propriétés structurales et physico-chimiques des cucurbit[n]urils.	21
Tableau I.2	Propriétés des liaisons hydrogène.	41
Tableau II.1	Caractéristiques des entités chimiques dans un CTC.	56
Tableau II.2	Exemples de dosage de plusieurs médicaments en utilisant la réaction de TC.	66
Tableau II.3	Les propriétés chimiques, cliniques et pharmacocinétiques de Métronidazole.	72
Tableau III.1	L'ensemble des bases utilisées dans ce travail de thèse.	101
Tableau III.2	Caractéristiques principales des orbitales NBO.	113
Tableau III.3	Classification des points critiques CP selon la théorie QTAIM.	118
Tableau IV.1	Différentes termes énergétiques des complexes d'inclusion TMZ@CB[7] dans le vide et dans l'eau calculées par les méthodes DFT et DFT-D.	142
Tableau IV.2	Paramètres géométriques les plus affectés de TMZ avant et après inclusion dans le CB[7] calculés par les méthodes B3LYP/6-31G(d), wB97X-D/6-31G(d) // 6-31+G(d) et 6-31+G(d,p), dans le vide.	145
Tableau IV.3	Paramètres géométriques les plus affectés de TMZ avant et après inclusion dans le CB[7] calculés par les méthodes B3LYP/6-31G(d), wB97X-D/6-31G(d) // 6-31+G(d) et 6-31+G(d,p), dans l'eau.	146
Tableau IV.4	Les orbitales moléculaires frontières et les propriétés électroniques de TMZ, CB[7] et les complexes TMZ@CB[7] dans le vide et dans l'eau.	152
Tableau IV.5	Charges NBO de TMZ libre et complexé calculées au niveau B3LYP/6-31G(d), wB97X-D/6-31G(d) // 6-31+G(d) et 6-31+G(d, p) dans le vide.	153
Tableau IV.6	Charges NBO de TMZ libre et complexé calculées au niveau B3LYP/6-31G(d), wB97X-D/6-31G(d) // 6-31+G(d) et 6-31+G(d, p) dans l'eau.	154
Tableau IV.7	Les valeurs de déplacement chimique en (ppm) de TMZ libre et complexée, calculées par la méthode GIAO au niveau théorique B3LYP et wB97X-D dans le D ₂ O.	156
Tableau IV.8	Longueur d'onde (λ), énergies d'excitation (E), forces de l'oscillateur (f) et attribution des bandes obtenues dans les spectres électroniques des complexes TMZ@CB[7] dans l'eau à partir de TD-DFT.	160
Tableau IV.9	Energies de stabilisation E ⁽²⁾ en (kcal/mol) pour les interactions donneur-accepteur les plus importantes des complexes TMZ@CB[7] calculées par la méthode DFT-D, dans le vide et dans l'eau.	166
Tableau IV.10	Paramètres topologiques des interactions intermoléculaires les plus importantes dans le complexe TMZ@CB[7] Calculés par QTAIM dans le vide et l'eau au niveau DFT-D.	169

Tableau V.1	Energies caractéristiques des complexes MNZ→DDQ calculées par les méthodes DFT dans le vide et dans le chloroforme.	183
Tableau V.2	Paramètres géométriques les plus affectés de MNZ libre, DDQ libre et complexe MNZ→DDQ obtenus par les méthodes DFT dans le vide.	185
Tableau V.3	Paramètres géométriques les plus affectés de MNZ libre, DDQ libre et complexe MNZ→DDQ obtenus par les méthodes DFT dans le chloroforme.	187
Tableau V.4	Orbitales moléculaires frontières et paramètres électroniques de MNZ, DDQ et complexe MNZ→DDQ obtenus par les méthodes DFT dans le vide et dans le chloroforme.	192
Tableau V.5	Fonctions de Fukui condensées et descripteur dual de MNZ libre, DDQ libre et complexe MNZ→DDQ obtenus au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) dans le chloroforme.	199
Tableau V.6	Fonctions de Fukui condensées et descripteur dual de MNZ libre, DDQ libre et complexe MNZ→DDQ obtenus au niveau CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) dans le chloroforme.	201
Tableau V.7	Paramètres géométriques et topologiques des interactions intermoléculaires dans les complexes MNZ→DDQ obtenus par analyse QTAIM à partir de méthodes DFT dans le chloroforme.	205
Tableau V.8	Longueur d'onde (λ), énergies d'excitation (E), forces de l'oscillateur (f) et attributions des bandes obtenues dans les spectres électroniques du complexe MNZ→DDQ dans le chloroforme à partir de calculs TD-DFT.	211
Tableau V.9	Les fréquences vibrationnelles du MNZ libre, DDQ libre et du complexe MNZ→DDQ calculées au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) et résultats expérimentaux pour le complexe de transfert de charge.	217

Liste des abréviations et symboles

α -CD : Alpha-Cyclodextrine

β -CD : Beta-Cyclodextrine

γ -CD : Gamma- Cyclodextrine

EA: Electronic Affinity

AIC: 5-aminoimidazole-4-carboxamide

AIM : Atoms In Molecules

PA: Picric acid

B3LYP: Becke - 3 paramètres - Lee, Yang, Parr

BP86: Becke, Perdew 1986

B88: Becke 1988

BCP: Bond Critical point

CAM-B3LYP: Coulomb-Attenuating Method B3LYP

CB[n] : Cucurbit[n]uril

CCP : Cage Critical Point

CDs : Cyclodextrins

CFF : Condensed Fukui functions

CI50 : The median inhibitory concentration (La concentration inhibitrice médiane)

CP : Critical Point

CTC : Charge Transfer Complex (Complexe de Transfert de Charge)

DDQ : Dichlorodicyanobenzoquinone

DFT : Density functional Theory (Théorie de la Fonctionnelle de la densité)

DFT-D : Théorie de la Fonctionnelle de la Densité- Dispersée

FF : Fukui functions (les fonctions de Fukui)

FMO : The Frontier Molecular Orbitals (Orbitales moléculaire frontières)

GGA: Generalized Gradient Approximation

GIAO: Gauge-Including Atomic Orbital

GTO: Gaussian Type Orbital

HBs: Bond Hydrogène

HF: Hartree Fock

HM-GGA: Meta-GGA hybrid functionals

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital

IEF-PCM: Integral Equation Formalism - Polarizable Continuum Model

IGM: Independent Gradient Model

IP: Ionization potential (Potentiel d'ionisation)

IR: Infrarouge

LCAO: Linear Combination of Atomic Orbital

LDA: Local Density Approximation

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital

LYP : Lee, Yang and Parr

MEP : Molecular Electrostatic Potential (Potentiel Electrostatique Moléculaire)

M-GGA : Méta-GGA functionals

MNZ : Métronidazole

MTIC: 5-(3-methyltriazen-1-yl) imidazole-4-carboxamide

NBO: Naturel Bond Orbital

NCP: Nuclear Critical Point

NCI : Non Covalent Interaction

NPA : Naturel Population Analysis

OA : Atomic Orbital (Orbitale Atomique)

OM : Molecular orbital (Orbitale Moléculaire)

PCM: Polarizable Continuum Model

P86: Perdew 1986

QTAIM: Quantum Theory of Atoms in Molecules

RCP: Ring Critical Point

RMN: Nuclear Magnetic Resonance (Resonance Magnétique nucléaire)

RSH: Range-Separated Hybrids functionals

SCRF: Self-Consistent Reaction Field

STO : Slater Type Orbital

TCE : Electrophilic charge transfer (Transfert de charge électrophile)

TCNE : Tétracyanoéthylène

TCNQ: Tétracyanoquinondiméthane

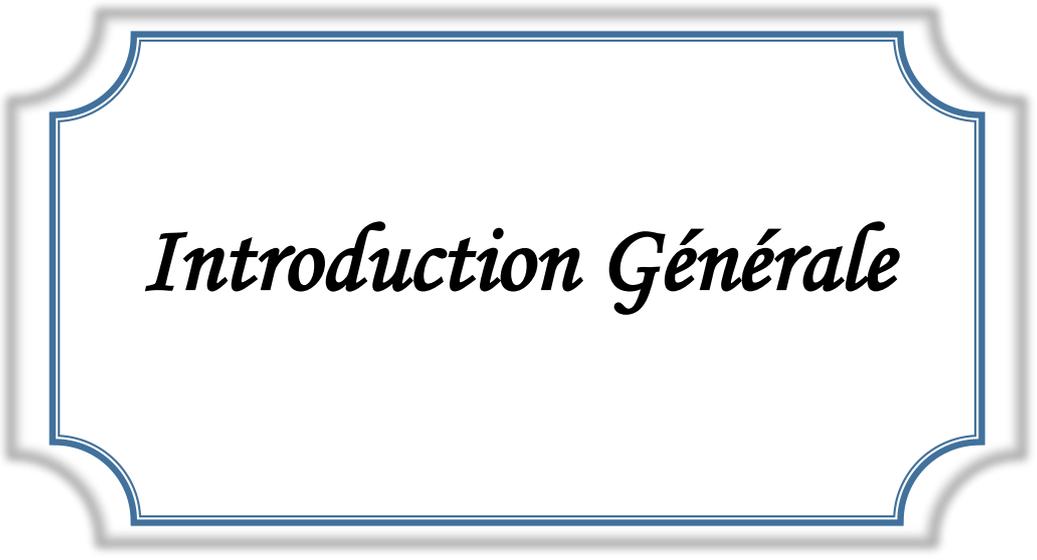
TD-DFT: Time Dependent Density Fonctional Theory

TMZ : Témazolomide

UV-Vis : Ultra-Violet-Visible

VWN : Vosko, Wilk and Nusair

VdW : Van der Waals

A decorative rectangular frame with rounded corners and a double-line border, containing the title text.

Introduction Générale

Introduction générale

La modélisation moléculaire est un terme général qui englobe différentes techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle permettant d'afficher, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés des molécules [1]. Elle est devenue une nouvelle technique de compréhension des phénomènes chimiques et un outil de travail à part entière dans le domaine de la chimie structurale, destinée aux chercheurs préoccupés par la structure et la réactivité des molécules.

Actuellement la chimie computationnelle couvre toutes les branches de la chimie, son but est l'obtention, par le calcul, de résultats appropriés aux problèmes rencontrés en chimie tels les propriétés thermodynamiques, les grandeurs géométriques, les fréquences de vibration, les constantes de couplage, les chemins réactionnels et d'autres grandeurs qui ne sont pas accessibles par l'expérience [2]. Ainsi, elle est devenue un outil incontournable d'étude des systèmes moléculaires, complétant l'approche expérimentale souvent limitée. Elle se base sur l'utilisation de l'outil informatique et l'application de différents modèles mathématiques implémentés dans différents logiciels de calcul, pour simuler et modéliser différents phénomènes dont celui de la complexation, pour des fins prédictives ou compréhensives.

La complexation moléculaire constitue la base de la vie. Ainsi les phénomènes tels que la catalyse enzymatique, la réplication des acides nucléiques, le stockage de l'information génétique, la réponse immunologique et le transport moléculaire induisent tous des mécanismes de complexation entre différentes molécules. Les complexes sont des associations intermoléculaires de molécules ou d'ions, de substrat et de ligand qui sont maintenus ensemble par des liaisons covalentes coordonnées assez fortes ou par des forces non covalentes relativement faibles telles que des liaisons hydrogènes, des forces de Van der Waals, des interactions électrostatiques, des forces dipolaires ou des interactions hydrophobes [3].

Les interactions supramoléculaires impliquant le système "hôte-invité" (host-guest) suscitent une applicabilité potentielle et effective dans divers domaines industriels et biomédicaux, et constituent une complémentarité d'ordre stéréoélectronique des sites de liaison dans les molécules réagissantes.

Les études fondamentales des interactions non covalentes trouvent leur intérêt dans un grand nombre d'applications incluant les phases stationnaires chromatographiques, le piégeage de contaminants dans les solutions, le développement de catalyseurs et de détecteurs chimiques, et la découverte de nouveaux principes actifs. Toutes ces applications nécessitent d'avoir à

disposition des récepteurs de faible poids moléculaire, ainsi que des oligomères et/ou polymères, ou même des matériaux solides qui interagissent *via* des processus de liaison hautement sélectifs avec une grande affinité. En réponse à cette demande, les chimistes ont conçu, synthétisé et évalué les propriétés de reconnaissance de nombreux récepteurs non naturels comme les cyclodextrines, les calixarènes, les éthers couronnes et les cryptophanes qui montrent une remarquable affinité et sélectivité[4].

Les cucurbiturils sont des molécules-cages synthétiques dont les applications ont commencé à être exploitées au début des années 2000. Leur intérêt croissant dans le domaine de l'encapsulation des substances actives attire de manière très saisissante l'attention des chercheurs.

Le Témzolomide (TMZ) est un agent alkylant de l'ADN, appartenant au groupe de médicaments appelés antinéoplasiques, qui luttent contre le cancer. Ce médicament est habituellement utilisé pour le traitement des tumeurs cérébrales primaires, notamment l'astrocytome anaplasique (AA) et le glioblastome multiforme (GBM), qui sont des types graves de cancers du cerveau [5-7]. Cependant, le principal problème rencontré avec le TMZ en tant que médicament est son instabilité dans des conditions neutres et basiques [8]. Une des stratégies possibles pour l'amélioration de la stabilité du médicament est sa complexation avec le Cucurbituril.

Dans un travail antérieur [9], La réaction de complexation du Témzolomide avec le cucurbit[7]uril (CB[7]) a été étudiée expérimentalement en solution par spectrophotométrie UV-Vis et RMN ¹H. Les résultats obtenus ont montré que la stabilité du médicament ainsi que ses performances en tant qu'anticancéreux se sont nettement améliorées.

La première partie du travail de cette thèse constitue une contribution à ce sujet ou on se propose d'étudier la réaction de complexation de Témzolomide avec le CB[7] par modélisation moléculaire, ceci afin de mieux cerner le processus de l'inclusion moléculaire (stœchiométries, modes d'inclusion.....), de fournir des informations complémentaires à celles expérimentales sur les géométries structurales et les propriétés électroniques, et de savoir également dans quelle mesure les résultats de la modélisation moléculaire moyennant les méthodes: NBO, QTAIM et NCI-RDG peuvent identifier, classer, quantifier et interpréter les interactions intermoléculaires non covalentes entre les deux partenaires. Ainsi que pour les résultats des analyses spectrales (TD-DFT, RMN ¹H), peuvent-ils corroborer ceux obtenus expérimentalement ?

Aussi parmi les complexes qui reposent sur des interactions non covalentes en plus des complexes "hôte-invité", on trouve les complexes de transfert de charge (CTC). Ces complexes provenant à l'origine des faibles interactions entre un donneur et un accepteur d'électrons dans les équilibres biologiques ou dans des interactions intramoléculaires dans certains composés. L'étude de ce type de complexe constitue un thème de recherche qui a attiré l'attention de nombreux chercheurs ces dernières décennies.

La complexation par transfert de charge revête une grande importance dans les réactions chimiques, y compris l'addition, la substitution, la condensation [10,11]. Elle est utilisée dans les systèmes biologiques notamment dans la catalyse enzymatique, les phénomènes mettant en jeu les liaisons médicaments- récepteur et dans les évaluations quantitatives des principes actifs dans les formulations pharmaceutiques ou sous forme pure [12-17].

C'est justement le cas pour le médicament antibiotique Métronidazole (MNZ) qui a été complexé avec plusieurs accepteurs en vue de la compréhension de la liaison médicament-récepteur [18].

La deuxième partie de notre travail s'inscrit donc, dans le cadre d'une contribution à une meilleure connaissance du complexe de transfert de charge formé entre le médicament Métronidazole en tant que donneur et le 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) comme accepteur. Ainsi par usage de la modélisation moléculaire et de la chimie quantique, on vise particulièrement dans cette étude à explorer et comprendre le processus de formation de ce complexe de transfert de charge dans différents milieux: le vide et le chloroforme et à clarifier la nature du transfert de charge via analyse des charges Mulliken, les orbitales moléculaires frontières, les descripteurs de réactivité globales ainsi que l'exploitation du Potentiel électrostatique moléculaire et des descripteurs de réactivité locale pour identifier les sites électrophiles et nucléophiles. Aussi, l'analyse au niveau moléculaire des interactions mises en jeu entre les différents partenaires impliqués dans la formation du complexe, selon différentes approches : QTAIM, NCI-RDG et IGM est un important objectif de l'étude. Nous visons également à comparer nos résultats théoriques obtenus à partir des analyses spectrales (UV-Vis et IR) avec ceux obtenus expérimentalement [18].

Ainsi, ce manuscrit est divisé en deux grandes parties :

La première partie comprend l'étude bibliographique et comporte trois chapitres :

Le premier chapitre constitue un aperçu bibliographique sur les complexes hôte-invité. Il expose des généralités sur les cucurbiturils, des généralités sur le Témazolomide, une

description du mécanisme de l'inclusion des molécules invitées dans la cavité macromoléculaire, et une discussion sur la nature des forces d'interaction mises en jeu lors des interactions non covalentes et enfin les différentes méthodes de détection de ces complexes.

Le deuxième chapitre comporte des généralités sur les complexes de transfert de charge, leur base théorique et une présentation sommaire principalement du mécanisme de leur formation, leurs applications et les méthodes de détection. Ainsi que la nature des principaux accepteurs utilisés. Un bref rappel bibliographique sur la molécule donneur Métronidazole a été porté à la fin du chapitre.

Le troisième chapitre est consacré pour l'essentiel, à de brefs rappels des différents concepts et outils théoriques que nous avons utilisé au cours de notre travail. Dans la première partie de ce chapitre nous abordons les fondements théoriques de la chimie quantique ; l'équation de Schrödinger et leurs solutions approximatives. Ensuite, nous présenterons les méthodes de calculs utilisés lors de ce travail ; les méthodes de la fonctionnelle de la densité (DFT). Dans une troisième partie, nous parlerons des outils méthodologiques utilisés pour analyser les fonctions d'onde issues de nos calculs.

La deuxième partie de la thèse représentée par le contenu du chapitre IV et chapitre V est réservée principalement aux résultats et discussion.

Le quatrième chapitre présente les différents résultats obtenus pour l'étude des complexes d'inclusion ainsi que leur discussion.

Le cinquième chapitre détaille les différents résultats obtenus pour l'étude des complexes de transfert de charge ainsi que leur discussion.

On achève le travail par une conclusion générale, des perspectives intéressantes qu'ouvre cette étude ainsi qu'une annexe qui comportera l'article publié sur une partie des résultats.

Références bibliographiques

- [1] Jiang, P., Sun, H. W., Shen, R. X., Shi, J., & Lai, C. M. (2000). *J. Mol. Struct. Theochem*, 528(1-3), 211-217.
- [2] Mc Quarrie, D. A., & Simon, J. D. (2000). *Chimie Physique Approche Moléculaire*, Dunod, Paris.
- [3] Charbonnier, F. (1999). *Synthèses, études structurales et propriétés de complexation d'Ureido-oligosaccharides supramoléculaires*, thèse de doctorat, Université Henri Poincaré-Nancy 1.
- [4] Lewin, V. (2011). *Synthèse et étude de nouveaux cucurbiturils pour l'encapsulation de gaz*, thèse de doctorat, Université Paris Sud-Paris XI.
- [5] Newlands, E. S., Stevens, M. F. G., Wedge, S. R., Wheelhouse, R. T., & Brock, C. (1997). *Cancer Treat. Rev*, 23(1), 35-61.
- [6] Hvizdos, K. M., & Goa, K. L. (1999). *CNS drugs*, 12(3), 237-243.
- [7] Stupp, R., Mason, W. P., Van Den Bent, M. J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J., & Mirimanoff, R. O. (2005). *N. Engl. J. Med*, 352(10), 987-996.
- [8] Andrasi, M., Bustos, R., Gaspar, A., Gomez, F. A., & Klekner, A. (2010). *J. Chromatogr. B*, 878(21), 1801-1808.
- [9] Appel, E. A., Rowland, M. J., Loh, X. J., Heywood, R. M., Watts, C., & Scherman, O. A. (2012). *Chem. Commun*, 48(79), 9843-9845.
- [10] Roy, T., Dutta, K., Nayek, M., Mukherjee, A., Banerjee, M. Seal, B. (1999). *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, (10), 2219-2223.
- [11] Fla, F.P., Palou, J., Valero, R., Hall, C.D., & Speers, P. (1991). *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (12), 1925-1932.
- [12] Shehab, O. R., AlRabiah, H., Abdel-Aziz, H. A., & Mostafa, G. A. (2018). *J. Mol. Liq*, 257, 42-51.
- [13] Belal, T. S., El-Kafrawy, D. S., Mahrous, M. S., Abdel-Khalek, M. M., & Abo-Gharam, A. H. (2016). *Spectrochim. Acta Part A. Mol. Biomol. Spectrosc*, 155, 47-53.
- [14] Kavitha, R., Nirmala, S., Nithyabalaji, R., & Sribalan, R. (2020). *J. Mol. Struct*, 1204, 127508.
- [15] Mohamed, M. E., Frag, E. Y., Hathoot, A. A., & Shalaby, E. A. (2018). *Spectrochim. Acta Part A. Mol. Biomol. Spectrosc*, 189, 357-365.
- [16] Adegoke, O. A., Babalola, C. P., Kotila, O. A., & Obuebhor, O. (2017). *Arab. J. Chem*, 10, S3848-S3860.
- [17] Gouda, A. A., & Kasseem, M. (2016). *Arab. J. Chem*, 9, S1712-S1720.
- [18] Refat, M. S., Saad, H. A., & Adam, A. M. A. (2015). *Spectrochim. Acta Part A. Mol. Biomol. Spectrosc*, 141, 202-210.



Partie 1
Synthèse bibliographique

Chapitre I

Généralités sur les complexes hôte -invité

I.1 La chimie Supramoléculaire

Au-delà de la vision moléculaire, où les atomes se combinent pour former des structures déjà complexes, il existe un autre domaine d'association qui implique cette fois des molécules pour donner des assemblages aux multiples applications. Ce champ d'études, appelé chimie supramoléculaire, implique des liaisons dites faibles (forces électrostatiques, liaisons hydrogène, forces de Van der Waals) entre les molécules, contrairement aux atomes qui, eux, font intervenir des liaisons de covalence (liaisons fortes) par mise en commun d'électrons [1].

Une définition bien adaptée à cette discipline a ainsi été donnée par Jean-Marie Lehn : la chimie supramoléculaire est alors définie comme « *la chimie des assemblages de molécules et des liaisons intermoléculaires* » ou « *la chimie au-delà de la molécule individuelle* » [2].

Elle s'est développée dans les années 1970 grâce aux travaux du Français Jean-Marie Lehn. Ceux-ci faisaient suite à la synthèse par l'Américain Charles John Pedersen (1967) des éthers couronnes – premières structures cages fabriquées par l'homme et adaptées pour accueillir des cations – puis de celle des sphérands – structures un peu plus élaborées – mis au point par Donald James Cram. Les structures obtenues par Lehn sont des couronnes à trois dimensions, tétraédriques, extrêmement sophistiquées : les cryptands. Ces trois chimistes ont reçu pour leurs travaux le prix Nobel de chimie en 1987.

La chimie supramoléculaire est devenue un domaine scientifique majeur. Il est situé à une intersection multidisciplinaire entre la chimie, la physique, la biologie et la nanotechnologie, offrant des applications passionnantes [3].

Cependant, les concepts représentatifs issus de la chimie supramoléculaire comprenaient l'auto-assemblage, le repliement, la reconnaissance moléculaire ou ionique, la chimie hôte-invité, les systèmes moléculaires mécaniquement imbriqués, les machines moléculaires et les dispositifs topologiques. De plus, une grande partie des interactions gouvernant cette chimie peut être regroupées en deux grandes familles qui sont : les interactions de types hôte-invité et les interactions récepteur-substrat [4-5].

I.1.1 Chimie hôte-invité

Un domaine de la chimie supramoléculaire qui a connu un développement plus spectaculaire est la chimie hôte-invité qui implique un événement de liaison entre une grande molécule, appelée l'hôte, et une plus petite molécule, appelée l'invité [6]. De nombreux hôtes sont une forme de cavitand, ce qui signifie que leur structure moléculaire contient une grande

cavité, comme une poche ou un trou. Cette cavité permet à l'hôte d'encapsuler et de lier de manière non covalente un invité. La taille et la complexité des invitées peuvent varier, allant de petits ions métalliques chargés à des composés organiques complexes, tels que des molécules de médicaments [7]. Ainsi, Les assemblages supramoléculaires formés sont définis comme « des complexes composés d'au minimum deux molécules ou ions s'arrangeant mutuellement dans une unique structure stabilisée par des forces intermoléculaires » d'après Donald Cram [8].

Plusieurs paramètres influencent la nature de ces systèmes : leur complémentarité stérique et interactionnelle (forme et taille) des composants, les grandes surfaces de contact, la multiplication des sites d'interaction et la nature et la force des interactions.

La conception et la construction d'hôtes capables d'accueillir sélectivement et fermement des molécules invitées nécessitent un contrôle précis des caractéristiques géométriques et interactionnelles. Historiquement, la correspondance en taille et en forme entre les sites de liaison de l'hôte et de l'invité, qui peut être illustrée par le principe « clé – serrure », a été introduite par H.E. Fisher il y a plus d'un siècle. Cependant, l'hôte et l'invité peuvent également être considérés comme des systèmes flexibles qui peuvent modifier leur forme au cours du processus de reconnaissance. Cette vision récente de la reconnaissance moléculaire, désignée comme le concept « d'ajustement induit », a été introduite plus tard par D. Koshland en 1958 [9].

En chimie supramoléculaire, on rencontre plusieurs types de molécules naturelles et synthétiques présentant les propriétés de « pièges moléculaires » et qui peuvent interagir pour former des complexes Hôte-invité, comme par exemple ; les zéolithes, les clathrates, les éthers couronnes, les cryptands, les cyclophanes, les porphyrines, les calixarènes, les Cyclodextrines, les cucurbiturils, les pillararenes....ext .

Ces molécules hôtes ont été conçues pour accueillir une grande variété d'invités cationiques, neutres et anioniques. Bien qu'un large éventail de ces hôtes ait été caractérisé, le travail qui suit se concentrera principalement sur le Cucurbituril, une molécule hôte macrocyclique qui forme des complexes avec des invités cationiques et neutres.

Afin de comprendre les caractéristiques uniques de ce dernier, ses propriétés doivent être comparées à celles d'autres molécules hôtes capables de complexer des invités cationiques ou neutres comme les éthers couronnes, les cryptands, les calixarènes et les cyclodextrines qui

seront décrites dans ce qui suit . En plus de la molécule invitée qui fait l'objet de notre étude : le Témzolomide.

I.1.1.1 Les éthers couronnes

Les éthers couronnes (Fig. I.1) également appelés "corands" sont des oligomères cycliques d'oxyde d'éthylène synthétiques obtenus par répétition de l'unité éthylèneoxy (-CH₂CH₂O-) qui se répète deux fois dans le dioxane. Ils ont été découverts pour la première fois par Charles Pedersen en 1967, qui a reçu le prix Nobel de chimie en 1987 [10].

Après sa découverte initiale, Pedersen a synthétisé toute une famille de complexes de type éther couronne de tailles et de rigidités différentes et, en raison de la longueur de leurs noms IUPAC, a même proposé une nomenclature spécifique pour décrire les éthers couronnes. Son système consiste à placer le nombre total d'atomes impliqué dans le macrocycle ("chaînon") en premier, suivi de mot "crown" et se terminant par le nombre total d'oxygènes dans le cycle. "Crown" peut ensuite être réduit à la lettre "C". Cette description a été par la suite adaptée aux analogues comportant des atomes de soufre (thiacrown) et d'azote (azacrown) [11].

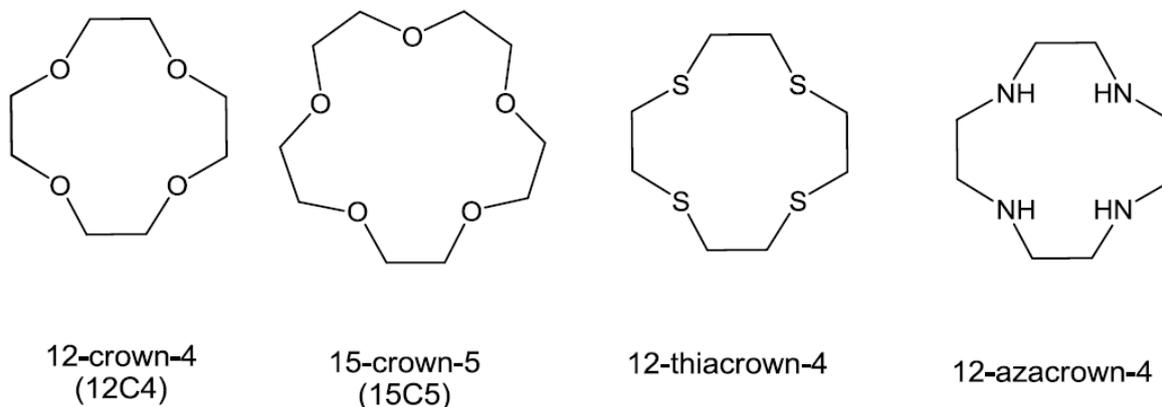


Figure I. 1: Exemples d'éthers couronnes et d'analogues [11].

Les éthers couronnes sont constitués d'un anneau contenant plusieurs groupes éther et ils peuvent fixer certains cations à l'intérieur du macrocycle et former des complexes alors que l'extérieur de la couronne est hydrophobe ; le résultat est que le cation devient soluble dans les solvants non polaires. Ces hôtes sont capables d'utiliser leurs oxygènes pour former des interactions ion-dipôle avec des cations de métaux alcalins, et plus la correspondance de taille entre le diamètre du cation et le diamètre de la cavité est étroite, plus le complexe qui se formera entre eux sera fort [7]. Parmi eux, le 15- couronne -5, le 18- couronne -6 et le 12-couronne-4 sont très connues pour leur grande affinité à lier l'ion sodium, potassium et lithium

respectivement. De plus, le 18-couronne-6 est beaucoup plus sélectif pour le potassium par rapport aux autres métaux alcalins que le composé dibenzo correspondant. La figure (I.2.c) présente un modèle 3D de la structure du complexe 18-couronne-6 avec l'ion potassium, montrant comment l'ion potassium s'insère au centre du cycle, les six atomes d'oxygène agissant tous comme des donneurs en raison de leurs dipôles négatifs.

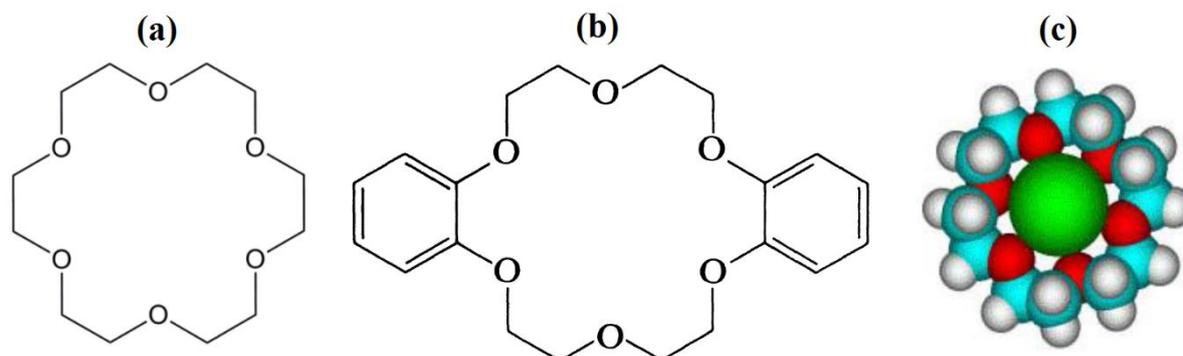


Figure I. 2: Structure d'éthers couronnes : a) 18-couronne-6, b) dibenzo18-couronne-6 et c) Modèle de remplissage d'espace de complexe 18-couronne-6 / K^+ . Les atomes de carbone sont représentés en bleu clair, l'hydrogène en blanc, l'oxygène en rouge et le potassium en vert [12].

Outre les métaux alcalins, il a été démontré que de nombreuses autres espèces forment des complexes avec les éthers couronnes. Les alcalino-terreux et d'autres métaux divalents peuvent être liés encore plus fortement. Par exemple, le dicyclohexyl-18-couronne-6 n'a presque aucune affinité pour Ca^{2+} mais lie Hg^{2+} , Sr^{2+} et Ba^{2+} beaucoup plus fortement que K^+ et a une affinité très élevée pour Pb^{2+} - presque mille fois plus élevée que pour K^+ . Le composé dibenzo correspondant s'est également révélé capable de fixer le baryum et le strontium, ainsi que l'argent [13]. Les lanthanides ont également été étudiés ; le 18-couronne-6, par exemple, forme de forts complexes avec La^{3+} et Ce^{3+} , les constantes de liaison diminuant ensuite jusqu'à 100 fois lorsque l'on se déplace dans la série des lanthanides jusqu'à Gd^{3+} . Ensuite, il y a un arrêt brutal de la liaison pour tout autre membre de la série des lanthanides [14].

Les éthers couronnes peuvent également lier des cations organiques. Par exemple, le 18-couronne-6 peut lier l'ion ammonium (NH_4^+) tandis que la molécule plus grande de 27-couronne-9 forme un complexe 1:1 avec l'ion guanidinium $C(NH_2)_3^+$ [15]. Des molécules neutres peuvent également être complexées, comme l'hydroquinone [16] qui peut être cristallisée sous forme d'un complexe 1:1 avec la 18-couronne-6.

I.1.1.2 Les cryptands

Les cryptands représentent une famille de ligands synthétiques bi-cycliques ou polycycliques liant une grande variété de cations. Ils ont été synthétisés pour la première fois par Jean-Marie Lehn [17] en 1969. La racine du mot "crypt" vient du latin crypta qui vient du grec kruptos qui signifie "caché ou se cacher". Le cation lié est caché du solvant qui le stabilisait auparavant. De plus, Le nom de cryptand a été attribué à cette famille d'hôtes car, à l'instar d'une crypte, ils "enferment" les cations dans une structure en forme de cage. Alors que, le complexe formé d'un invité avec un cryptand porte le nom cryptate.

Comme Pedersen l'a fait pour les éthers couronnes, Lehn a développé un système de nomenclature abrégée pour les cryptands afin de simplifier la nomenclature compliquée de l'IUPAC. Il partait du principe que les hétéroatomes étaient séparés par deux atomes de carbone et que les trois chaînes éthylèneoxy étaient ancrées aux têtes de pont par de l'azote. Le nombre d'hétéroatomes, n, dans chaque pont sont séparés par des points et placés entre crochets, [n.n.n]. Cette désignation est utilisée comme préfixe et est ensuite suivie du mot "cryptand". L'un des cryptands les plus utilisés est le 1,10-diaza-4,7,13,16,21,24-hexaoxabicyclo [8.8.8] hexacosane, également appelé [2.2.2] cryptand (figure I.3.d).

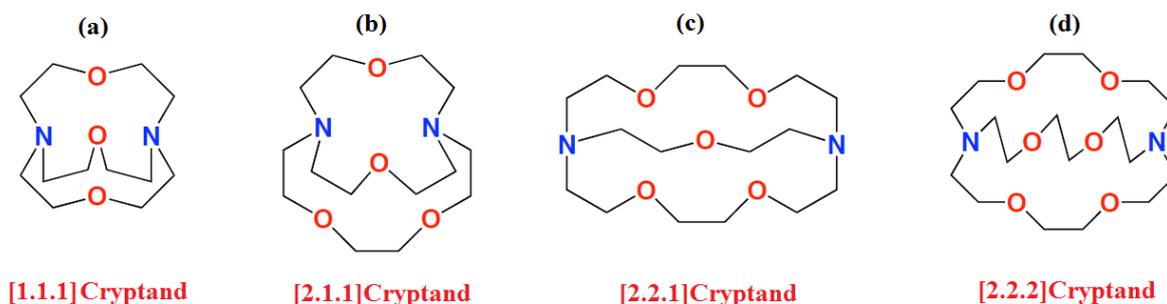


Figure I. 3: Exemples des cryptands.

Les éthers couronnes et les cryptands présentent en grande partie la même chimie des groupes fonctionnels que les molécules simples contenant des éthers ou des amines. La réactivité remarquable de ces espèces macro-polycycliques provient principalement non pas de la composition des groupes fonctionnels mais de leur disposition tridimensionnelle. La propriété importante de la forte complexation des cations est déterminée par la topologie de la cavité définie par les groupes éther et amine dans la superstructure moléculaire.

Les cryptands se lient aux invités de la même manière que les éthers couronnes, par des interactions ion-dipôle entre leurs oxygènes et les invités cationiques. En plus, les structures tridimensionnelles plus rigides des cryptands confèrent une sélectivité et une spécificité plus

élevées que les éthers couronnes de taille similaire [6,7]. Cela est probablement dû au fait que les cryptands ont une taille de "trou" plus définie que les éthers couronnes plus flexibles, ce qui signifie qu'ils ne peuvent pas se contracter ou se dilater pour accueillir des ions de la mauvaise taille. De plus, les cryptands tridimensionnels sont déjà plus pré-organisés dans une conformation de liaison et il y a donc moins de réarrangement du macrocycle lorsqu'il passe d'un état non complexé à un état complexé [18].

Comme pour les éthers couronnes, il est démontré que les cryptands complexent les métaux alcalins [19]. Cependant, les coefficients de liaison sont beaucoup plus élevés. La constante de liaison du [2.2.2] cryptand pour le potassium est environ 10^4 fois supérieure à celle du 18-couronne-6. Des sélectivités beaucoup plus élevées sont également observées et, par exemple, dans l'eau, le [2.1.1] cryptand a une constante de liaison pour le lithium plus de 100 fois supérieure à celle du sodium. Des sélectivités similaires sont observées pour le [2.2.1] cryptand qui a une préférence élevée pour le sodium (constante de liaison environ 30 fois supérieure à celle du potassium) et le [2.2.2] cryptand qui préfère le potassium (constante de liaison environ 30 fois supérieure à celle du sodium). Alors que, les cryptands les plus grands et plus flexibles comme [3.2.2] cryptand, [3.3.2] cryptand et [3.3.3] cryptand ont une grande sélectivité pour K^+ par rapport à Na^+ mais présentent une faible différenciation entre K^+ , Rb^+ et Cs^+ .

En outre, des résultats similaires ont été obtenus pour les complexes avec des métaux alcalino-terreux avec des constantes de liaison encore plus élevées. Une augmentation du coefficient de liaison d'environ 10^5 a été observée pour le baryum-[2.2.2] cryptand par rapport à un éther couronne similaire [19]. Les cations alcalino-terreux sont complexés par des cryptands de taille appropriée encore plus fortement que les cations alcalins. Le grand nombre de paires d'électrons impliquées dans la liaison entraîne une interaction électrostatique forte et favorable avec le cation divalent. Ainsi, la constante de stabilité pour la complexation du Ba^{2+} par le [2.2.2] cryptand est 10^4 fois supérieure à celle du K^+ . D'autre part, une forte sélectivité a été observée avec le [2.1.1] cryptand pour Ca/Mg alors que le [2.2.2] cryptand a une forte sélectivité pour Sr/Ca et Ba/Ca (les rapports des constantes de liaison sont respectivement de 4000 et 10^5).

Bien que les cryptands forment des complexes plus forts avec les cations métalliques que les éthers couronnes, cette série d'hôtes présente un certain nombre de limites. L'une de ces limites est la taille maximale des cryptands. Le résultat de cette limitation est que les cryptands ne peuvent se lier qu'à des cations métalliques et à de très petits cations organiques [7]. En

outre, comme la principale force motrice de la liaison des cryptands est une interaction électrostatique ion-dipôle, cet hôte se liera presque exclusivement aux cations et aux molécules polaires avec de forts dipôles [6,7].

I.1.1.3 Les Calixarènes

Les calixarènes sont des oligomères cycliques constituent de n unités phénoliques para-substituées reliées par un pont méthylénique (CH_2). Ces macrocycles sont synthétiques formés par la réaction de condensation catalysée par une base entre les groupes *p*-tert-butylphénol et le formaldéhyde. Les hôtes macrocycliques qui sont formés par cette réaction sont très flexibles et facilement modifiables. En fonction des conditions de réaction, il est possible de synthétiser des calixarènes comportant 4 à 20 unités phénoliques [20], mais les composés contenant 4, 6 ou 8 cycles phénoliques au sein du macrocycle sont les plus faciles à synthétiser et les plus étudiés.

Sur le plan structurel, les calixarènes présentent une ouverture étroite portant les groupements hydroxyles nommée bord inférieur et une ouverture plus large c'est le bord supérieur portant le substituant para du cycle phénolique [21]. Des liaisons hydrogènes sont générées par les protons des groupements OH situés en ortho, les OH sont attirés entre eux créant ainsi un rapprochement et une inclinaison des phénols lui donnant la forme la plus stable d'un cône. Une cavité interne hydrophobe est ainsi formée avec des dimensions variées qui dépend du nombre d'unités phénoliques incorporées.

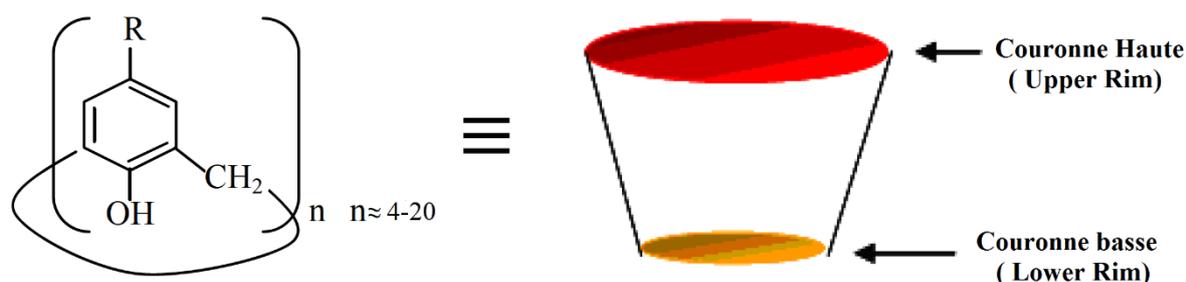


Figure I. 4: Structure moléculaire du calix[n]arène [22].

C. David Gutsche, le premier personne qui a pu isoler et purifier ces molécules a inventé le mot calixarène, en comparant la molécule à un calice ou vase ("calix" de la Grèce antique), et de leur caractère aromatique, les arènes. Ainsi, Gutsche a été le premier à étudier les propriétés hôte-invité des calixarènes en 1972, mais il l'a fait en s'appuyant sur des recherches antérieures du siècle précédent. De même, il a introduit un système de notation spécial pour ces

hôtes afin de différencier les différents homologues [23]. Ce système consiste à se référer aux "calix[n]arènes", où n désigne le nombre de sous-unités phénoliques présentes dans le cycle. Malgré des calix[n]arènes où $n = 4, 5, 6, 7$ et 8 ont été identifiés, le calix[4]arène, le calix[6]arène et le calix[8]arène sont les homologues les plus fréquemment étudiés.

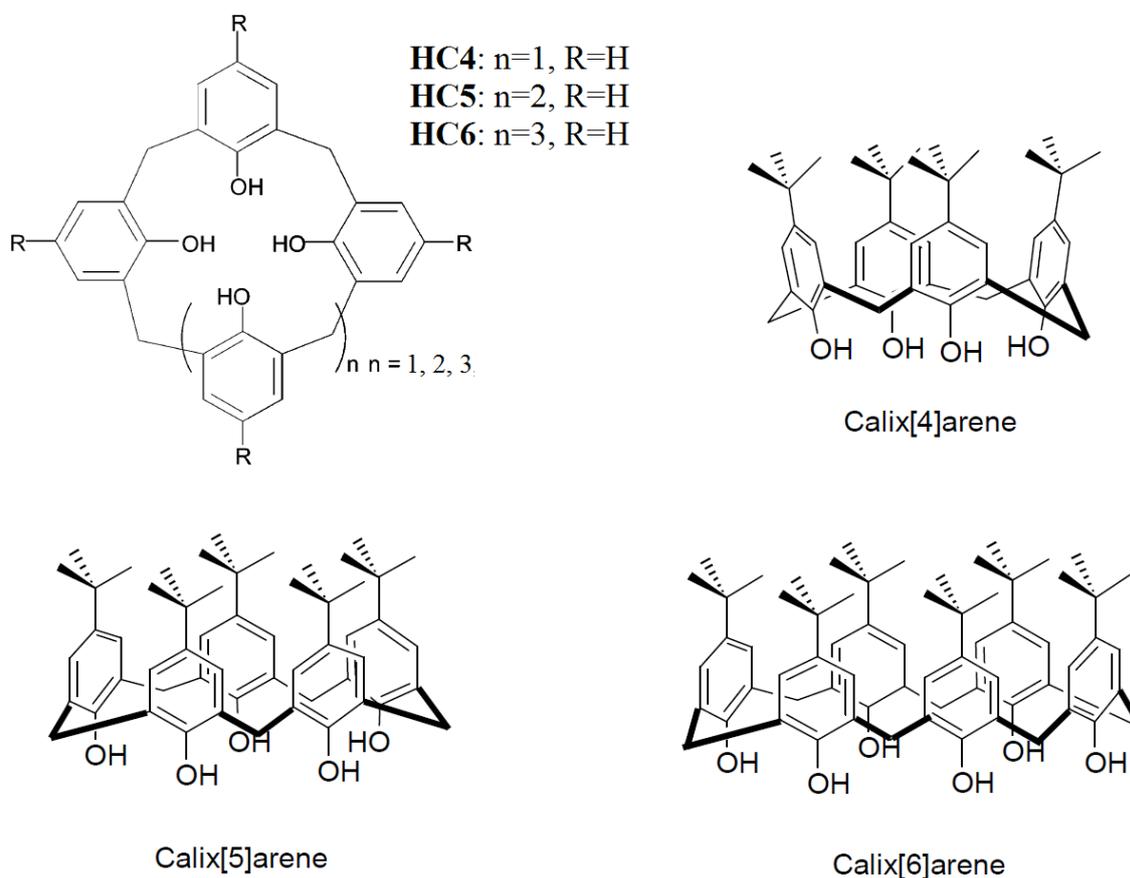


Figure I. 5: Différents types de calix[n]arènes [22].

Les calixarènes constituent une famille importante et puissante de molécules hôtes en raison de leur haut degré de variabilité en termes de taille, de configuration et de groupe fonctionnel de liaison [7]. Il a été démontré qu'ils forment des complexes avec des ions métalliques, des solvants courants et une large gamme de composés organiques neutres, cationiques ainsi qu'anioniques ; ils sont parfois appelés « paniers moléculaires » à cause de cette capacité diverse.

Comme pour les éthers couronnes, de nombreuses recherches ont été menées sur la liaison des ions métalliques par les calixarènes. De nombreux calixarènes ont montré qu'ils fixaient sélectivement les ions métalliques en solution et à l'état solide. Il a également été démontré que dans les conformations 1,3-alternative et la conformation partielle en cône, le calix [4] arène se lie sélectivement aux ions K^+ , tandis que dans sa conformation conique, il se

lie de préférence aux ions Na^+ [24]. En plus, L'extraction des métaux alcalins avec une large gamme de calixarènes de tailles et de substituants différents a été tentée, le tétramère montrant une bonne affinité pour le sodium et l'hexamère avec le rubidium et le césium et les calixarènes plus grands montrant une très faible liaison. Les cétones ont généralement montré une liaison plus forte que les esters et la variation du groupe ester a également affecté les capacités de liaison [25].

En plus des métaux alcalins, ces hôtes forment également des complexes avec les alcalino-terreux [26]. Les plus grands alcalino-terreux sont plus fortement liés, le strontium étant par exemple favorisé par le calix-6-arène. Les autres métaux divalents efficacement encapsulés comprennent le fer, le nickel, le cuivre, le zinc et le plomb [27]. Les amides agissent également comme des hôtes efficaces pour les métaux trivalents tels que le lanthane qui est fortement lié par les tétraamides de calixarène synthétisés dans la conformation conique partielle [28].

Cependant, avec une substitution appropriée, des calixarènes convenant comme récepteurs pour divers anions ont été développés. En outre, Il a été démontré que les calixarènes substitués par des groupes sulfonamide sur le bord supérieur complexent une variété d'anions comme ; sulfate d'hydrogène, chlorure et nitrate [29]. Les calix-6-arènes contenant trois groupes urée ou thio-urée sur le bord supérieur ont montré qu'ils fixaient sélectivement le bromure ainsi le chlorure et avaient une affinité encore plus forte pour les anions tricarboxylate [30]. D'autres travaux ont utilisé des calix-4-arènes substitués par des amides et des urées, qui pouvaient simultanément stabiliser l'anion et le cation, tout en montrant une forte affinité pour les carboxylates de sodium [31].

D'autre part, Il a été démontré que des molécules neutres plus grandes ont été encapsulées par les calixarènes. Ces derniers peuvent être utilisés pour solubiliser des invités organiques dans l'eau [32]. Par exemple : les calix-5 et 6-arènes pouvaient solubiliser des espèces plus grandes comme le naphthalène et l'anthracène, les calixarènes avec sept unités ou plus pouvaient solubiliser le pyrène et le pérylène. Il a également été démontré que le fullerène C_{60} se complexait fortement avec le t-butylcalix-8-arène pour donner un complexe soluble, ce qui peut être utilisé comme méthode de séparation du C_{60} et du C_{70} [33].

D'autres exemples de composés invités comprennent les solvants comme l'acétone [34] qui peut former un complexe 1:1 ou 3:1 avec le calix-4-arène et l'anisole [35] qui forme un complexe où l'anisole se trouve à l'intérieur de la cavité entre deux molécules de calixarène.

Différentes tailles de calixarène et différents substituants ont été examinés, comme le tétra carbonate et le tétra acétate de t-butylcalix-4-arène qui forment des complexes 1:1 avec l'acétonitrile et l'acide acétique respectivement [36,37].

I.1.1.4 Les Cyclodextrines

Les cyclodextrines (CD) sont des molécules cages d'origine naturelle obtenues à partir de l'action enzymatique de «la cyclodextrine glucosyltransférase» (CGTase) d'origine bactérienne sur l'amidon. Ce sont des oligosaccharides cycliques non-réducteurs, de formules brute $(C_6H_{10}O_5)_n$, constitués généralement de 6 à 12 motifs de glucose de conformation chaise 4C_1 reliés entre eux par des liaisons α -1,4. Les trois membres les plus rencontrées des CD sont l'hexamère (α -cyclodextrine), l'heptamère (β -cyclodextrine) et l'octamère (γ -cyclodextrine), qui sont constitués respectivement de 6, 7 et 8 unités D-glucopyranosiques [38].

Il existe aussi des cyclodextrines plus grandes (appelées géantes) qui peuvent contenir jusqu'à 14 unités glucopyranosiques.

Les cyclodextrines ont été découvertes à la fin du XIX^{ème} siècle par Villiers [39] en 1891 qui a inventé le nom de «cellulosine» pour ces matériaux. Ainsi, Caractérisées et étudiées par Schardinger [40] dans les années 1900-1910, elles sont souvent nommées « dextrines de Schardinger ».

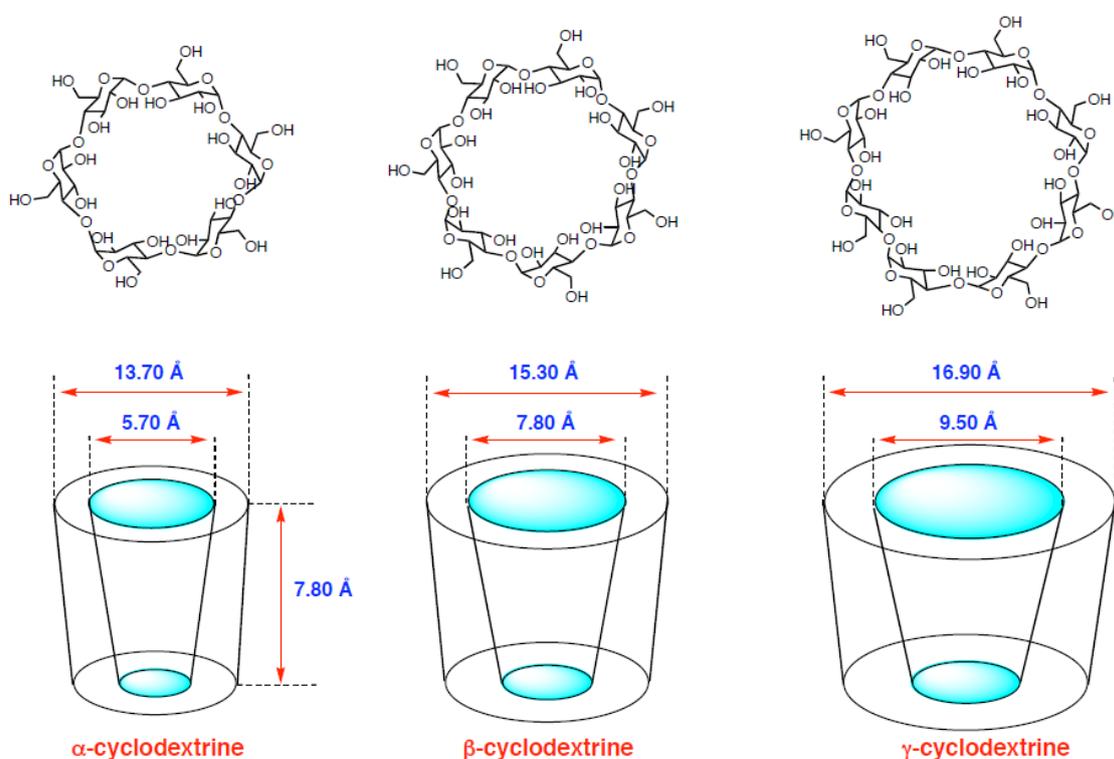


Figure I. 6: Structure des trois principales CDs.

Les cyclodextrines ont attiré l'attention des chercheurs grâce à leurs propriétés spécifiques qui sont principalement dues à leurs structures uniques. Ces molécules se présentent sous forme tronconique délimitant une cavité en leurs centres dont les dimensions varient selon le nombre des unités glucopyranosiques. En plus, ils présentent une ouverture étroite portant les groupements hydroxyles primaires (OH-6) nommée face primaire et une ouverture plus large c'est la face secondaire portant les hydroxyles secondaires (OH-2, OH-3). La présence de ces groupements hydroxyles sur les deux bords de la couronne confère à la partie extérieure de la CD un caractère hydrophile. Tandis que l'intérieur de la cavité semble être relativement hydrophobe, constitué principalement d'atomes d'hydrogène (provenant des carbones en C3 et C5) et des ponts oxygène glycosidiques. Les doublets non-liants des atomes d'oxygènes formant les liaisons glycosidiques sont dirigés vers l'intérieur de la cavité. De ce fait, la cavité possède une densité électronique élevée et un caractère de base de Lewis.

En outre, Les hydrogènes (H1, H2 et H4) sont dirigés vers l'extérieur de la cavité, alors que celles orientés vers l'intérieur (H3 et H5) sont les seuls pouvant interagir avec un substrat inclus dans la cavité. Cette dernière présente un environnement carboné apolaire capable d'accueillir des molécules peu hydrosolubles, tandis que les extrémités et l'extérieur du tore tapissés avec de nombreux groupement hydroxyles, favorisent la solubilisation des cyclodextrines en milieu aqueux [41]. D'autre part, La forme cyclique de ces molécules est en effet stabilisée par un enchaînement de liaisons hydrogène intramoléculaires entre les groupements hydroxyles OH(2) et OH(3) des unités glucose adjacentes.

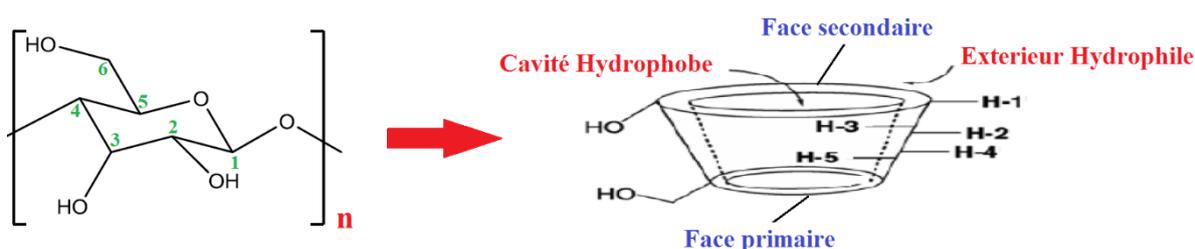


Figure I. 7: Structure tridimensionnelle de la cyclodextrine.

Grâce à la cavité apolaire des cyclodextrines qui est occupée par des molécules d'eau, énergétiquement défavorable (association polaire-apolaire). Ces molécules sont capables de former des complexes d'inclusion en milieu aqueux avec une grande variété de molécules-invités moins polaires que l'eau. On pense que ce large éventail d'invités possibles est dû en partie au fait que les cyclodextrines ne sont pas nécessairement des cônes rigides, mais

possèdent au contraire un certain degré de flexibilité qui leur permet d'adapter leur forme pour accueillir un invité. Ainsi, la formation de complexe supposant une bonne adéquation entre la taille de molécule invités et celle de la cyclodextrine [42].

Parmi les trois principaux homologues de la cyclodextrine, l' α -CD se complexera typiquement avec des chaînes latérales aliphatiques, le β -CD se complexera avec des molécules aromatiques et le γ -CD se complexera avec des invités neutres plus grands, tels que les stéroïdes. En plus de cette large série d'invités, les bords hydroxylés des cyclodextrines peuvent également être modifiés par des aminations, des estérifications ou des étherifications. Ces modifications permettent aux cyclodextrines de mieux s'adapter à une gamme plus large d'invités non polaires, polaires et ioniques [43].

Il existe de nombreuses raisons pour lesquelles divers groupes ont étudié la formation de complexes avec les cyclodextrines. La complexation peut être un moyen d'amener un composé peu soluble dans l'eau à se dissoudre dans un environnement aqueux. Un autre effet courant de la liaison de la cyclodextrine implique une modification de la réactivité et les propriétés spectrales de l'invité, par exemple en réduisant l'extinction de la fluorescence et en augmentant la durée de vie. Ce changement se traduit souvent par une meilleure stabilité des invités, ce qui rend les cyclodextrines idéales pour le stockage de produits chimiques à long terme, l'administration de médicaments et la conservation des aliments. L'incorporation de cyclodextrine peut également modifier les propriétés chimiques ou protéger l'invité contre des réactions indésirables. Les complexes solides peuvent également conférer des propriétés améliorées par exemple ; la volatilité de l'invité peut être considérablement réduite, ou bien la libération de l'invité peut se produire lors de l'utilisation d'un stimulus souhaité tel que le chauffage [42].

I.2 Les Cucurbit[n]urils

Les cucurbiturils (CB n ou CB[n]) sont une famille de composés macrocycliques synthétiques comprenant un nombre n ($n = 5-8, 10, 14$) d'unités glycoluril ($C_4 H_2 N_2 O_4$) pontées par $2n$ groupes méthylène (-CH $_2$ -). Ces molécules en forme de couronne tiennent leur nom de leur ressemblance structurelle avec la citrouille, fruit de la famille des cucurbitacées. Ainsi, leur synthèse est en fait fondée sur la réaction de condensation du glycoluril 1 et du formaldéhyde en conditions acides (Figure I.8).

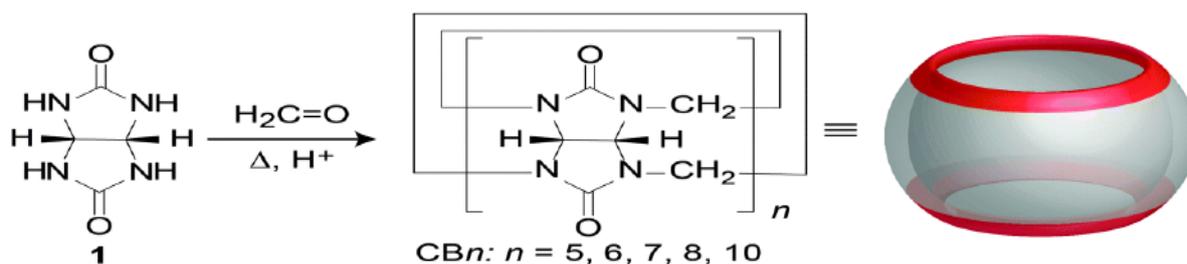


Figure I. 8: Synthèse d'homologues $\text{CB}[n]$ par condensation de glycoluril 1 et du formaldéhyde dans des conditions acide [44].

I.2.1 Bref historique des cucurbiturils

La première découverte de ces molécules remonte à plus de 100 ans. En effet, L'histoire du Cucurbituril a débuté en 1905. Un "composé blanc, amorphe, qui est faiblement soluble dans les acides et les bases dilués, et qui absorbe de grandes quantités d'eau sans perdre son caractère poudreux et poussiéreux" avec une formule déterminée comme étant $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_{12}\text{O}_6$ a été obtenue par Behrend et ses collaborateurs qui ont traité le glycoluril et le formaldéhyde dans des conditions fortement acides [45].

Néanmoins, ils n'ont été identifiés comme des molécules macrocycliques qu'en 1981 par Mock et ses collaborateurs qui, reprenant les études de Behrend, ont réussi à cristalliser un macrocycle hydraté complexé avec du sulfate de calcium, ce qui a conduit à la structure exacte qui consiste en six unités glycoluril et douze ponts méthylène, interagissant avec les cations de calcium via ses deux portails carbonylés [46]. Cette structure est connue sous le nom de cucurbit[6]uril. Dans la même étude, ils ont également découvert que $\text{CB}[6]$ est capable de lier des cations alkylammonium et des invités amphiphiles avec des charges positives, avec des affinités élevées.

En 2000, Kimoon Kim et ses collègues ont isolé et caractérisé trois autres homologues ; $\text{CB}[5]$, $\text{CB}[7]$ et $\text{CB}[8]$ en utilisant des réactions plus douces [47]. De plus, Anthony Day et al. ont identifié et cristallisé le complexe imbriqué $\text{CB}[5]@\text{CB}[10]$ en 2002 [48,49]. Ainsi, l'homologue $\text{CB}[10]$ pure a été ultérieurement isolé et caractérisé par le groupe de Lyle Isaac en 2005 [50,51].

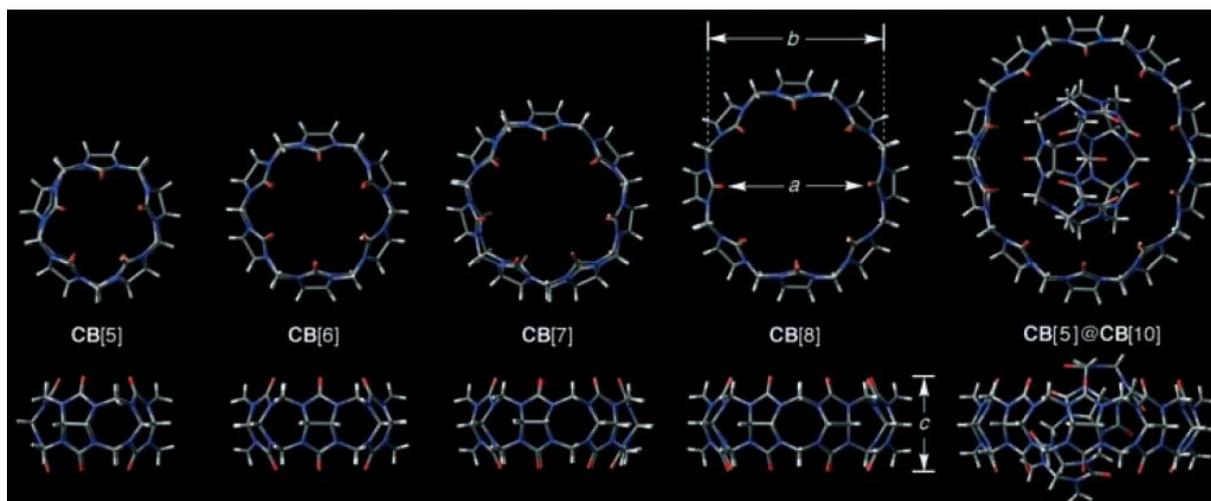


Figure I. 9: Vues supérieure et latérale des structures cristallines aux rayons X de CB[5], CB[6],CB[7],CB[8], et CB[5]@CB[10]. Les différents composés sont dessinés à l'échelle [52].

En 2010, une synthèse de cucurbiturils a été réalisée par utilisation de microondes, ce qui représente un immense progrès dans la chimie des cucurbiturils car cette technique permet d'accéder à ces couronnes en quelques minutes [53].

En 2013, la structure du plus grand CB[n] la CB[14] a été rapportée avec 14 unités de glycoluril normales reliées par 28 ponts méthylène (Voir figure I.10) [54].

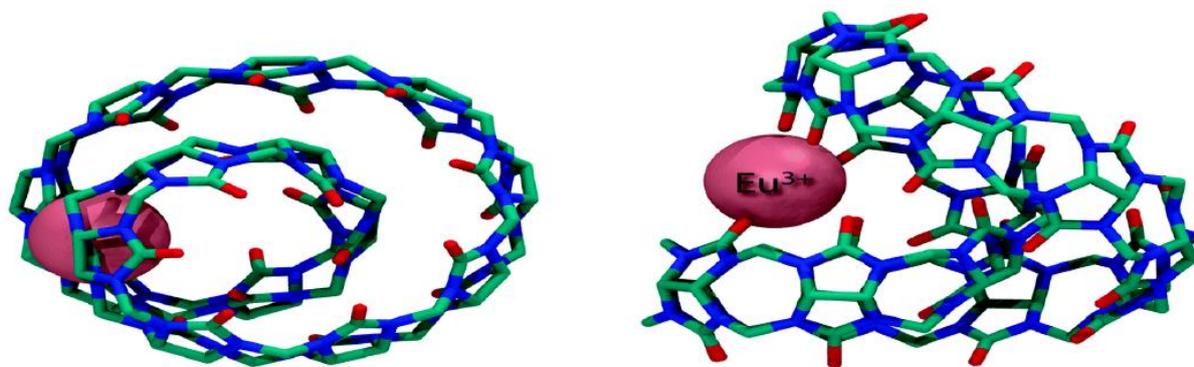


Figure I. 10: Vue de la structure cristalline du complexe $\text{Eu}^{3+}@\text{CB}[14]$ aux rayons X (Atomes d'hydrogène éliminés pour plus de clarté) [44].

I.2.2 Propriétés fondamentales des cucurbiturils

I.2.2.1 Propriétés structurales

Les cucurbiturils sont des oligomères cycliques symétriques constitués d'unités glycoluril. Ces composés possèdent une cavité hydrophobe et deux portails identiques constitués par des groupements carbonyle qui leur confèrent des propriétés intéressantes : la cavité hydrophobe peut en effet être un site d'inclusion pour des composés apolaires, alors que

les groupements carbonyle polaires des fonctions urée peuvent être engagés dans des liaisons de Van der Waals et des liaisons hydrogène [46].

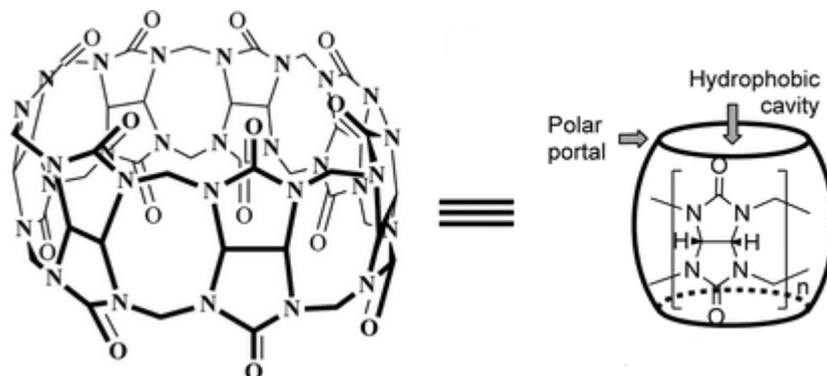


Figure I. 11: Propriétés structurales des cucurbiturils.

Tous les homologues de cucurbituril partagent certaines propriétés similaires. Ils ont tous une structure rigide avec un plan de symétrie équatorial. Ils présentent également une forte densité d'électrons au niveau des portails carbonylés et des parois internes de la cavité, ce qui améliore la sélectivité de la liaison (les deux portails carbonylés assurent une forte polarisation de la molécule. Ils sont chargés négativement et la cavité varie de neutre à légèrement positive [44] (figure I.12).

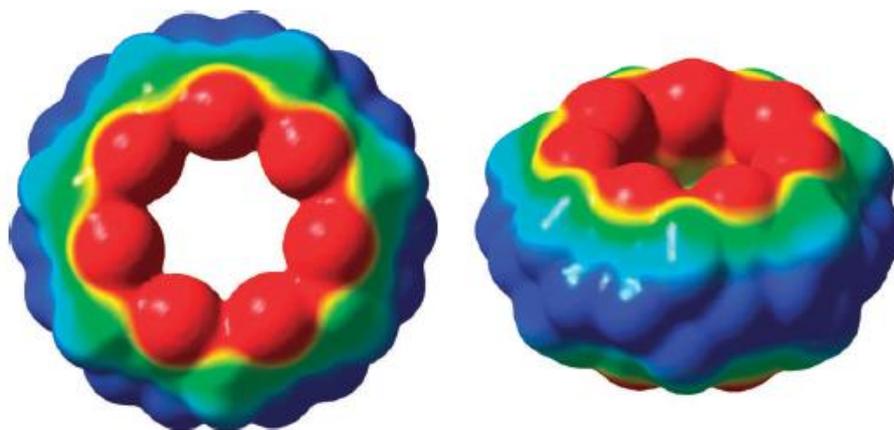
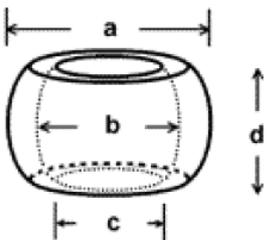


Figure I. 12: Carte de potentiel électrostatique (vue de dessus et de côté) de CB7, révélant les portails carbonylés chargés négativement (en rouge) [44].

Par contre, ils possèdent des paramètres structuraux (diamètre externe et interne de la cavité, volume, poids moléculaire) qui diffèrent d'un macrocycle à l'autre et qui dépendent du nombre d'unités de glycoluril. Ainsi, les différents homologues du cucurbituril (CB[5] à CB[10]) aient une valeur commune d'hauteur (la distance entre les groupes carbonyles de deux

côtés), qui est d'environ 9,1 Å. Les diamètres internes et ceux des portails augmentent d'environ 1,5 Å en passant à l'homologue supérieur et les portails sont environ 2 Å plus étroits que la cavité elle-même, ce qui confère un caractère constrictif à la couronne et qui produit une réelle barrière stérique pour l'association et la dissociation des invités [56]. En plus, le volume de la cavité est également augmenté en fonction de la variation du diamètre. Le tableau I.1 résume quelques caractéristiques des différents cucurbiturils.

Tableau I. 1: Propriétés structurales et physico-chimiques des cucurbit[n]urils ^a.



	CB[5]	CB[6]	CB[7]	CB[8]	CB[10]
Diamètre externe a [Å]	13,1	14,4	16,0	17,5	20-21,1
Diamètre de la cavité b [Å]	4,4	5,8	7,3	8,8	11,3-12,4
Diamètre du portail c [Å]	2,4	3,9	5,4	6,9	9,0-11,0
Profondeur de la cavité ^b	7,4	7,5	7,6	7,7	7,8
Hauteur d [Å]	9,1	9,1	9,1	9,1	9,1
Volume de la cavité [Å ³]	82	164	279	479	870
Poids Moléculaire [g.mol ⁻¹]	830	996	1163	1329	1661
S _{H2O} [mM]	20-30 (61)	0,018 (60)	20-30 (700)	< 0.01(1,5)	< 0.05
Stabilité [°C]	> 420	425	370	> 420	–
pKa	–	3,02	–	–	–

^a Calculé à partir des données obtenues à l'état solide (structures RX).

^b La Profondeur de la cavité est déterminée à partir des minima du potentiel électrostatique.
S_{H2O} : Solubilité dans l'eau à 25 C° et entre parenthèses, dans l'acide chlorhydrique (3 M).

Cette structure particulière permet à ces macrocycles CB(n) d'établir des interactions ion-dipôle, des liaisons hydrogène ou des interactions hydrophobes avec un large éventail de substrats et est à l'origine de leurs affinités/sélectivités élevées par rapport aux cyclodextrines, aux éthers couronnes ou à d'autres macrocycles pertinents. A titre de comparaison, CB[7] (279 Å³) et CB[8] (479 Å³) présentent des cavités comparables, respectivement, à celles des β et γ cyclodextrines et sont donc parmi les composés les plus intéressants et les plus étudiés de cette série.

I.2.2.2 Propriétés physico-chimiques

La famille des CB[n] est caractérisée par une solubilité relativement faible ; la propriété la plus limitant de leur utilisation. En particulier, le CB[6], CB[8] et le CB[10] sont pratiquement insolubles dans l'eau. Dans le cas du CB[6], la concentration maximale atteignable est de 0,018 mM et elle est même inférieure à 0,01 mM et 0.05 mM pour le CB[8] et CB[10] respectivement. Alors que le CB[5] et le CB[7] sont presque mille fois plus solubles dans l'eau que les analogues pairs et donc ont une solubilité modérée mais appréciable (20-30 mM) [55].

En revanche, la solubilité de cette famille augmente considérablement dans les solutions acides aqueuses concentrées par exemple ; 61 mM pour le CB[6] dans HCOOH/H₂O :1/1, 60 mM pour le CB[5], 700 mM pour le CB[7] et 1,5 mM pour le CB[8] dans l'acide chlorhydrique 3 M [57].

Ainsi, les cucurbit[n]urils sont insolubles dans tous les solvants organiques, mais quelques exceptions sont signalées dans lesquelles l'hexafluorophosphate est employé comme contre-anion à l'invité chargé positivement de CB [58,59]. Par contre, ils sont tous solubles dans des solutions aqueuses qui contiennent des ions métalliques alcalins. En effet, les ions Na⁺ par exemple, en se liant au niveau des portails constitués par les groupements carbonyles des fonctions urée, permettent de solubiliser ces composés dans des solutions alcalines.

Comme l'insolubilité des cucurbit[n]urils est leur principal inconvénient, leur stabilité thermique est exceptionnelle parmi les macrocycles organiques. Ils présentent une stabilité thermique très élevée. Par ailleurs, l'homologue CB[7] se décompose à 370°C. Alors qu'aucune décomposition n'a été observée jusqu'à 420°C pour les autres CB[n] (n= 5, 6 et 8) [52,60].

I.2.2.3 Propriétés d'inclusion et de complexation

La famille des cucurbiturils fait l'objet d'une attention considérable en raison de ses applications potentielles dans de nombreux domaines. Afin d'évaluer ces applications possibles, il faut d'abord examiner leur potentiel en tant qu'hôtes. Pour qu'un hôte puisse former des complexes hôte-invité utiles, il doit être soluble et capable de se lier sélectivement à une grande variété d'invités [6]. En effet, les cucurbiturils sont des molécules hôtes efficaces en matière de reconnaissance moléculaire. Ils sont bien connus pour avoir une affinité particulièrement élevée pour les composés chargés positivement ou cationiques. Les constantes d'association élevées des cucurbiturils avec les molécules chargées positivement sont attribuées aux groupes

carbonyles de chaque côté de la cavité. Ces atomes d'oxygène riches en électrons sont favorables d'interagir avec les cations avec une grande affinité [61]. Ainsi, l'intérieur hydrophobe non polarisable rend les molécules neutres préférables pour le CB[n].

La capacité de liaison de ces macrocycles est égale à celle d'autres molécules hôtes (10^6 à 10^{17} M^{-1}), telles que les cyclodextrines et les éthers couronnes et souvent supérieure à celle des autres molécules hôtes. Ainsi, parmi les homologues CB[n], le CB[7] représente le membre le plus impressionnant avec des constantes de liaison aussi élevées que $5,0 \times 10^{15} \text{ M}^{-1}$ [62].

En ce qui concerne la sélectivité de liaison, le CB[5] est le moins utilisé parmi les homologues CB[n]. En raison de la petite taille de sa cavité, cet hôte peut former des complexes avec de petites molécules invitées tels que des métaux alcalins, l'ammonium, certains métaux de transition, comme Pb^{2+} , et des molécules de gaz neutres, comme N_2 , O_2 et l'argon [51, 52, 55, 60, 63,64].

Pour CB[6], bien que cet hôte puisse former des complexes avec la plupart des métaux, y compris les métaux alcalins, alcalino-terreux et certains métaux de transition, et qu'il puisse se lier à certains invitées aliphatiques comme les cations ammonium et diammonium ainsi les composés aromatiques, tels que le toluène et les cycles phényles para-substitués, il est incapable de se lier aux cycles phényles ortho et méta-substitués [51, 52, 55, 60, 63,65].

De plus, le CB[7] est capable de lier une large gamme d'invités, y compris la plupart des composés aliphatiques ainsi aromatiques et les substrats chargés positivement comme les stilbènes, bicyclooctanes, les naphthalènes, les ferrocènes, les adamantanes et les fullerènes, viologène, o-carborane et le colbatocène et ses dérivés [52]. De plus, il peut former des complexes d'inclusion avec une série de petits invités organiques polaires neutres comme l'acétone, la butan-2-one, l'acétophénone, l'acétate de méthyle et autres [66]. Les constantes de liaison varient généralement en fonction de la nature, de la taille et de l'hydrophobicité de l'invité, ce qui indique que les interactions hydrophobes et dipôle-dipôle sont les principales forces responsables de la formation des complexes. Ainsi, le haut degré de variabilité des molécules invitées fait du CB[7] un excellent hôte [67].

Le CB[8] est également capable de lier un grand nombre des mêmes invités que le CB[7], mais en raison de la taille plus importante de sa cavité, il le fait avec moins de sélectivité et des constantes de liaison plus faibles. Comme le CB[7], le CB[8] peut se lier à des invités chargés positivement tels que l'adamantane ou les dérivés du méthyl-viologène (MV^{+2}) [68,69] en induisant principalement des interactions ion-dipôle avec les invités. Cependant, la propriété

de reconnaissance frappante du CB[8] par rapport au CB[7] est qu'il est capable d'encapsuler deux invités aromatiques simultanément dans sa grande cavité pour former un complexe (1:2) hôte-invité. Il peut également lier deux invités différents tels que le méthyl viologène (MV²⁺) et le 2,6-dihydroxynaphtalène (DNB) pour former un complexe ternaire (1:1:1) hôte/invité [70].

Le CB[10] possède certaines propriétés uniques, comme la capacité de former des complexes avec des hôtes plus petits, tels que CB[5] et le calix[4]arène modifié [12]. Cette caractéristique pourrait permettre à CB [10] de mener certaines interactions supramoléculaires uniques.

En résumé, CB[6], CB[8] et CB[10] sont tous capables de se lier à un large éventail d'invités, mais leur solubilité est assez faible. CB[5] a une solubilité considérable, mais la petite taille de sa cavité empêche la plupart des molécules invitées d'interagir avec lui. Par conséquent, ces quatre homologues ne sont pas des candidats idéaux pour une utilisation à grande échelle. En raison de la grande variété d'invités qu'il peut lier ainsi sa solubilité modérée, CB[7] est le meilleur candidat pour des utilisations pratiques [12].

Par souci de clarté, le CB[7] représente la molécule hôte que nous allons utiliser dans cette étude.

I.2.3 Applications des cucurbiturils

Les cucurbiturils en tant que membre de la famille des hôtes supramoléculaires, ils ont été largement explorés dans les interactions hôte-invité. Les chimistes supramoléculaires ont découvert que la structure et les propriétés chimiques du CB[n] peuvent avoir un impact significatif sur les propriétés physiques et chimiques d'un invité au cours du processus de complexation. Ces effets ouvrent la voie à une variété d'utilisations pour le CB [n] et même donnent lieu à toute une série d'applications chimiques et biologiques notamment la catalyse [71], la chromatographie sur colonne [72], la détection chimique [73], l'élimination des déchets [74,75], l'administration de médicaments [76,77], la libération contrôlée de médicaments [78], dosages enzymatiques [79,80].

Ainsi, la chimie " hôte-invité " avec des CB[n] possède de nombreuses applications potentielles dans le domaine des nanotechnologies ou des sciences des matériaux. Les CB[n] ont été largement utilisés pour la préparation d'une large gamme de systèmes auto-assemblés, y compris les précurseurs de molécules mécaniquement imbriquées et les interrupteurs moléculaires [81,82].

I.2.4 Toxicité des cucurbiturils

Les Cucurbit[n]urils sont des agents potentiels de stabilisation, solubilisation, d'activation et d'administration pour les médicaments. La toxicité des molécules hôtes macrocycliques CB[7] et son homologue CB [8] a été évalué. Des études in vitro sur des cultures cellulaires ont révélé une valeur de CI50 de $0,53 \pm 0,02$ mM pour CB[7], ce qui correspond à environ 620 mg de CB[7] par Kg de matière cellulaire. Des études par imagerie, réalisées sur des cellules vivantes traitées avec des quantités de CB[7] n'ont montré aucun effet néfaste sur l'intégrité cellulaire évaluée par l'activité mitochondriale. Pour CB[8], aucune cytotoxicité significative n'a été observée au sein de sa gamme de solubilité. L'adaptabilité biologique des composés a été examinée plus en détail par des études in vivo sur des souris, où l'administration intraveineuse de CB[7] ont montré une dose maximale tolérée de 250 mg Kg^{-1} , tandis que l'administration orale d'un mélange CB[7]/ CB[8] a montré une tolérance jusqu'à 600 mg Kg^{-1} . Les résultats combinés indiquent une toxicité suffisamment faible pour encourager davantage l'exploitation des CB[n] comme additifs à usage médicinal et pharmaceutique [83].

I.3 La molécule invitée : Témzolomide

I.3.1 Introduction

Les agents d'alkylation de l'ADN ont historiquement joué un rôle important dans la chimiothérapie systémique du cancer [84]. Ils ont été développés à l'origine comme armes chimiques au début du vingtième siècle. Leurs aspects antinéoplasiques n'ont été étudiés plus avant qu'après la seconde guerre mondiale [85].

Ces dernières années, le Témzolomide dont le nom IUPAC est 3,4-dihydro-3-méthyl-4-oxoimidazo[5,1-d][1-3,5]tétrazine-8-carboxamide et la formule générale $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_6\text{O}_2$, a particulièrement attiré beaucoup d'attention. Il s'agit d'un agent alkylant monofonctionnel administré par voie orale qui a montré une activité anti-tumorale [86,87].

Le Témzolomide appartient au groupe de médicaments appelés antinéoplasiques qui luttent contre le cancer, Il représente également l'un des principaux agents chimiothérapeutiques utilisés en grande partie dans le traitement des tumeurs cérébrales primaires, notamment l'astrocytome anaplasique (AA) et le glioblastome multiforme (GBM), qui sont des types graves de cancers du cerveau [88-90].

Il est commercialisé par la société Schering-Plough (Kenilworth, NJ) sous le nom de *Temodal*TM au Royaume-Uni et en Europe et comme *Temodar*TM en Amérique du Nord - sous forme de capsules dures dosées à 5 mg, à 20 mg, à 100 mg, à 140 mg et à 250 mg [86] . Il se présente ainsi sous la forme d'une poudre à reconstituer en solution pour perfusion (goutte-à-goutte intraveineux).

Le TMZ est dérivé d'une série d'imidazotétrazinones modifiées. Chimiquement, est un analogue de l'agent alkylant de première génération dacarbazine et est le dérivé 3-méthyle du médicament anticancéreux mitozolomide [91]. Il a été synthétisé pour la première fois par Stevens et ses collaborateurs en 1984, et ils ont été les premiers à démontrer que le TMZ avait une activité anticancéreuse [92,93].

Les premières imidazotétrazines ont été synthétisées à l'université d'Aston en Grande - Bretagne en 1980. Le composé principal, le mitozolomide, était extrêmement actif dans les systèmes de modèles tumoraux et est entré en essais cliniques en 1983. Cependant, la myélosuppression due à ce médicament s'est avérée grave et imprévisible et a empêché son développement ultérieur. Le Témzolomide - le congénère N-méthyle du mitozolomide - a été mis en place par la Campagne de recherche sur le cancer (CRC), sur la base d'un profil toxicologique différent [94].

Ce médicament présente certains avantages par rapport à de nombreux agents alkylant existants en raison de sa structure chimique unique et de ses propriétés pharmacocinétiques [94].

I.3.2 Propriétés de Témzolomide

I.3.2.1 Propriétés structurales

Le Témzolomide est un hétérocycle bi-cyclique appartenant à la famille des imidazotétrazines, une nouvelle classe d'agents alkylants, dont la caractéristique principale est un cycle imidazole fusionné avec un système cyclique tétrazinone contenant trois atomes d'azote liés de manière adjacente. En plus de cela, il comprend dans sa structure un groupement carboxamide et un groupe méthyle.

En général, le TMZ est composé de 37,12 % de carbone, 3,11 % d'hydrogène, 43,29 % d'azote et 16,48 % d'oxygène en masse [95]. La figure I.13 présente les structures chimiques du Témzolomide et d'autres agents alkylants apparentés

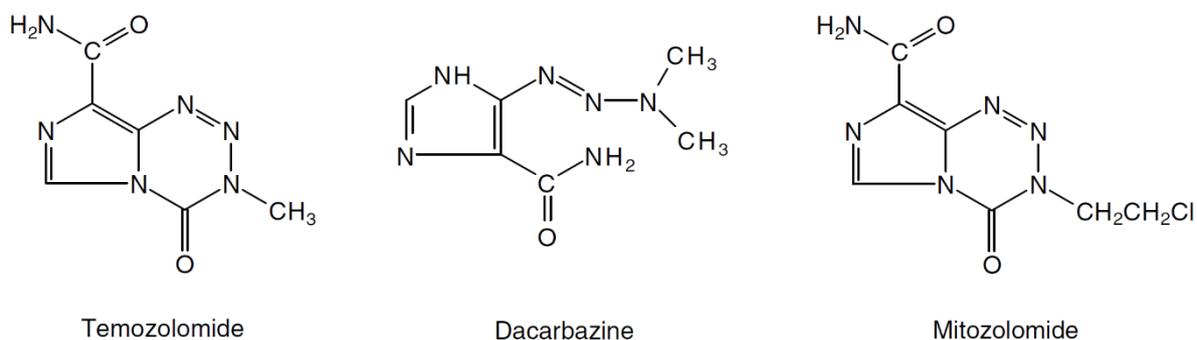


Figure I. 13: Structures chimiques du Témzolomide et d'autres agents alkylants apparentés [88].

En effet, Le rôle biologique in vivo de tous les atomes qui composent la molécule de Témzolomide est maintenant connu (figure I.14) : N-2 et N-3 sont perdus sous forme de molécule de diazote ; le carbone C-4 portant un atome d'oxygène est converti en CO₂, et N-1 et tous les atomes d'imidazole sont excrétés sous forme de molécule de 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC), un constituant naturel de l'urine. La conversion du groupe carboxamide du Témzolomide en un résidu d'acide carboxylique, surveillée par l'utilisation du médicament marqué au ¹⁴C en position C-6, est une voie métabolique très mineure. La molécule de Témzolomide peut donc être considérée comme un dispositif d'administration de médicaments parfaitement adapté à la délivrance d'un fragment méthylant à l'ADN [94].

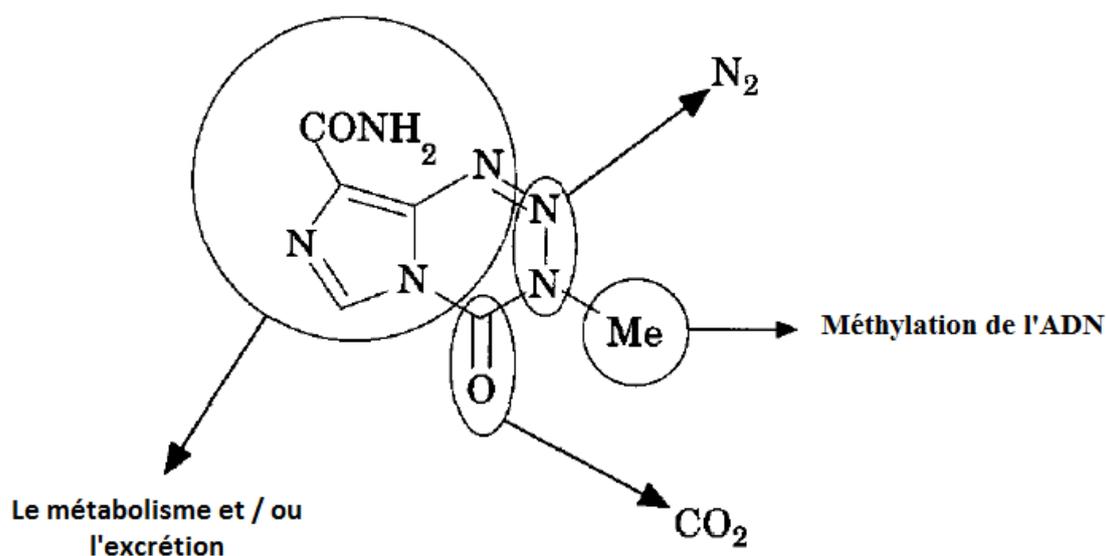


Figure I. 14: Rôle biologique des différents groupements de la molécule Témzolomide [94].

I.3.2.2 Propriétés physico-chimiques

- **Poids Moléculaire** : TMZ est une petite molécule d'un poids moléculaire de 194 g/mol. En raison de son caractère lipophile et de son faible poids moléculaire, TMZ traverse efficacement la barrière hémato-encéphalique [96].
- **Forme physique** : Témzolomide est une poudre de couleur blanchâtre tirant sur le rose pâle ou le tan pâle [97].
- **Solubilité** : Témzolomide est peu soluble dans le diméthylsulfoxyde et légèrement soluble dans l'eau, l'acide chlorhydrique à 0,01 M, les solutions tampons dont le pH est de 2,1, de 3,9 et de 5,6, ainsi que dans le dichlorométhane, l'acétone, le Tween 80, l'acétonitrile, le méthanol et le polyéthylène glycol. Tandis qu'il est insoluble dans le toluène et très légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle et l'éthanol [97].
- **Stabilité** : La stabilité de Témzolomide dépend du pH, Le Témzolomide est très stable dans des conditions acides, mais le taux de dégradation augmente rapidement lorsqu'il passe d'un pH neutre à un pH basique. Alors que pour son métabolite actif MTIC, l'inverse est vrai ; il est relativement stable au pH basique mais se dégrade rapidement en milieu acide. Ce profil de stabilité du pH a un certain nombre de conséquences pour le Témzolomide en tant que médicament ; le plus important et que la stabilité en milieu acide signifie qu'il survit à l'acide fort de l'estomac pour pouvoir être administré par voie orale sous forme de capsules. En plus, La différence de pH des tissus peut également être l'un de plusieurs facteurs contribuant à l'activité du Témzolomide contre les tumeurs cérébrales. Les tumeurs cérébrales ont un pH plus alcalin que les tissus sains environnants ; une situation susceptible de favoriser l'activation du pro- médicament dans le tissu tumoral [94].
- **pKa /pH** : Le Témzolomide ne contient aucun groupe fonctionnel pouvant gagner ou perdre des protons entre un pH de 1 et de 13 ; c'est pourquoi il n'a pas de constante de dissociation (pKa) entre ces deux valeurs. Le pH d'une dispersion aqueuse de Témzolomide à 10 mg/ml est d'environ 5,8 [97].
- **Coefficient de partage** : Le Témzolomide se distribue principalement dans la phase organique ; le pH de la phase aqueuse n'a pour ainsi dire aucun effet sur le coefficient de partage [97].
- **Point de fusion** : Le Témzolomide n'a pas de véritable point de fusion, mais il se décompose à des températures se situant entre 182 °C et 200 °C environ [97].

I.3.2.3 Mécanisme d'action

Contrairement à d'autres composés triazéniques, le Témzolomide ne nécessite pas de métabolisme d'activation et se transforme spontanément en composé actif à un pH physiologique (7,4) [98,99]. Par conséquent, après l'absorption intestinale, la position électropositive carbonyle C4 du cycle tétrazinone dans le Témzolomide est sensible à une attaque nucléophile catalysée par une base de l'eau. Le clivage du cycle et la perte de dioxyde de carbone entraînent la formation de MTIC (5-(3-méthyltriazén-1-yl) imidazole-4-carboxamide) [100] qui se dégrade ensuite rapidement en 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC), qui est connu pour être un intermédiaire dans la biosynthèse des purines et des acides nucléiques et à l'ion méthyldiazonium qui est l'espèce alkylante active. Ce cation très réactif réagit avec les bases puriniques de l'ADN en formant des adduits méthyliques (Figure I.15), notamment au niveau de la position N7 (70%) et O6 (5 %) de la guanine ainsi que la position N3 (9 %) de l'adénine. Cependant, la N7-méthylguanine et la N3-méthyladénine sont des lésions moins toxiques que l'O6-méthylguanine [101].

En fin de compte, la cytotoxicité dépend de la méthylation des guanines dans l'ADN génomique en position O6 [102] malgré le fait qu'elles ne constituent que 5% du total des adduits d'ADN formés.

De manière probablement contre-intuitive, l'activité anti tumorale du TMZ nécessite une réparation fonctionnelle des mésappariements de l'ADN (MMR) de la cellule tumorale et est médiée par les lésions O6-méthylguanine moins fréquentes. L'O6-méthylguanine s'apparie avec la thymine, qui est reconnue par la machinerie MMR [103,104]. La thymine en erreur est excisée et remplacée par une autre thymine lors de la synthèse de réparation, ce qui conduit à des cycles de réparation de l'ADN futiles et consommateurs d'énergie [105]. La guanine méthylée, qui ne peut pas être réparée par la MMR, persiste sur le brin opposé, entraînant un arrêt de la fourche de répliation et probablement des cassures double brin de l'ADN et une éventuelle apoptose [106]. Une série de cassures double-brin, d'apoptose dépendant du calcium et d'autophagie après cette discordance aboutissent finalement à la mort cellulaire [107].

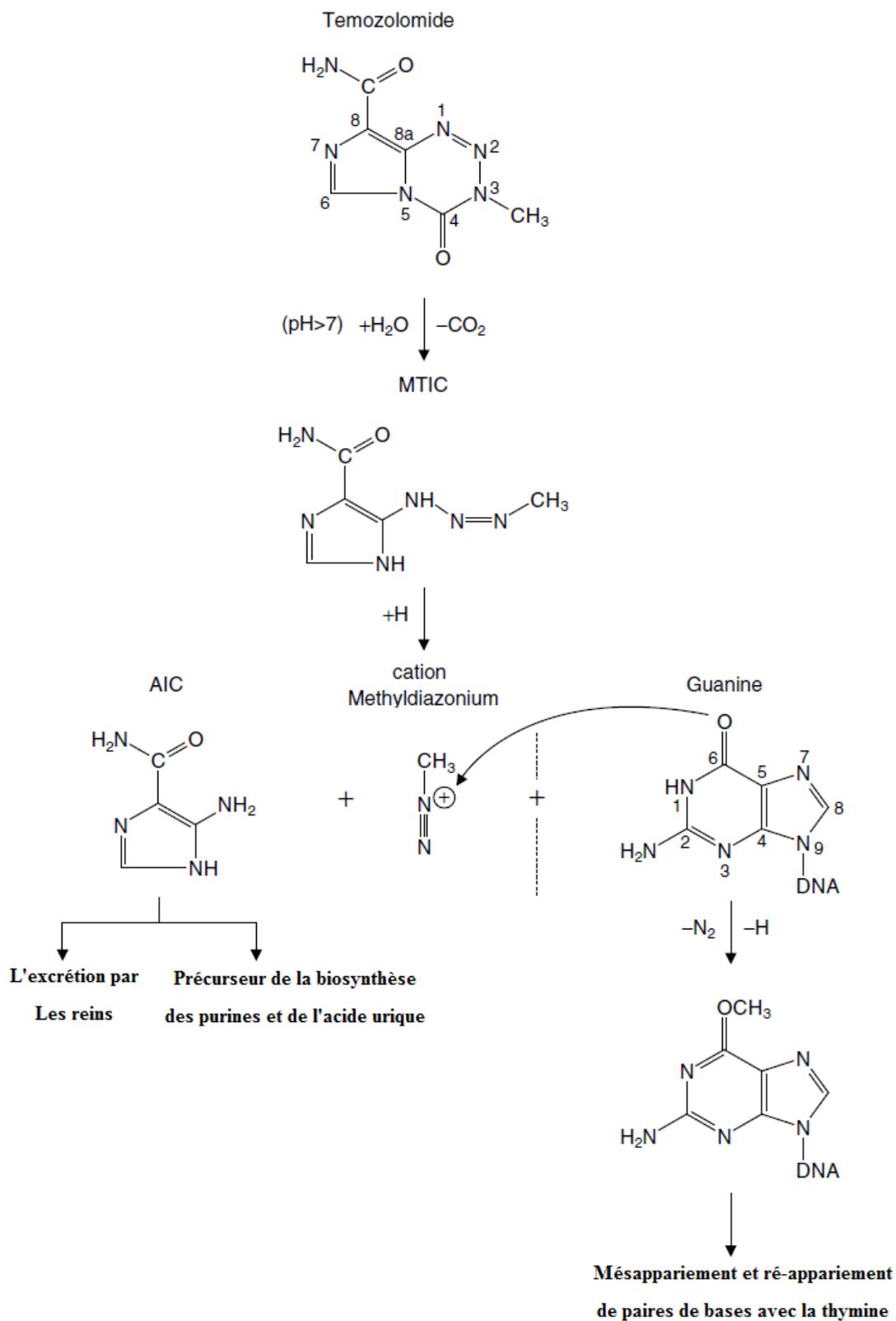


Figure I. 15: Le mécanisme d'action moléculaire du Témzolomide [88].

I.3.2.4 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique est classiquement décrite comme l'étude quantitative de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination des médicaments. Les propriétés chimiques innées d'un médicament, son administration (dose, voie et horaire) et les facteurs liés à l'hôte influencent tous ces quatre phases pharmacocinétiques clés [108].

- **L'absorption** : Le Témzolomide est un médicament administré par voie orale sous forme de gélules. Il est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal et sa biodisponibilité orale est de 100 %, ce qui est principalement dû à sa stabilité aux acides et à son caractère lipophile [109]. Aucune restriction alimentaire n'est imposée, car l'absorption est peu affectée par les aliments.
- **La distribution** : Le Témzolomide est une molécule plutôt petite et lipophile, ce qui entraîne une absorption rapide, une bonne distribution tissulaire et une bonne pénétration à travers la barrière hémato-encéphalique. Le volume de distribution est indépendant de la dose ingérée, tandis que les concentrations plasmatiques augmentent en fonction de la dose. Après administration orale chez l'adulte, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 1,2 h en moyenne et la demi-vie du médicament est de 1,9 h [110]. Les concentrations dans le système nerveux central (SNC) représentent environ 30 % de celles que l'on trouve dans le plasma. Les concentrations de Témzolomide sont plus élevées dans l'astrocytome humain que dans le cerveau normal controlatéral, probablement en raison de la perturbation de la barrière hémato-encéphalique au niveau de la tumeur ou du pH relativement alcalin au niveau du site [111].
- **Le métabolisme** : Le Témzolomide est stable à un pH acide, comme dans l'estomac, mais il subit une dégradation spontanée en MTIC par hydrolyse à un pH physiologique ou plus alcalin. Cette décomposition se produit dans le sang et les tissus, y compris dans le système nerveux central. La MTIC - qui ne pénètre pas bien la barrière hémato-encéphalique - peut donc être délivrée au SNC d'une manière qui n'est pas possible avec la DTIC. La MTIC se dégrade rapidement pour former l'AIC et l'ion réactif méthyldiazonium.

- **L'élimination** : la principale voie d'excrétion est le rein. Après absorption, le Témzolomide est immédiatement soumis à trois processus d'élimination qui impliquent l'excrétion par les reins du médicament inchangé (5 % à 10 %) ou de ses produits de dégradation. Le principal processus d'élimination du Témzolomide se fait par une hydrolyse en fonction du pH en MTIC puis dégradation en AIC, un processus qui est également responsable de son mécanisme d'action. La biotransformation hépatique du Témzolomide en acide témzolomidique (TMA) (3-méthyl-2,3-dihydro-4-oxoimidazo-[5,1-d]-tetrazine-8-acide carboxylique) a un rôle éliminatoire mineur [110].
- **Interactions médicamenteuses** : Le Témzolomide a un faible degré de liaison aux protéines (de 10 % à 20 %) et n'interagit donc pas avec les agents fortement liés aux protéines. Aucun problème n'a été rencontré lors de l'administration du Témzolomide avec d'autres types de médicaments tels que [86,88] :
 - Corticostéroïdes (par exemple, La dexaméthasone).
 - Antipsychotiques (par exemple, La prochlorpérazine).
 - Anticonvulsifs et antiépileptiques (comme Phénytoin et Carbamazépine).
 - Barbituriques (par exemple, La phénobarbitone).
 - Antiémétiques (comme Ondansetron, Domperidone, Halopéridol).
 - Antagonistes des récepteurs H2 (par exemple, La ranitidine).
 - Autres médicaments anticancéreux (comme Cisplatine, Carmustine, Fotemustine).

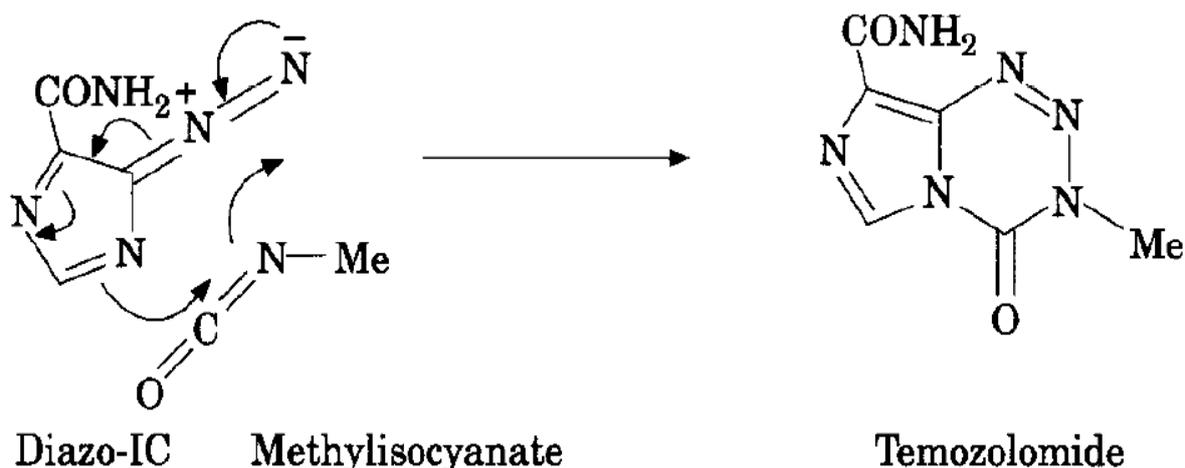
Alors que l'administration concomitante du médicament avec de l'acide valproïque est associée à une diminution faible ($\approx 5\%$), mais statistiquement significative de la clairance du Témzolomide, ce qui s'explique par la faible quantité de Témzolomide qui subit un métabolisme hépatique. La clairance réduite peut entraîner une légère augmentation des concentrations plasmatiques de Témzolomide. En plus, son utilisation conjointe avec d'autres agents alkylants pourrait aggraver la myélosuppression.

I.3.3 Synthèse de Témzolomide

La publication de Ege et Gilbert [112] portant sur la synthèse des azolo [5, 1-d]-1, 2, 3,5-tétrazinones par la réaction des diazo-azoles avec les isocyanates a donné l'impulsion pour préparer le premier des pro-médicaments de la série des imidazotétrazinones.

La synthèse originale du Témzolomide a été réalisée par la réaction de diazo-IC (5-aminoimidazole-4-carboxamide) avec l'isocyanate de méthyle (Figure I.16). Cette synthèse a le mérite d'une "économie d'atomes" complète dans la mesure où tous les atomes des matières premières sont incorporés dans le produit. Les temps de réaction étaient longs dans des solvants tels que le dichlorométhane et l'acétate d'éthyle, mais cela a été compensé par le double avantage des rendements élevés et de la grande pureté du produit. Le temps de réaction a été amélioré par l'incorporation de diméthyle sulfoxyde (DMSO) dans le solvant de réaction. Cette voie s'est révélée très polyvalente en donnant accès à une large gamme d'analogues parmi les nombreux aminos-imidazoles et isocyanates disponibles dans le commerce et dans la littérature.

Malgré le développement de synthèses alternatives du Témzolomide qui ne nécessitent pas l'utilisation de l'isocyanate de méthyle ou du diazo-IC potentiellement instable, la synthèse originale reste la méthode de choix pour la production à grande échelle du



Témzolomide [94].

Figure I. 16: La synthèse du Témzolomide à partir du (Diazo-IC) et l'isocyanate de méthyle [94].

I.3.4 Effets indésirables de Témzolomide

Beaucoup de médicaments peuvent provoquer des effets secondaires. Un effet secondaire est une réponse indésirable à un médicament lorsqu'il est pris à des doses normales. Il peut être léger ou grave, temporaire ou permanent.

Le Témzolomide peut causer des effets secondaires imprévus ou indésirables comme tous les autres médicaments. On peut classer ces effets en deux catégories [113] :

I.3.4.1 Effets secondaires fréquents

- La fatigue
- Les nausées (envie de vomir)
- Les vomissements
- La perte d'appétit
- La perte de poids
- La perte d'énergie
- La constipation
- Les maux de tête
- Les éruptions cutanées
- La diarrhée
- Une vision floue
- L'anémie (diminution du nombre de cellules sanguines)
- La fièvre
- La faiblesse musculaire
- La somnolence
- La perte de cheveux

I.3.4.2 Effets secondaires moins fréquents ou rares

La plupart des effets secondaires mentionnés ci-dessous ne surviennent pas très souvent, mais ils pourraient cependant engendrer de graves problèmes si vous ne recevez pas des soins médicaux.

- De l'anxiété
- Des troubles d'élocution
- Une augmentation du taux de sucre sanguin
- L'insomnie
- les réactions allergiques
- Des démangeaisons
- La sécheresse de la peau
- Des lésions ou de l'inflammation dans la bouche
- Des étourdissements
- De rapides changements d'humeurs
- Une altération dans la perception des goûts
- Pour les hommes, une infertilité permanente (rare)
- Une pneumonie (des symptômes tels qu'une toux persistante ou une difficulté à respirer et une fièvre).
- Des signes d'infection (une fièvre, des frissons, une toux, des maux de gorge).
- Les convulsions
- Une baisse de l'ouïe
- La confusion
- Un essoufflement et une toux
- La douleur
- La rougeur de la peau
- Une douleur abdominale
- Des douleurs articulaires
- Des problèmes de mémoire
- Les saignements
- Une sensation de picotements
- La dépression

I.4 Les complexes d'inclusion CB[n]-invité

I.4.1 Phénomène de complexation-inclusion

La Complexation est la formation d'une espèce chimique constituée par l'association de deux ou plusieurs molécules. En chimie hôte-invité, un composé d'inclusion, aussi appelé «Complexe d'inclusion ou endo » est un assemblage moléculaire dont l'un des composants l'hôte (ou «le récepteur») forme une cavité dans laquelle sont encapsulés totalement ou partiellement la ou les entités moléculaires ou ioniques d'une seconde espèce chimique l'invité (ou « le substrat »). L'attraction hôte-invité, de nature non covalente est en général assurée par des forces intermoléculaires faibles, ce qui permet une dissociation aisée et douce du complexe formé.

Les associations entre une molécule hôte et une molécule invitée sont généralement basées sur des interactions non covalentes multiples et simultanées entre plusieurs sites de ces molécules. Ainsi, dans le but d'obtenir et de favoriser la formation d'un complexe entre deux molécules, il est utile de multiplier les interactions entre les deux molécules. En effet les interactions non covalentes ont une énergie de liaison plus faible que les liaisons covalentes et une stabilisation du complexe passe donc par l'établissement d'un grand nombre d'interactions entre la molécule hôte et la molécule invitée. Les détails de ces forces intermoléculaires stabilisantes du système hôte-invité seront discutés ultérieurement.

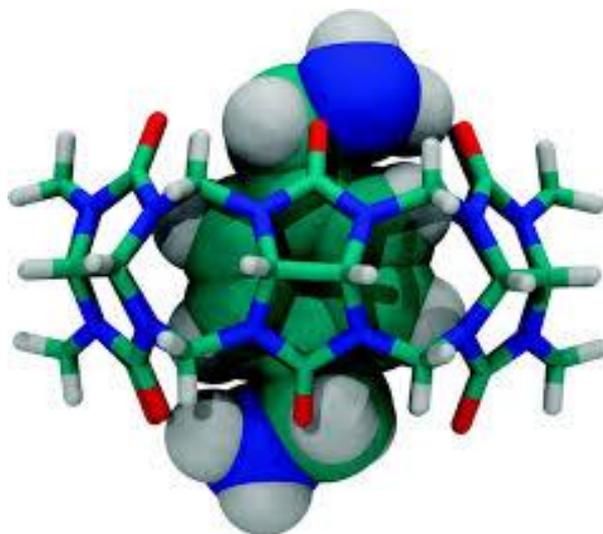
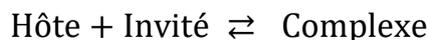


Figure I. 17: Exemple d'un complexe d'inclusion formé entre l'ion p-xylylenediammonium et CB[6] [44].

Par ailleurs, il est aussi important de prendre en compte la cinétique de complexation, qui devra permettre un échange rapide entre l'hôte et l'invité, et l'équilibre entre le complexe

formé et les molécules libres dans le système. Ainsi l'équilibre s'établissant lors de la complexation entre les différentes espèces peut être caractérisé par la constante d'équilibre K_{comp} qui est déterminée à partir des vitesses de formation (k_{form}) et de dissociation du complexe (k_{diss}).



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

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

I.4.2 Structure et stœchiométrie du complexe d'inclusion

Le caractère amphiphile des CB[n], lié à leur structure spatiale leur confère une propriété caractéristique importante qui est leur aptitude à former des complexes d'inclusion supramoléculaires.

Le mécanisme de formation du complexe est régi essentiellement par un facteur géométrique c'est-à-dire que le pré requis indispensable à la formation du complexe est l'ordre stérique (les dimensions et la géométrie des deux molécules qui interagissent). En effet, des molécules trop grosses pour pénétrer même partiellement dans la cavité des CB[n] ne pourraient pas former de complexes stables. Il en est de même pour des molécules trop petites, qui pourront pénétrer dans la cavité mais les interactions entre ces dernières et la cavité seront trop faibles pour les maintenir à l'intérieur et par conséquent elles en sortiront très rapidement [114].

Il faudrait donc une bonne concordance entre la taille de l'invité et celle de la cavité, c'est justement le principe connu sous le terme anglais « Key and lock » cad « clé-et-serrure » pour la formation de complexes d'inclusion dans les hôtes macrocycliques.

Par ailleurs, Rebek et Mecozi [115] ont défini un coefficient nommé « coefficient d'emballage » en anglais « Packing Coefficient (PC) », représentant le rapport entre la taille de l'invité et le volume de la cavité de l'hôte, Celui-ci servant de repère pour estimer la qualité du

docking d'un point de vue stérique et donc la stabilité du complexe. Une valeur approximative de 55% a été jugée bonne pour une meilleure optimisation de l'affinité entre molécules hôte et invité. Les valeurs absolues de PC sont seulement un estimateur empirique et généralement les complexes d'inclusion stables correspondent à l'intervalle de PC de 45-65%.

Les CB[n]s peuvent ainsi inclure partiellement ou en totalité un composé invité, ce qui donne alors lieu à la formation de complexes comportant éventuellement plusieurs molécules de CB[n]s ou de molécules invitées. La Figure I.18 résume nombreux exemples de complexes CB[n]-invité, avec divers arrangements structuraux.

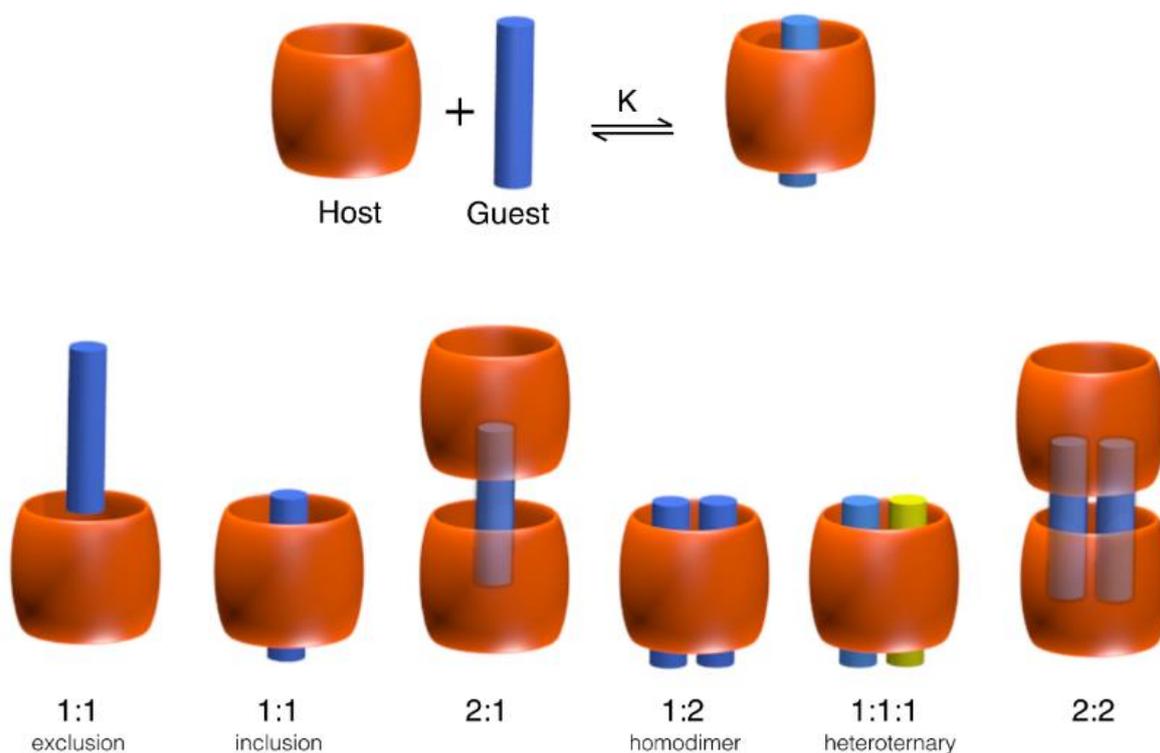


Figure I. 18: Représentation schématique des différents types du complexe d'inclusion de Cucurbiturils [116].

Les complexes d'inclusion « endo » les plus fréquents sont de type 1:1. C'est-à-dire qu'à une molécule de cucurbit[n]uril correspond une molécule invitée incluse entièrement ou partiellement. Si une molécule est trop volumineuse pour s'infiltrer entièrement au sein de la cavité, son autre extrémité, laissée libre, peut à son tour être encapsulée par une autre molécule de cucurbit[n]uril. Dans ce cas, on aboutit à la formation d'un complexe de type 2:1. Il existe aussi des complexes de type 1:2, 1:1:1 et 2:2. En effet, si lors de la complexation, une molécule invitée interagit avec une molécule de cucurbit[n]uril à l'extérieur de la cavité, on parle plutôt de complexe d'association, d'exclusion [117] ou complexe «exo» de type 1:1.

I.4.3 Mécanisme de formation des complexes d'inclusion

En solution aqueuse, la libération de l'eau à haute énergie de la cavité de CB[n] lors de la complexation d'une molécule invitée contribue en majeure partie à l'effet hydrophobe globale (**Figure I.19**). Ainsi, il s'avère que l'hydratation d'un complexe d'inclusion d'un composé hydrophobe est énergétiquement favorisée par rapport à l'hydratation de chacun des composants pris séparément. C'est la cohésion des molécules d'eau qui favorise l'interaction hydrophobe, on peut donc séparer la formation d'un complexe en plusieurs étapes ;

- Approche de l'invité vers la molécule hôte.
- Rupture de la structure de l'eau à l'intérieur de la cavité de la CB et éviction de certaines de ces molécules, car elles sont énergétiquement défavorisées (ΔH élevé en raison de l'interaction polaire-apolaire).
- Rupture de la structure de l'eau autour de la molécule invitée et transport de molécules d'eau vers la solution.
- Interaction des groupements non polaires de la molécule invitée avec la cavité hydrophobe de CB (modification entropique et enthalpique).
- Eventuellement, création de la liaison hydrogène entre l'invitée et les groupements carbonyles des portails de CB.
- Reconstitution de la structure de l'eau autour des parties exposées de l'invitée après l'inclusion

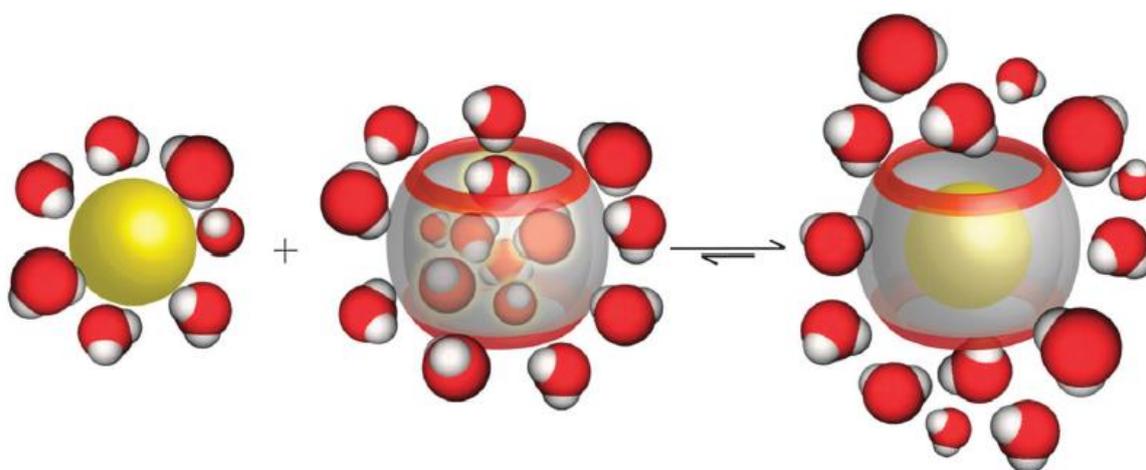


Figure I. 19: Représentation schématique de la libération des molécules d'eau à haute énergie de la cavité de CB[7] lors du docking d'un invité hydrophobe [44].

I.4.4 Energies et forces stabilisantes des complexes supramoléculaires :

Plusieurs contributions énergétiques ont été mises en évidence pour expliquer les interactions en jeu lors de la formation de complexes supramoléculaires, hors mis, l'adaptation stérique qui se manifeste par des changements conformationnels de la molécule invitée et/ou de celle hôte (conformation induite) lors du processus d'inclusion, citons

I.4.4.1 Interaction électrostatiques coulombiennes :

L'énergie électrostatique correspond à l'interaction mutuelle entre des distributions de charge de deux molécules. Elle inclue toutes les forces électrostatiques produites par les charges permanentes, les dipôles et les grands multi pôles présents dans le système. Les interactions électrostatiques peuvent être divisées en trois types :

- interaction ion-ion
- interaction ion-dipôle
- interaction dipôle-dipôle.

Les deux premières représentant celle coulombienne.

I.4.4.2 Interaction de Van der Waals :

Lorsque deux atomes s'approchent l'un de l'autre, les électrons d'un atome déforment la distribution des électrons de l'autre atome. Cette déformation perturbe la distribution de charge de telle sorte que la somme des énergies des nuages électroniques des deux atomes est inférieure à la somme des énergies des atomes isolés. Cette différence d'énergie détermine la force de la liaison.

Les forces de Van der Waals sont des interactions d'origine électrique qui, pour la plupart, proviennent des interactions entre des dipôles. En fait, il s'agit de la combinaison pour l'essentiel de trois types de forces distinctes résultant de différents effets [118] :

- **Forces de Keesom (effets d'orientation)**: Electrostatique attractive ou répulsive ayant lieu entre deux dipôles permanents. Lorsque, dans une molécule neutre, les barycentres des charges positives et des charges négatives ne coïncident pas, on dit que la molécule est polaire et qu'elle possède un moment de dipôle électrique μ dirigé de la charge négative vers la charge positive. Deux molécules polaires de moments dipolaires non nuls peuvent trouver des positions favorables pour maximiser l'attraction entre elles.

✓ **Forces de Debye (effets d'induction)**: dues à des interactions attractives entre dipôle permanent et un dipôle induit. Elle représente l'interaction induite par un moment dipolaire d'une molécule avec un moment dipolaire permanent d'une autre molécule. Une molécule polaire de moment permanent induit une déformation du nuage électronique des molécules apolaires voisines sous l'effet de son champ électrique E . Cette déformation du nuage électronique est caractérisée par la polarisabilité de la molécule qui augmente avec le nombre d'électrons de la molécule. Cette molécule apolaire acquiert ainsi un moment dipolaire induit. Ce dipôle induit interagit avec le dipôle permanent de la première molécule et les deux molécules s'attirent.

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

I.4.4.3 Liaisons hydrogène :

La liaison hydrogène est définie comme l'interaction entre un atome d'hydrogène (H) électroniquement déficitaire, lié par covalence à un autre atome électronégatif (O, N, S) (donneur D) et un deuxième atome électronégatif possédant une paire d'électrons non partagés (accepteur A). Elle est donc définie par ; la distance entre les deux atomes qui forment la liaison covalente D-H de type σ , la longueur de l'interaction H...A et l'angle D-H...A.

L'interaction entre le groupe D-H et l'atome A est de type électrostatique. Le nuage électronique de l'hydrogène est attiré par l'atome donneur qui est relativement plus électronégatif que l'atome d'hydrogène [119] créant ainsi une charge partielle positive sur l'hydrogène. Cette charge positive est attirée par la charge partielle négative portée par l'atome accepteur donnant ainsi naissance à une interaction désignée par pont hydrogène.

Les liaisons hydrogène sont les principales interactions mises en jeu dans la chimie supramoléculaire car elles peuvent être synthétiquement arrangées avec une excellente précision de telle sorte que les systèmes à plusieurs liaisons hydrogène contiguës augmentent de façon importante la force des interactions mises en jeu. En plus, elles jouent un rôle considérable dans la stabilisation des édifices protéiques et des acides nucléiques, dans les

échanges de protons et elles sont à l'origine des particularités de la molécule d'eau. En effet, La liaison hydrogène peut intervenir entre différentes molécules, et sera alors appelée liaison intermoléculaire, ou entre deux atomes de la même molécule elle sera dénommée chélation ou liaison intramoléculaire [120].

Par ailleurs, L'énergie de la liaison hydrogène est environ dix fois supérieure à celle de la force de Van der Waals. En effet, ces liaisons peuvent être classées dans trois catégories différentes : liaisons fortes, liaisons modérées et liaisons faibles (Tableau I.2).

Tableau I. 2: Propriétés des liaisons hydrogène [120].

	Liaisons Fortes	Liaisons modérées	Liaisons faibles
Type d'interaction D-H...A	Majoritairement Covalente	Principalement électrostatique	Electrostatique
H...A (Å)	1.2-1.5	1.5-2.2	2.2-3.2
D...A (Å)	2.2-2.5	2.5-3.2	3.2-4.0
D-H...A (°)	175-180	130-180	90-150
Energie de la liaison (kcal. mol ⁻¹).	14-40	4-15	<4
Exemples	-Dimères en phase gazeuse d'acides forts ou de bases fortes. -Pseudohydrates. -Complexes d'acide fluorhydrique.	- Acides. - Alcools. - Phénols - Hydrates. -Molécules biologiques	-Dimères en phase gazeuse d'acides faibles ou de bases faibles. -Liaison type C-H...O/N. -Liaisons type O/N-H... π

I.4.4.4 Interactions hydrophobes :

Dans une solution aqueuse, une molécule apolaire tend à interagir avec d'autres molécules apolaires plutôt que de s'entourer de molécules d'eau. On nomme cette propriété hydrophobicité et cela conduit à des interactions entre molécules qu'on appelle des interactions hydrophobes. Ils sont en fait la manifestation de l'exclusion des grosses molécules ou particules des solvants polaires (souvent l'eau). Ces effets ont un rôle très important dans la complexation de molécules organiques par des hôtes macrocycliques dans l'eau et peuvent être divisés en deux composantes : entropique et enthalpique.

- ✓ L'effet hydrophobe enthalpique consiste en la stabilisation des molécules d'eau qui ne solvates plus l'hôte après la complexation avec le substrat.

- ✓ L'effet hydrophobe entropique consiste en la plus grande continuité dans la structure du solvant après complexation entre la molécule hôte et la molécule invitée.

I.4.5 Techniques de caractérisation des complexes d'inclusion :

Il existe plusieurs techniques permettant d'étudier ces complexes d'inclusion, Elles permettant d'une part de mettre en évidence leur formation et d'autre part de déterminer leur stœchiométrie et leur stabilité.

Ces différentes techniques reposent sur les modifications des propriétés physicochimiques ou optiques de la molécule complexée lié à la modification de sa solubilité ou de son micro environnement. Ainsi, la mise en évidence peut être généralement effectuée par les moyens suivants :

➤ Détection de l'inclusion à l'état solide

Parmi les méthodes utilisées pour détecter l'inclusion à l'état solide citons, les méthodes thermiques, chromatographie sur couche minces, spectroscopie infrarouge, microscopie électronique à balayage et surtout la diffraction des RX nécessitant d'avoir des monocristaux du complexe moléculaire, ce qui n'est pas toujours le cas lors de productions.

➤ Détection de l'inclusion en solution

En solution, on peut détecter la formation de complexe d'inclusion par les méthodes spectroscopiques (spectroscopie UV/visible, spectroscopie de fluorescence, spectroscopie de dichroïsme circulaire, spectroscopie de résonance nucléaire, spectroscopie de masse), les méthodes électrochimiques et la microcalorimétrie.

❖ Spectroscopie UV-Vis :

Souvent, la formation du complexe produit des modifications dans le spectre d'absorption dans le domaine UV/visible de la molécule « invitée » sous la forme d'un déplacement et d'un élargissement de bande, formation de point isobestique. Ce déplacement peut être attribué au changement d'environnement (effet s'apparentant à un effet de solvant). Cette méthode présente comme avantage la forte sensibilité (10^{-6} M), ce terme atteignant 10^{-10} M pour le spectre photométrie de fluorescence.

❖ Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :

La spectrométrie RMN est devenue la méthode la plus importante pour l'élucidation de structure des composés organiques. Son utilisation pour l'étude des complexes d'inclusion des CB repose sur l'idée suivante :

- ✓ Parce que l'inclusion d'un invité à l'intérieur de la cavité produit un changement de l'environnement électronique d'un noyau donné, les mesures de déplacement chimiques sont couramment employées pour l'étude de complexes. L'inclusion est observée par le changement du déplacement chimique de certains noyaux de l'invité et de l'hôte en comparaison avec les déplacements chimiques des mêmes noyaux dans les composés libres. En première approximation, on peut considérer que la molécule cage constitue le solvant de la molécule invitée.
- ✓ Comparé aux techniques spectrophotométriques, la RMN est la seule qui offre la possibilité d'observer les deux espèces en présence simultanément en solution, C'est un facteur décisif dans l'évaluation précise de procédés impliqués dans l'inclusion et des éventuels phénomènes en compétition avec celle-ci. La RMN est intrinsèquement quantitative, puisque l'aire des pics est directement proportionnelle au nombre de noyaux, mais elle est relativement peu sensible comparée aux techniques spectrophotométriques (10^{-3} - 10^{-4} M). Avec l'amélioration des techniques de détection, l'augmentation de la puissance des champs magnétiques et l'arrivée de la RMN bidimensionnelle, cet écart de sensibilité s'est réduit mais reste significatif.
- ✓ La RMN, en plus d'amener une preuve de la réalité de l'inclusion, permet de déterminer les proximités spatiales entre les protons de l'hôte et ceux de la molécule invitée, et donne donc des informations concernant la structure tridimensionnelle du complexe.

I.4.6 Conséquences de la complexation :

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité de celles hôtes constitue une encapsulation moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés physicochimiques modifiées. Parmi ces modifications, on peut citer [121-122] :

- L'amélioration de la dissolution et de la solubilité du soluté et l'augmentation de sa biodisponibilité (dans le cas de principes actifs).

- La modification de ses propriétés spectrales (déplacements chimiques en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en UV, intensité de la fluorescence, etc.).
- La modification de sa réactivité (en règle générale diminuée). le soluté bénéficie ainsi d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse et voit sa stabilité accrue.
- La diminution de sa diffusion, de sa volatilité et de sa sublimation.

I.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons rapporté la description détaillée des complexes hôte-invité : les Cucurbiturils, le Témozolomide et les complexes d'inclusion. Ainsi, une discussion sur la nature des forces stabilisantes des complexes supramoléculaire et enfin les différentes méthodes de détection de ces complexes.

Références bibliographiques

- [1] Haudrechy, A. *Chimie Supramoléculaire, en bref, Encyclopædia Universalis* [en ligne], URL : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/chimie-supramoleculaire-en-bref/>
- [2] Lehn, J. M. (1995). *Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives*, Weinheim: VCH, New York.
- [3] Dodziuk, H. (2002). *Introduction to supramolecular chemistry*. Kluwer Academic Publishers.
- [4] Oshovsky, G. V., Reinhoudt, D. N., & Verboom, W. (2007). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46(14), 2366-2393.
- [5] Fleury, G. (2005). *Des polyrotaxanes de haute masse moléculaire au réseau topologique : Les gels à points de réticulation glissants. Thèse de Doctorat, Université Louis Pasteur – Strasbourg I.*
- [6] Steed, J. W., & Atwood, J. L. (2000). *Supramolecular chemistry*. John Wiley & Sons. Chichester, pp. 2-33.
- [7] Beer, P. D., Gale, P. A., & Smith, D. K. (2003). *Supramolecular Chemistry*. Oxford Chemistry Primers, 74, Oxford University Press: Oxford, pp. 1-30.
- [8] Cram, D. J. (1986). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 25(12), 1039-1057.
- [9] Dalvand, P. (2015). *Multivalent systems based on viologen units: redox behaviour and recognition properties by cucurbit[n]urils*. Thèse de Doctorat, Université de Strasbourg.
- [10] Pedersen, C. J. (1988). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 27(8), 1021-1027.
- [11] Carel, G. (2012). *Nouveaux macrocycles mixtes oxygène-soufre : des outils originaux pour la coordination de cations métalliques*, Thèse de Doctorat, Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- [12] MacGillivray, B. C. (2012). *Host-guest chemistry between cucurbit[7]uril and cationic and neutral guests*. Thèse de Doctorat, Queen's University -Canada.
- [13] Pedersen, C. J. (1967). *J. Am. Chem. Soc.*, 89(26), 7017-7036.
- [14] Izatt, R. M., Lamb, J. D., Christensen, J. J., & Haymore, B. L. (1977). *J. Am. Chem. Soc.*, 99(25), 8344-8346.
- [15] Kyba, E. P., Helgeson, R. C., Madan, K., Gokel, G. W., Tarnowski, T. L., Moore, S. S., & Cram, D. J. (1977). *J. Am. Chem. Soc.*, 99(8), 2564-2571.
- [16] Belamri, B., Bavoux, C., & Thozet, A. (1990). *J. Incl. Phenom. Macro. Chem.*, 8(4), 383-388.
- [17] Dietrich, B., Lehn, J.-M., & Sauvage, J.-P. (1969). *Tetrahedron Lett*, 10, 2885-2888.
- [18] Cox, B. G., Schneider, H., & Stroka, J. (1978). *J. Am. Chem. Soc.*, 100(15), 4746-4749.
- [19] Lehn, J. M., & Sauvage, J. P. (1975). *J. Am. Chem. Soc.*, 97(23), 6700-6707.

- [20] Stewart, D. R., & Gutsche, C. D. (1999). *J. Am. Chem. Soc.*, 121(17), 4136-4146.
- [21] Saluja, V., & Sekhon, B. S. (2013). *J. Pharm. Educ. Res.*, 4(1), 16-25.
- [22] Lo, P. K., & Wong, M. S. (2008). *Sensors*, 8(9), 5313-5335.
- [23] Böhmer, V. (1995). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34(7), 713-745.
- [24] Hanna, T. A., Liu, L., Angeles-Boza, A. M., Kou, X., Gutsche, C. D., Ejsmont, K., & Rheingold, A. L. (2003). *J. Am. Chem. Soc.*, 125(20), 6228-6238.
- [25] Arnaud-Neu, F., Collins, E. M., Deasy, M., Ferguson, G., Harris, S. J., Kaitner, B., & Marques, E. (1989). *J. Am. Chem. Soc.*, 111(23), 8681-8691.
- [26] Arduini, A., Ghidini, E., Pochini, A., Ungaro, R., Andreetti, G. D., Calestani, G., & Ugozzoli, F. (1988). *J. Mol. Includ. Macro. Chem.*, 6(2), 119-134.
- [27] Beer, P., Drew, M., Leeson, P., & Ogden, M. (1995). *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (8), 1273-1283.
- [28] Beer, P. D., Drew, M. G., & Ogden, M. I. (1997). *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (9), 1489-1492.
- [29] Morzherin, Y., Rudkevich, D. M., Verboom, W., & Reinhoudt, D. N. (1993). *J. Org. Chem.*, 58(26), 7602-7605.
- [30] Scheerder, J., Engbersen, J. F., Casnati, A., Ungaro, R., & Reinhoudt, D. N. (1995). *J. Org. Chem.*, 60(20), 6448-6454.
- [31] Pelizzi, N., Casnati, A., Friggeri, A., & Ungaro, R. (1998). *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, (6), 1307-1312.
- [32] Gutsche, C. D., & Alam, I. (1988). *Tetrahedron*, 44(15), 4689-4694.
- [33] Atwood, J. L., Koutsantonis, G. A., & Raston, C. L. (1994). *Nature*, 368(6468), 229-231.
- [34] Ungaro, R., Pochini, A., Andreetti, G. D., & Sangermano, V. (1984). *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, (12), 1979-1985.
- [35] Ungaro, R., Pochini, A., Andreetti, G. D., & Domiano, P. (1985). *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, (2), 197-201.
- [36] McKervey, M. A., Seward, E. M., Ferguson, G., & Ruhl, B. L. (1986). *J. Org. Chem.*, 51(19), 3581-3584.
- [37] Rizzoli, C., Andreetti, G. D., Ungaro, R., & Pochini, A. (1982). *J. Mol. Struct*, 82(1-2), 133-141.
- [38] Szejtli, J., Osa, H. T. (Eds.). (1996). *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Cyclodextrins, 3, Pergamon Press, Oxford.
- [39] Villiers, A. (1891). *Compt. Rend. Fr. Acad. Sci*, 8,435.
- [40] Schardinger, F. (1911). *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenkd. Infektionskr. Hyg. II*, 29, 188.

- [42] Davis, F., & Higson, S. (2011). *Macrocycles: construction, chemistry and nanotechnology applications*. John Wiley & Sons.
- [43] Del Valle, E. M. (2004). *Proc. Biochem.*, 39(9), 1033-1046.
- [44] Assaf, K. I., & Nau, W. M. (2015). *Chem. Soc. Rev.*, 44(2), 394-418.
- [45] Behrend, R., Meyer, E., & Rusche, F. (1905). *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 339(1), 1-37.
- [46] Freeman, W. A., Mock, W. L., & Shih, N. Y. (1981). *J. Am. Chem. Soc.*, 103(24), 7367-7368.
- [47] Kim, J., Jung, I. S., Kim, S. Y., Lee, E., Kang, J. K., Sakamoto, S., & Kim, K. (2000). *J. Am. Chem. Soc.*, 122(3), 540-541.
- [48] Day, A., Arnold, A. P., Blanch, R. J., & Snushall, B. (2001). *J. Org. Chem.*, 66(24), 8094-8100.
- [49] Day, A. I., Blanch, R. J., Arnold, A. P., Lorenzo, S., Lewis, G. R., & Dance, I. (2002). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 114(2), 285-287.
- [50] Liu, S., Zavalij, P. Y., & Isaacs, L. (2005). *J. Am. Chem. Soc.*, 127(48), 16798-16799.
- [51] Isaacs, L. (2009). *Chem. Commun.*, (6), 619-629.
- [52] Lagona, J., Mukhopadhyay, P., Chakrabarti, S., & Isaacs, L. (2005). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44(31), 4844-4870.
- [53] Wheate, N. J., Patel, N., & Sutcliffe, O. B. (2010). *Future. Med. Chem*, 2(2), 231-236.
- [54] Cheng, X. J., Liang, L. L., Chen, K., Ji, N. N., Xiao, X., Zhang, J. X., & Tao, Z. (2013). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 125(28), 7393-7396.
- [55] Lee, J. W., Samal, S., Selvapalam, N., Kim, H. J., & Kim, K. (2003). *Acc. Chem. Res.*, 36(8), 621-630.
- [56] Márquez, C., Hudgins, R. R., & Nau, W. M. (2004). *J. Am. Chem. Soc.*, 126(18), 5806-5816.
- [57] a) Buschmann, H. J., Jansen, K., Meschke, C., & Schollmeyer, E. (1998). *J. Solution Chem.*, 27(2), 135-140. b) Jansen, K., Buschmann, H. J., Wego, A., Döpp, D., Mayer, C., Drexler, H. J. & Schollmeyer, E. (2001). *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem*, 39(3), 357-363.
- [58] Sindelar, V., Moon, K., & Kaifer, A. E. (2004). *Org. Lett.*, 6(16), 2665-2668.
- [59] Wang, W., & Kaifer, A. E. (2010). *Supramol. Chem.*, 22(11-12), 710-716.
- [60] Kim, K., Selvapalam, N., Ko, Y. H., Park, K. M., Kim, D., & Kim, J. (2007). *Chem. Soc. Rev.*, 36(2), 267-279.
- [61] Cui, L. (2009). *Hydrogen Bonding and Cucurbituril Complexation as Self-Assembly Mechanisms*. Thèse de Doctorat, University de Miami.
- [62] Moghaddam, S., Yang, C., Rekharsky, M., Ko, Y. H., Kim, K., Inoue, Y., & Gilson, M. K. (2011). *J. Am. Chem. Soc.*, 133(10), 3570-3581.

- [63] Masson, E., Ling, X., Joseph, R., Kyeremeh-Mensah, L., & Lu, X. (2012). *RSC Adv.*, 2(4), 1213-1247.
- [64] Kellersberger, K. A., Anderson, J. D., Ward, S. M., Krakowiak, K. E., & Dearden, D. V. (2001). *J. Am. Chem. Soc.*, 123(45), 11316-11317.
- [65] Buschmann, H. J., Cleve, E., Jansen, K., Wego, A., & Schollmeyer, E. (2001). *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, 40(1), 117-120.
- [66] Wyman, I. W., & Macartney, D. H. (2008). *Org. Biomol. Chem.*, 6(10), 1796-1801.
- [67] Liu, S., Ruspic, C., Mukhopadhyay, P., Chakrabarti, S., Zavalij, P. Y., & Isaacs, L. (2005). *J. Am. Chem. Soc.*, 127(45), 15959-15967.
- [68] Yang, S. L., Xue, S. F., Zhu, Q. J., Tao, Z., Zhang, J. X., & Zhou, X. (2005). *Chin. J. Org. Chem.*, 25, 427-432
- [69] Jeon, W. S., Kim, H. J., Lee, C., & Kim, K. (2002). *Chem. Commun.*, (17), 1828-1829.
- [70] Kim, H.J., Heo, J., Jeon, W. S., Lee, E., Kim, J., Sakamoto, S., Yamaguchi, K., & Kim, K. (2001). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40, 1526-1529.
- [71] Vallavoju, N., & Sivaguru, J. (2014). *Chem. Soc. Rev.*, 43(12), 4084-4101.
- [72] Andrýs, R., Klusoňová, A., Lísa, M., Kassa, J., & Karasová, J. Z. A. (2021). *Mol. Pharmaceutics*, 18 (6), 2416-2427.
- [73] Wang, R., MacGillivray, B. C., & Macartney, D. H. (2009). *Dalton Trans.*, (18), 3584-3589.
- [74] Biedermann, F., & Nau, W. M. (2014). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53(22), 5694-5699.
- [75] Mandadapu, V., Day, A. I., & Ghanem, A. (2014). *Chirality*, 26(11), 712-723.
- [76] Jia, C., Zhong, Y., Zhang, X., Liao, X., Li, Y., Yang, B., & Gao, C. (2020). *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, 97(1), 99-107.
- [77] Nikolova, V., Velinova, A., Dobrev, S., Kircheva, N., Angelova, S., & Dudev, T. (2021). *J. Phys. Chem. A*, 125(2), 536-542.
- [78] Wu, H., Wang, H., Qi, F., Xia, T., Xia, Y., Xu, J. F., & Zhang, X. (2021). *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 13(29), 33962-33968.
- [79] Ma, L., Liu, S. M., Yao, L., & Xu, L. (2015). *J. Chromatogr. A.*, 1376, 64-73.
- [80] Li, L.S., Wang, S.W., Chen, X.Q., Liu, C., & Xu, L.L. (2008). *Chin. J. Org. Chem.*, 26, 307.
- [81] Choi, S., Lee, J. W., Ko, Y. H., & Kim, K. (2002). *Macromolecules*, 35(9), 3526-3531.
- [82] McNally, B. A., Leevy, W. M., & Smith, B. D. (2007). *J. Supramol. Chem*, 19, 29-37.
- [83] Uzunova, V. D., Cullinane, C., Brix, K., Nau, W. M., & Day, A. I. (2010). *Org. Biomol. Chem*, 8(9), 2037-2042.

- [84] Diez, B. D., Statkevich, P., Zhu, Y., Abutarif, M. A., Xuan, F., Kantesaria, B., & Ottaviano, F. H. (2010). *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 65(4), 727-734.
- [85] Siddik, Z. H. (2016). *Alkylating agents and platinum antitumor compounds. Holland-Frei Cancer Medicine*, 1-20.
- [86] Danson, S. J., & Middleton, M. R. (2001). *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 1(1), 13-19.
- [87] Wesolowski, J. R., Rajdev, P., & Mukherji, S. K. (2010). *Am. J. Neuroradiol.*, 31(8), 1383-1384.
- [88] Darkes, M. J., Plosker, G. L., & Jarvis, B. (2002). *Am. J. Cancer.*, 1(1), 55-80.
- [89] Nagasawa, D. T., Chow, F., Yew, A., Kim, W., Cremer, N., & Yang, I. (2012). *Neurosurg. Clin. N. Am.*, 23(2), 307-322.
- [90] Koukourakis, G. V., Kouloulis, V., Zacharias, G., Papadimitriou, C., Pantelakos, P., Maravelis, G., & Kouvaris, J. (2009). *Molecules*, 14(4), 1561-1577.
- [91] Lowe, P. R., Sansom, C. E., Schwalbe, C. H., Stevens, M. F. G., & Clark, A. S. (1992). *J. Med. Chem.*, 35(18), 3377-3382.
- [92] Stevens, M. F., Hickman, J. A., Stone, R., Gibson, N. W., Baig, G. U., Lunt, E., & Newton, C. G. (1984). *J. Med. Chem*, 27(2), 196-201.
- [93] Stevens, M. F., Hickman, J. A., Langdon, S. P., Chubb, D., Vickers, L., Stone, R., & Lavelle, F. (1987). *Cancer Res*, 47(22), 5846-5852.
- [94] Newlands, E. S., Stevens, M. F. G., Wedge, S. R., Wheelhouse, R. T., & Brock, C. (1997). *Cancer Treat. Rev.*, 23(1), 35-61.
- [95] <https://fr.wikipedia.org/wiki/T%C3%A9mozolomide>
- [96] Patel, M., McCully, C., Godwin, K., & Balis, F. M. (2003). *J. Neurooncol.*, 61(3), 203-207.
- [97] https://www.merck.ca/static/pdf/TEMODAL-PM_F.pdf
- [98] Friedman, H. S., Kerby, T., & Calvert, H. (2000). *Clin. Cancer. Res.*, 6(7), 2585-2597.
- [99] Moody, C. L., & Wheelhouse, R. T. (2014). *Pharmaceuticals*, 7(7), 797-838.
- [100] Denny, B. J., Wheelhouse, R. T., Stevens, M. F., Tsang, L. L., & Slack, J. A. (1994). *Biochemistry*, 33(31), 9045-9051.
- [101] Lopes, I. C., Carlos, S., Oliveira, B., & Oliveira-brett, A. M. (2013). *Anal. Bioanal. Chem.*, 405(11), 3783-3790.
- [102] Tisdale, M. J. (1987). *Biochem. Pharmacol*, 36(4), 457-462.
- [103] Zhang, J., FG Stevens, M., & D Bradshaw, T. (2012). *Curr. Mol. Pharmacol.*, 5(1), 102-114.
- [104] Hombach-Klonisch, S., Mehrpour, M., Shojaei, S., Harlos, C., Pitz, M., Hamai, A., & Ghavami, S. (2018). *Pharmacol. Ther*, 184, 13-41.

- [105] Hirose, Y., Berger, M. S., & Pieper, R. O. (2001). *Cancer Res.*, 61(5), 1957-1963.
- [106] Mojas, N., Lopes, M., & Jiricny, J. (2007). *Genes. Dev.*, 21(24), 3342-3355.
- [107] Clark, A. S., Deans, B., Stevens, M. F. G., Tisdale, M. J., Wheelhouse, R. T., Denny, B. J., & Hartley, J. A. (1995). *J. Med. Chem.*, 38(9), 1493-1504.
- [108] Straehla, J. P., & Warren, K. E. (2020). *Pharmaceutics*, 12(10), 948.
- [109] Newlands, E. S., Blackledge, G. R. P., Slack, J. A., Rustin, G. J., Smith, D. B., Stuart, N. S., & Gibson, A. C. (1992). *Br. J. Cancer*, 65(2), 287-291.
- [110] Baker, S. D., Wirth, M., Statkevich, P., Reidenberg, P., Alton, K., Sartorius, S. E., & Rowinsky, E. K. (1999). *Clin. Cancer Res.*, 5(2), 309-317.
- [111] Patel, M., McCully, C., Godwin, K., & Balis, F. M. (2003). *J. Neurooncol.*, 61(3), 203-207.
- [112] Ege, G., & Gilbert, K. (1979). *Tetrahedron Lett*, 20(44), 4253-4256.
- [113] https://www.merck.ca/static/pdf/TEMODAL-CI_F.pdf
- [114] Meier, M. M., Luiz, M. T. B., Farmer, P. J., & Szpoganicz, B. (2001). *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, 40(4), 291-295.
- [115] Mecozzi, S., & Rebek, Jr, J. (1998). *J. Chem. Eur.*, 4(6), 1016-1022.
- [116] Barrow, S. J., Kasera, S., Rowland, M. J., Del Barrio, J., & Scherman, O. A. (2015). *Chem. Rev.*, 115(22), 12320-12406.
- [117] Dutta Choudhury, S., Mohanty, J., Upadhyaya, H. P., Bhasikuttan, A. C., & Pal, H. (2009). *J. Phys. Chem. B.*, 113(7), 1891-1898.
- [118] Bondi, A. V. (1964). *J. Phys. Chem.*, 68(3), 441-451.
- [119] Pauling, L. (1960). *The Nature of the Chemical Bond*. (Vol. 260, pp. 3175-3187). Ithaca, NY: Cornell university press.
- [120] Jeffrey, G.A. (1997). *An Introduction to Hydrogen Bonding*. Oxford University Press, New York.
- [121] Szejtli, J. (2004). *Pure .Appl. Chem.*, 76(10), 1825-1845.
- [122] Crini, G., Morcell, M., & Morin, N. (2001). *L'actualité chimique*, 247,18-25.

Chapitre II

Généralités sur les complexes de transfert de charge

II.1 Définition des complexes de transfert de charge

La chimie des complexes de transfert de charge devient aujourd'hui le centre de la scène pour les chimistes et les biologistes où les complexes de transfert de charge agissent comme intermédiaires pour une grande variété de réactions impliquant des nucléophiles et des molécules déficientes en électrons [1,2]. Ainsi, ils jouent un rôle important dans les processus de transfert d'énergie biochimique et bioélectrochimique [3,4] et dans les systèmes biologiques comme les liaisons de l'ADN, les antibactériens, les antifongiques, les insecticides et dans le transfert d'ions à travers des membranes lipophiles [5-10]. Ces dernières années, les réactions de transfert de charge ont été de plus en plus utilisées dans l'étude des mécanismes de liaison substrat – récepteur [11,12] et dans les dosages des principes actifs dans les formulations pharmaceutiques [13-15].

Les complexes de transfert de charge ou complexes électron donneur –accepteur sont des systèmes stables, formé par l'interaction entre deux ou plusieurs molécules dont l'une est une espèce donneuse d'électrons (D) et l'autre est une espèce accepteuse d'électrons (A).

Le terme complexe de transfert de charge (CTC) a été introduit pour la première fois par Mulliken [16,17] et a été largement discuté par Foster [18].

Mulliken [19,20] a démontré que les interactions de transfert de charge au sein d'un complexe moléculaire constitué d'un donneur d'électrons D, et d'un accepteur d'électrons A, impliquent une résonance avec un transfert de charge de D à A :



Il a défini ces complexes comme « *Un complexe moléculaire entre deux molécules est une association, un peu plus forte que l'association ordinaire de Van der Waals, de stœchiométrie définie (généralement un à un). Les partenaires de ces associations sont très souvent des structures électroniques à coque fermée ou à valence saturée. La tendance à former ces complexes se produit lorsqu'un partenaire est un donneur d'électrons (D) ou une base de Lewis et que l'autre est un accepteur d'électrons (A) ou un acide de Lewis. Dans les complexes faibles, les identités des molécules originales sont préservées dans une large mesure* ».

Alors que Roy Foster a défini les CTC comme « *des associations donneur-accepteur d'électrons pour lesquelles une transition intermoléculaire électronique de charge (ou transitions) est habituellement observée* ».

II.2 Bref historique sur le phénomène de transfert de charge :

Depuis plus d'un demi-siècle avant la publication de la théorie de Mulliken en 1950, la communauté scientifique fut intrigué par un phénomène : C'est la variation de coloration des solutions d'iode dans divers solvants. Divers tentatives d'explication ont été faites, Beckmann a montré que les différences de couleurs ne sont pas dues à un changement dans la masse moléculaire de l'iode et a expliqué l'apparition de la couleur brune par la solvatation. Lachman a soutenu cette explication, soulignant que les solvants qui donnent une couleur violette sont saturés et ceux qui donnent des couleurs brunes sont insaturés. Ils ont indiqué que l'ajout d'alcool en petite quantité à une solution d'iode dans du chloroforme ne permet pas de déplacer la couleur du violet au marron brun. Par la suite Hildebrand et Glascock ont constaté qu'à l'ajout simultané d'iode et d'alcool à un solvant de couleur violette comme le bromoforme ou le bromure d'éthylène, le point de congélation de la solution diminue considérablement et devient inférieure à celui des additifs, ce qui indique qu'il y a eu la combinaison de l'iode avec de l'alcool.

En outre, ils ont étudié en utilisant les méthodes colorimétriques les équilibres de l'iode avec de l'alcool d'éthyle, l'acétate d'éthyle et du nitrobenzène dissous ensemble dans un solvant de couleur violette tel que le tétrachlorure de carbone, le chloroforme ou le disulfure de carbone, ils ont trouvé dans chaque cas une constante d'équilibre qui correspond à un composé de stœchiométrie 1:1.

Ces travaux ont été suivis d'une longue série d'investigations sur le problème général. L'ensemble de ces enquêtes a été bien résumé en 1933 par Gmelin. Et depuis toutes les théories connues jusqu'en 1949 ainsi que les résultats des travaux publiés sur ce sujet, comme ceux de Waentig, Groh et Walker, ont été incapables d'expliquer les différentes couleurs de l'iode dans les divers solvants.

La réponse à toutes ces instigations est venue en 1950 suite à la publication de la théorie de Robert Sanderson Mulliken qui a pu expliquer le phénomène par la réaction de complexation par Transfert de Charge (TC). Il y eut d'ailleurs entre 1950 et 1970 un nombre important de travaux accomplis et un grand nombre d'ouvrages publiés dans ce domaine.

II.3 La théorie de Mulliken (théorie donneur- accepteur) :

La théorie de Mulliken appelé aussi théorie Donneur – Accepteur explique que le transfert de charge intermoléculaire donne naissance à un nouveau type de complexe appelé complexe de transfert de charge (CTC), ce dernier est le produit des interactions intermoléculaires entre un donneur et un accepteur d'électrons . L'utilisation de ce terme est très large et sans restriction [21-23], elle trouve un sens absolu lorsqu'elle désigne une transition électronique qui est accompagnée par la migration de la charge de la plus haute orbitale moléculaire remplie (HOMO) du donneur (D) vers la plus basse orbitale moléculaire vacante (LUMO) de l'accepteur (A).

Dans les transitions intermoléculaires, il y a un transfert électronique partiel ou total d'un partenaire à l'autre du complexe et la formation de ce composé est habituellement accompagnée par une nouvelle bande d'absorption caractéristique située dans le domaine ultraviolet et très fréquemment dans le visible appelée spectre de transfert de charge intermoléculaire.

La théorie de Mulliken s'applique seulement aux cas où le donneur et l'accepteur sont des molécules neutres aux couches saturées et sont tous les deux dans des états électroniques Singlets symétriques.

II.3.1 L'interprétation de la théorie de Mulliken en mécanique quantique

La théorie simplifiée des complexes par transfert de charge, proposée par Mulliken, décrit ces systèmes en termes d'hybrides de résonance entre une structure non-liante et une structure dative.



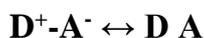
- A l'état fondamental stabilisé $N(*)$, la structure d'un complexe de type 1.1, formé à la suite de l'interaction d'une molécule donneur D et d'une molécule accepteur A, est exprimée en première approximation par la relation :

$$\Psi_N = \Psi_0(D, A) + a \Psi_1(D^+ A^-) \quad (II. 1)$$

Où Ψ_0 est la fonction d'onde décrivant la structure non-liante et elle fait intervenir les interactions de Van der Waals entre dipôles et dipôle-dipôle induit ainsi que les forces de dispersion de London ;

Où Ψ_1 , représente la fonction d'onde décrivant la structure dative et exprime la répartition des charges électroniques dans l'état ionique $D^+ - A^-$ où un électron du donneur D est transféré vers l'accepteur A;

- l'état excité V (*) la fonction d'onde représentative du système



Est donnée par :

$$\Psi_V = \Psi_1(D^+ A^-) + b \Psi_0(D, A) \quad (II. 2)$$

Où a et b sont en général négligeable devant l'unité.

Mulliken considère que la bande de TC du complexe est associée à la transition électronique $\Psi_N \rightarrow \Psi_V$, ce calcul peut être généralisé et on peut inclure un troisième terme correspondant à la structure $(D^+ A^-)$ dont la fonction d'onde est Ψ_2 . Dans le cas d'un donneur D (base faible) et d'un accepteur A (acide faible) qui sont dans leurs états fondamentaux symétriques, la fonction d'onde du complexe moléculaire $\Psi_N(D A)$ s'exprime par l'équation:

$$\Psi_N(D A) = a \Psi_0(DA) + b \Psi_1(D^+ A^-) + c \Psi_2(D^- A^+) \quad (II. 3)$$

- La fonction d'onde non liante Ψ_0 correspond aux structures dans lesquelles la liaison est due aux forces intermoléculaires classiques (dipôle-dipôle, dipôle-dipôle induit, etc...) ou aux forces de London.
- La fonction d'onde Ψ_1 se rapporte à la liaison semi-polaire qui existe quand un électron est transféré du donneur D à l'accepteur A.
- La fonction d'onde Ψ_2 correspond à la structure $D^- A^+$.

Les coefficients a, b et c sont des constantes tels que $c \ll b$ et que le rapport b^2/a^2 est généralement très petit.

L'application du principe de variation de Ritz, conduit à l'expression pour l'énergie E de l'état fondamental associé à la fonction d'onde totale du complexe

$$(W_0 - E)(W_1 - E) = (H_{01} - ES)^2 \quad (II. 4)$$

W_0 : Énergie associée à la structure (DA), elle est donnée par l'intégrale :

$$W_0 = \int \Psi_0 H \Psi_0 dr$$

W_1 : Énergie associé à la structure $(D^+ A^-)$.

$$W_1 = \int \Psi_1 H \Psi_1 dr$$

Dans les équations ci-dessus, H est l'Hamiltonien exact correspondant à un complexe formé d'un nombre entier de noyaux et d'électrons ; le recouvrement S des fonctions correspondant aux structures DA et D⁺A⁻ est donnée par la relation :

$$S = \int \Psi_0 \Psi_1 dr$$

Tandis que l'énergie d'interaction H₀₁ de DA et D⁺A⁻ est représentée par :

$$H_{01} = \int \Psi_0 H \Psi_1 dr$$

L'énergie de transition de transfert de charge est donnée par la relation suivante :

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \quad \text{Avec} \quad \lambda = W_E - W_N$$

$$E \equiv W_N \approx W_0 \quad \text{de telle sorte que : } W_1 - E = W_1 - W_0$$

$$\text{On obtient donc : } E \equiv W_N = W_0 - (H_{01} - W_0 S)^2 / (W_1 - W_0) \quad (II.5)$$

Où

W_N : est la fonction d'onde associée à l'état fondamental du complexe.

$$W_E = W_1 - (H_{01} - W_1 S)^2 / (W_1 - W_0) \quad (II.6)$$

$W_E \gg W_1$

W_E : est l'énergie de l'état excité du complexe.

II.4 Formation des complexes de transfert de charge :

Lorsqu'une molécule donneuse de bas potentiel d'ionisation se rapproche suffisamment d'une molécule accepteuse d'électrons ayant une forte affinité électronique (Tableau II.1), une déformation du nuage électronique par recouvrement aura lieu. Il y'aura ainsi passage d'un électron appartenant à une orbitale liante du donneur (le partenaire nucléophile : De plus haute orbitale occupée (HOMO)) vers une orbitale vacante de l'accepteur (l'électrophile : de plus basse orbitale vacante (LUMO)), d'un niveau d'énergie proche. Il en résulte la formation d'un complexe de transfert de charge (CTC) entre la molécule donneur d'électrons du couple et la molécule accepteur. La transition caractéristique de ce complexe est appelée transition de transfert de charge (Fig II.1). La position de la bande d'absorption correspondante est en fonction du potentiel d'ionisation du donneur et de l'affinité électronique de l'accepteur est donné par la relation suivante :

$$\nu_{CT} = PI_{(D)} - E_{(A)} - \Delta \quad (II.7)$$

Où

ν_{CT} : la longueur d'onde qui correspond à la liaison de complexe de transfert de charge formé à partir de l'interaction entre le donneur et l'accepteur ;

$E_{(A)}$: l'affinité électronique de l'accepteur ;

$PI_{(D)}$: le potentiel d'ionisation du donneur ;

Δ : est la différence entre les énergies de liaison des composés à l'état fondamentale et excité, ce terme doit varier avec la nature des constituants du complexe.

Les donneurs d'électron dont le potentiel d'ionisation est faible forment en général des complexes de transfert de charge avec des accepteurs possédant une affinité électronique importante. Dans ce cas, les bandes d'absorption de TC sont par rapport à celles des composants déplacées vers des longueurs d'ondes plus grandes [24].

Tableau II. 1: Caractéristiques des entités chimiques dans un CTC.

Entité	Caractéristique	
électron – Donneur	Molécule riche en électrons	formation des cations ou des cations radicalux
Donneur	potentiel d'ionisation faible	
(n-Donneurs)	Hétérocycles a n-excessive	
HOMO	plus haute Orbitale moléculaire occupée en énergie	
électron –Accepteur	Molécule pauvre en électron	formation des anions ou des anions radicalux
Accepteur	Affinité électroniques élevée	
(n-Accepteurs)	-Hétérocycles a n-déficient	
LUMO	plus basse orbitale Moléculaire vacante en énergie	

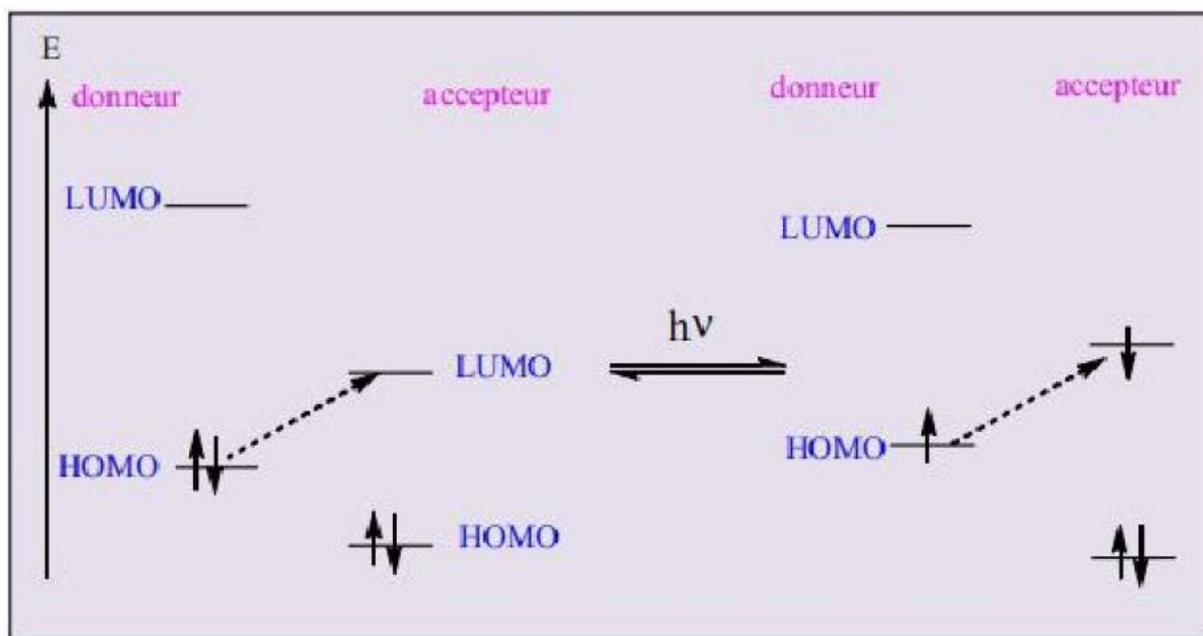


Figure II. 1: Mécanisme de transfert Donneur –Accepteur [25].

II.5 La nature des forces stabilisant les complexes de transfert de charge

Les effets de transfert de charges sont proches des effets d'association. Ils sont dus à la déformation des nuages électroniques par recouvrement lorsque un couple (donneur / accepteur) d'électrons arrivent en proche contact.

Les forces de transfert de charge ont des propriétés directionnelles, de telle sorte que les complexes sont formés dans des rapports moléculaires simples. De plus, ces propriétés directionnelles ont été confirmées par l'étude de la structure cristalline de nombreux complexes moléculaires [26-30], qui montre que les molécules des composants sont placées les unes au-dessus des autres, dans des plans parallèles, avec de très faibles variations de la distance entre les donneurs et les accepteurs.

Le transfert partiel d'électrons d'une molécule vers l'autre modifie les longueurs et les angles de liaison et l'attraction ajoutée aux autres forces rapproche par ailleurs les molécules du couple. Ainsi l'existence d'un transfert de charge affecte à la fois les distances intramoléculaires, les distances intermoléculaires et les orientations relatives des molécules donneur et accepteur du couple. L'intensité de l'effet de stabilisation supplémentaire dépend du recouvrement entre les orbitales du donneur et de l'accepteur et de ce fait elle varie largement selon la nature des couples.

L'énergie d'interaction qui en résulte est intermédiaire entre celle des liaisons de Van der Waals et celle des liaisons covalentes faibles, elle augmente lorsque les orientations respectives des molécules permettent le plus grand recouvrement, ce qui confère à ces liaisons un rôle important dans la détermination de la structure cristalline pour certains cristaux moléculaires.

Les distances séparant les donneurs et les accepteurs dans les complexes d'addition à l'état cristallin sont très grandes devant celles correspondant aux liaisons de covalence. Elles sont aussi beaucoup plus faibles que celles attendues pour des liaisons de Van der Waals [31].

II.6 Caractéristiques des complexes de transfert de charge

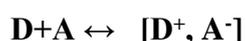
II.6.1 La stœchiométrie :

Après avoir mis en évidence la formation du complexe, on doit déterminer sa stœchiométrie c'est-à-dire sa composition. Plusieurs techniques sont décrites dans la littérature pour déterminer la stœchiométrie des complexes de transfert de charge parmi lesquelles on cite les méthodes spectroscopiques et les méthodes électrochimiques mais les méthodes les plus utilisées sont celles des variations continues de Job et la méthode de rapports molaires.

- la méthode des variations continues [32,33] impose 2 conditions :
 - Les concentrations initiales des solutions mères utilisées doivent être identiques.
 - Le volume des mélanges des deux solutions reste constant.
- Dans la méthode de rapports molaires pour les complexes de transfert de charge, l'absorbance est représentée en fonction du rapport de concentrations du donneur et de l'accepteur ($[D] / [A]$), et le point relatif au changement de pente de la courbe, correspond à la stœchiométrie du complexe formé.

II.6.2 Constante de formation (de stabilité) :

La plupart des constantes d'équilibre ont été déterminées par spectrophotométrie UV/Visible sur des complexes en phase liquide. En effet, nous observons non seulement l'absorption des deux composés individuels mais aussi l'apparition d'une nouvelle bande caractéristique du transfert de charge du complexe formé. La mesure de la constante d'équilibre s'effectue alors dans le domaine de longueur d'onde où seul le complexe absorbe. Pour une stœchiométrie 1 : 1; la réaction de complexation d'une molécule donneur avec un accepteur d'électrons peut être présentée comme suit :



L'équilibre thermodynamique d'un tel processus est caractérisé à une température donnée, par une constante d'équilibre ou communément désignée par la constante de stabilité qui est définie par :

$$K_{TC} = [D^+, A^-] / [D] [A]$$

Avec $[D^+, A^-]$ concentration à l'équilibre du complexe, $[A]$ concentration à l'équilibre de l'accepteur et $[D]$ concentration à l'équilibre du donneur. Une valeur élevée de cette constante confirme la stabilité du complexe de transfert de charge produit.

Ces constantes sont fréquemment mesurées par différentes méthodes : Méthode de Benesi Hildebrand [34], Méthode de Scott [35] et Méthode de Foster [36].

II.6.3 Les grandeurs thermodynamiques :

Les paramètres thermodynamiques tel que l'enthalpie (ΔH°) et l'entropie (ΔS°) liée à la formation des complexes de transfert de charge peuvent être calculées aisément à partir de l'équation suivante :

$$\ln K_{TC} = \frac{\Delta H^\circ}{RT} + \frac{\Delta S^\circ}{R} \quad (II.8)$$

Où :

R : Constante des gaz parfait ($R=8.413 \text{ J/mol.K}$) ; T : Température en Kelvin ($273+^\circ\text{C}$) ; K_{TC} : Constante de formation de complexe ;

En traçant la courbe ($\ln K_{TC} = f(\frac{1}{T})$) (Figure II.2), on peut définir les valeurs : (ΔH°) et (ΔS°).

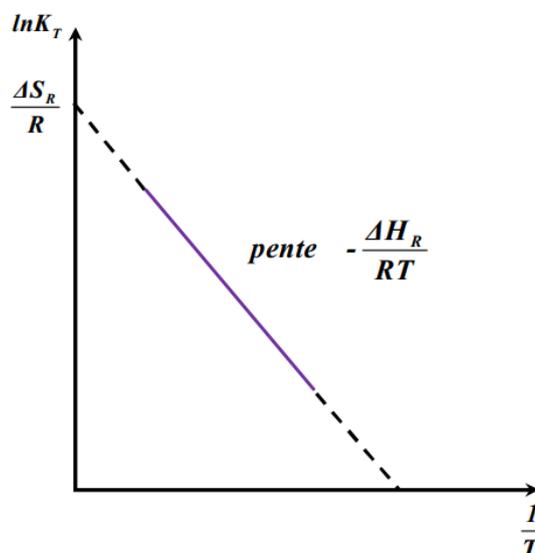


Figure II. 2: Détermination de l'enthalpie et de l'entropie de complexation [25].

Alors que la valeur de l'énergie libre standard a été évaluée à partir de la relation de de Van't Hoff [37] :

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ = -RT \cdot \ln K_{TC} \quad (II.9)$$

Où :

ΔG° : Energie libre du complexe de transfert de charge échange (KJ/mol).

II.6.4 Potentiel d'ionisation :

Dans les réactions de complexation par transfert de charge le potentiel d'ionisation (I_P ou bien I_D) du donneur D représente l'énergie requise pour enlever un électron de la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO : High Occuped Molecular Orbital).

Le pouvoir donneur d'électron du donneur dans ce type de réaction est mesuré par son potentiel d'ionisation dont la forme la plus simplifiée a été donnée par Brigler et Forster [38] :

$$IP = a + bv'_0 \quad (II.10)$$

v'_0 : est l'énergie des plus hautes orbitales moléculaires occupées à la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (de HOMO à LUMO)

Par exemple :

Pour les CTC du DDQ : $IP_{(ev)} = 5.76 + 1.52 \times 10^{-4}v'_0 (cm^{-1})$

Pour les CTC du TCNE : $IP_{(ev)} = 5.21 + 1.65 \times 10^{-4}v'_0 (cm^{-1})$

II.7 Classification des complexes donneur-accepteur :

Le type de complexe de transfert de charge dépend de la structure chimique de donneur et de l'accepteur d'électron. En fait, ces deux éléments pouvant être constitués soit de molécules (Benzène-Iode), d'atomes (Na-Br) ou d'ions ($C_2H_4-Ag^+$). Selon Mulliken la classification des donneurs et des accepteurs est comme suit :

II.7.1 Donneurs d'électrons

Les donneurs sont ainsi divisés en fonction de leur structure électronique, c'est-à-dire ceux possédant un doublet libre (n), des électrons appariés (π et σ) ou des électrons célibataires (radicaux libres R) :

Les donneurs (n) tels que les amines, les cétones, les alcools forment généralement des complexes très liés contrairement aux donneurs (σ), tels que les hydrocarbures aliphatiques qui libèrent un électron de leur orbitale de liaison et forment alors de faibles complexes.

Les donneurs (π), tels que les hydrocarbures et surtout les systèmes polycycliques ont tendance à perdre facilement un électron ce qui leur permet de former des complexes stables.

Les donneurs (R) forment seulement des complexes avec les accepteurs(Q) car avec les accepteurs à nombre pair d'électrons (v , n ou π), les composés sont de très faible durée de vie ou très instables. Ils donnent alors souvent lieu à des réactions intermédiaires [39].

Par souci de clarté, nous décrirons dans la suite de ce chapitre le donneur que nous allons utiliser dans nos travaux ; Le Métronidazole.

II.7.2 Accepteurs d'électrons

Les accepteurs ont été classés, de manière analogue, par les composés possédant des orbitales vacantes (v), des électrons appariés (π et σ) ou des électrons (radicaux libres Q).

Les accepteurs possédant des orbitales libres (v) regroupent les cations monoatomiques du type (Pd^{2+} , Ag^+ , Cu^{2+}), mais sont exclus les composés du type $\text{B}(\text{X})_3$, $\text{Al}(\text{X})_3$ qui forment des liaisons tellement fortes qu'il en résulte une liaison covalente.

Les accepteurs (σ) regroupent les halogènes ($\text{X}=\text{F}$, Cl , Br ou I) ou les molécules halogénées du type I_2 , Br_2 , ICl , ICN . Les complexes de transfert de charge formés avec ce type d'accepteurs et un donneur sont dits complexes « σ ».

Les accepteurs (π) incluent tous les composés aromatiques possédant des substituants très attracteurs d'électrons tels que les cyano-, halo- ou nitro-aromatiques, ainsi que les quinones. Dans ce cas les CTC formés avec ce type d'accepteurs et un donneur sont appelés complexes moléculaires pi « π ».

De même que pour les donneurs (R), les accepteurs (Q) donnent lieu à des réactions intermédiaires avec les donneurs (n , σ et π) [39].

Les accepteurs les plus connus sont :

❖ Dichlorodicyanobenzoquinone (DDQ)

Le 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, généralement abrégée en (DDQ) est un réactif utilisé en chimie organique comme agent de déshydrogénation des alcools, des phénols et des cétones stéroïdes [40]. Ce composé a été également utilisé comme agent d'oxydation des éthers [41] en passant par un CTC comme étape intermédiaire. Il fait partie des dérivés quinoniques dont la principale propriété est le caractère oxydant : il est capable d'accepter deux électrons pour former un radical semi-quinone et une hydroquinone.

Le DDQ est un solide jaune brillant, Son point de fusion $T_f = 486-488\text{ K}$, Il se décompose en présence d'eau en donnant du cyanure d'hydrogène HCN, mais il est stable dans les solutions aqueuses d'acides minéraux. Il est très soluble dans le THF et l'acétate d'éthyle, modérément solubles dans le dichlorométhane, toluène, dioxane et acide acétique, d'autre part il est insoluble dans l'eau (mais réagit avec).

La réactivité du DDQ a fait l'objet de nombreuses études. Entre autres, la déshydrogénation des stéroïdes possédant une activité biologique désirable.

Le DDQ par sa grande affinité électronique, forme également des complexes de TC dans la majorité de ses réactions.

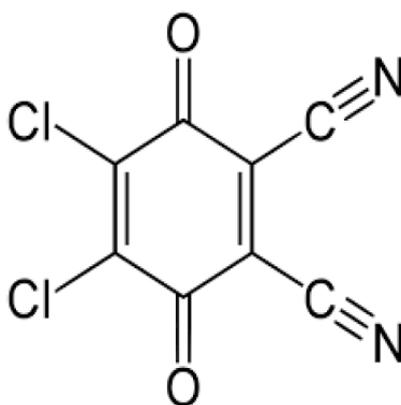


Figure II. 3: Structure du dichlorodicyanobenzoquinone (DDQ) [42].

Le DDQ représente l'accepteur que nous allons utiliser dans cette étude.

❖ Tétracyanoéthylène (TCNE)

Le Tétracyanoéthylène généralement abrégée en TCNE, également appelé éthylène tétracarbonitrile a été découvert dans les laboratoires de recherche de Du Pont de Nemours [43] en 1957.

La réactivité exceptionnelle du TCNE vient de plusieurs facteurs, comme sa capacité à réagir comme un bon dienophile. Il réagit facilement dans les réactions thermiques et non concentrées de type (2+2) avec les oléfines riches en électrons, aussi le TCNE par ses quatre cyano devient très rapide à réagir avec les nucléophiles comme les amines, les alcools, l'eau, les cétones et les anilines. Enfin il a de remarquables propriétés d'oxydant du fait de la facilité avec laquelle il forme des radicaux et des diradicaux d'anions en acceptant réversiblement un ou deux électrons.

Les groupes $-C \equiv N$ ont des orbitales π^* de basse énergie, de sorte que quatre groupes cyano conjugués avec la double liaison centrale constituent un système accepteur d'électrons.

Comptes tenu de son caractère d'accepteur d'électrons et de sa configuration plane, le TCNE a été utilisé comme accepteur pour préparer de nombreuses structures supraconductrices organiques en formant des complexes de transfert de charge [44]. Il est aussi capable de jouer un rôle de ligand et est capable de lier jusqu'à quatre métaux avec des applications dans les matériaux présentant des propriétés magnétiques [45]. Parmi ses analogues, on peut citer Tétracyanoquinondiméthane (TCNQ), qui joue aussi un rôle important dans la formation de complexes de transfert de charge.

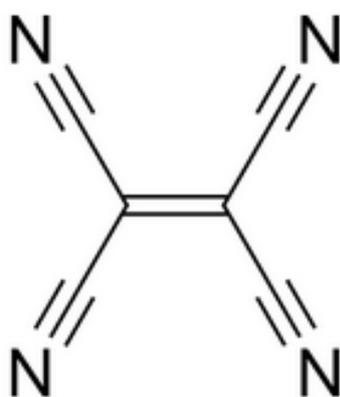


Figure II. 4: Structure du Tétracyanoéthylène (TCNE) [46].

❖ Tétracyanoquinondiméthane (TCNQ)

Le 7,7', 8,8'-tétracyanoquinodiméthane généralement abrégée en (TCNQ) est un composé structurellement apparenté à la 1,4-benzoquinone, il est utilisé en électronique moléculaire comme matériau de type n (accepteur d'électrons) pour former des complexes à transfert de charge. Le TCNQ est connu pour les sels de transfert de charge formés par son anion radical TCNQ dans les dispositifs photovoltaïques, les diodes électroluminescentes et les transistors à effet de champ organiques.

Le TCNQ et ses dérivés ont été utilisés comme dopants, conduisant à une augmentation de la mobilité des trous ou à l'abaissement des barrières d'injection. Un exemple classique est le traitement du tétrathiafulvalène (TTF), un donneur d'électrons, avec la TCNQ. Le TTF et TCNQ forment une paire d'ions, le complexe TTF-TCNQ [47]. Ce complexe agit comme un semi-conducteur organique qui présente une conductivité électrique métallique. On a également constaté que le TCNQ agit comme un agent de dopage de type p des films de graphène en raison de sa puissante capacité d'acceptation des électrons [48].

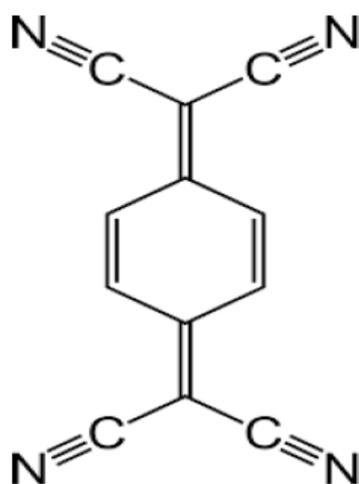


Figure II. 5: Structure du Tétracyanoquinondiméthane (TCNQ) [49].

❖ **L'acide picrique (AP)**

L'acide picrique est l'expression commune pour le composé chimique 2,4,6-trinitrophénol, également appelé acide carbo-azotique ou mélinite. Il fait partie des dérivés benzéniques nitrés. A l'état solide, c'est un composé cristallisé jaune et inodore. Il fond à 122 C° et explose à 300 C°. Il est soluble dans le benzène et l'acétone, il peut soluble dans l'eau ou l'alcool. Sa réaction avec certain métaux comme le plomb, le fer, le nickel et le cuivre entraîne la formation de sels très sensibles aux chocs, à la friction et la chaleur.

L'acide picrique est utilisé en chimie organique pour la préparation de sels cristallins de bases organiques (picrates) aux fins d'identification et de caractérisation. Il est également utilisé dans la réaction de Jaffé pour tester la créatinine dans le sang ; il forme un complexe coloré qui peut être mesuré à l'aide de la spectroscopie.

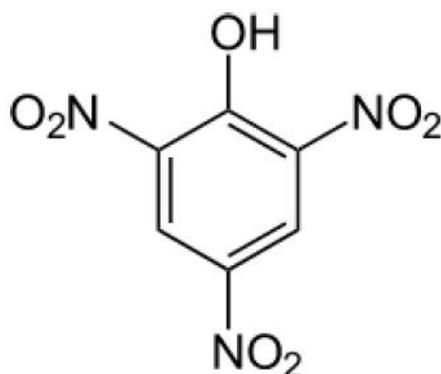


Figure II. 6: Structure de l'acide picrique [50].

❖ Le chloroaniline :

Le chloroaniline est une substance aromatique, obtenue par substitution d'une molécule d'aniline. Il est utilisé dans 19^{ème} siècle pour la production de teintures ; il est aussi employé comme intermédiaire dans la production de plusieurs herbicides et insecticides et produits pharmaceutiques. Le chloroaniline est toxique pour l'homme et très toxique pour l'environnement.

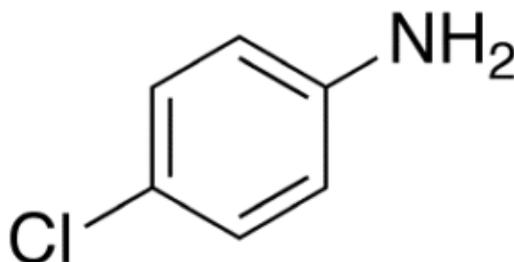


Figure II. 7: Structure du monochloroaniline [51].

❖ L'iode

Comme les autres halogènes, on le trouve essentiellement sous forme diatomique I_2 , correspondant à la diiode, solide gris métallique aux vapeurs violettes. Il est utilisé dans l'industrie, la photographie et en médecine comme révulsif et antiseptique en agriculture. On peut le trouver sous la forme organique : (CH_3I , les autres alkyls : éthyle, propyle ou liés à des composés plus complexes des allènes), ainsi que sous la forme inorganique comme : (I_2 , HIO_3 , HOI).

L' I_2 est un accepteur de type σ et il possède une grande polarisabilité moléculaire parmi les halogènes. Il forme un grand nombre de complexes moléculaires de transfert de charge avec plusieurs composés aromatiques, aliphatiques et hétérocycliques [52,53]. L'étude des complexes CT de diiode et de plusieurs donneurs a joué un rôle important dans le développement des théories d'association moléculaire. Il a été constaté que l'excitation de la bande de transfert de charge de l' I_2 – composé aromatique facilite la formation de l'état de transition pour l'addition d'un halogène aux composés aromatiques [54]. La diiode forme également des complexes CT 1 : 1 avec plusieurs médicaments tels que l'esmolol, la famotidine, le lansoprazole et l'oxprénolol [55].



Figure II. 8: Structure de la diiode [56].

II.8 Applications des complexes de transfert de charge

Les applications et les usages des complexes de transfert de charge couvrent un large domaine, allant de la médecine à la chimie dans leurs aspects les plus divers.

II.8.1 Dosage des principes actifs

Lorsque les conditions de la formation d'un complexe de transfert de charge sont bien cernées, les CTC stables ayant des coefficients d'extinction molaires importants peuvent être mis à profit pour le dosage des principes actifs. En fait, de nombreux médicaments sont facilement déterminés par des méthodes spectrophotométriques basées sur la formation de complexes de transfert de charge (CT) colorés entre des accepteurs d'électrons, soit des accepteurs σ ou π , et les médicaments comme donneurs d'électrons. Cette méthode spectrophotométrique qui est simple, précise et économique est présentée en tant que la méthode la plus pratique pour le dosage de différentes classes de médicaments sous la forme pure, dans les formulations pharmaceutiques, ainsi que dans des échantillons biologiques et a plusieurs avantages :

- Elle permet d'éviter les problèmes d'interférence avec la substance active. Cette dernière forme un complexe de transfert de charge de couleur intense qui absorbe le rayonnement dans la région visible et devient facile à détecter par l'opérateur.
- La réaction de complexation est une réaction rapide et se réalise à la température ambiante avec un seul réactif qui joue le rôle de l'accepteur dans un solvant.

Le tableau II.2 résume quelques médicaments dont les principes actifs on fait l'objet de dosage moyennant la formation des complexes de transfert de charge.

Tableau II. 2: Exemples de dosage de plusieurs médicaments en utilisant la réaction de TC.

Médicaments	Accepteurs	Réf
Sparfloxacin	-DDQ -TCNQ	[57]
Allopurinol	-Acide picrique -DDQ -Chloranil (CHL)	[58]
Doxepin hydrochloride	-DDQ -TCNQ -Acide p-chloranilique (p-CA)	[59]

Clotrimazole	-TCNE -TCNQ	[60]
Melatonine	-DDQ	[61]
Sulfacetamide	-Acide picrique -DDQ -Chloranil (CHL)	[62]

II.8.2 Semi conductivité

Le domaine de la semi-conductivité est une application importante de la formation des complexes moléculaires, telles que la résistivité des complexes de transfert de charge est plus faible que celle de leurs constituants organiques. Certaines protéines donnent naissance par formation de complexes moléculaires, à des substances semi-conductrices. Par exemple la complexation des protéines avec le p-chloroaniline peut considérablement augmenter les conductivités [63].

Cependant les propriétés semi-conductrices ne sont généralement pas applicables à tous les complexes moléculaires, ainsi la classe importante des complexes des amines avec les hydrocarbures aromatique ne semble pas posséder des propriétés semi-conductrices.

II.8.3 Synthèse organique

La synthèse des composés organiques représente un autre important domaine d'application. Par exemple, les complexes moléculaires des hydrures de métaux alcalins [64].

La formation de complexes se produit également au cours de nitration des composés aromatique et l'étude du mécanisme des réactions chimiques a été également étendue aux domaines des composés inorganiques par exemple, la réduction du bromate par des chlorures suppose la formation transitoire d'un complexe moléculaire et non celle d'un radical [64].

II.8.4 Applications analytiques

Le concept de complexes moléculaires est également utilisé en chimie analytique, ainsi leur formation a été mise en évidence par l'identification de composés grâce à des tests CCM. L'identification des sulfures d'alkyl-benzyle par formation de complexes moléculaires avec du chlorure mercurique en solution aqueuse ou éthanolique constitue un exemple [65].

Des isomères peuvent être séparés au moyen de complexes moléculaires, on peut obtenir par exemple, les isomères γ et δ de l'hexachlorocyclohexane [66] à l'état pur par réaction du mélange avec l'acide anthranilique, l'isomère γ forme en complexe 1:2 avec cet acide et peut ainsi être isolé de l'isomère δ . Ainsi que, Des gaz peuvent également être séparés par formation de complexes moléculaires et analyses chromatographiques [67].

Le complexe est aussi utilisé comme catalyseur pour la détermination des groupes hydroxyles alcooliques et des acides carboxyliques aliphatiques, la formation de complexe avec les picrates permet l'identification de certains composés organiques pour la détermination spectrophotométrique de leurs masses molaires [68].

II.8.5 Application en biologie

La formation des complexes de transfert de charge a été aussi utilisée en biologie, on peut noter également que les bases des acides nucléiques forment des complexes avec le chloranil. Ces complexes peuvent être préparés par dissolution des bases adénine, cytosine, thymine ou guanine dans le diméthylsulfoxyde en présence de chloranil, il se forme ainsi un complexe 1:1, ce mécanisme a été développé à partir de l'hypothèse de *Szent-Györgyi* [69]. Ainsi que, l'addition de nucléotide di ou tri-phosphoro-pyridine à des dérivés de l'indole conduit à une solution jaune et une nouvelle bande large apparaît du côté des grandes longueurs d'onde du spectre d'absorption de l'indole ; il se produit un transfert d'électron du noyau de l'indole à la pyridine triphosphonucléotide (T.P.N) [70].

Les propriétés donneur/accepteur d'électrons de quelques hormones ont été étudiées et leur aptitude quant au phénomène de transfert de charge a été précisée par spectrophotométrie et polarographie dans des solvants organiques. Ce qui suggère que la formation de complexe par transfert de charge doit jouer un rôle important dans les actions hormones [8].

II.9 Techniques de caractérisation des complexes de transfert de charge

Les techniques de caractérisation et détection les plus importantes sont basées sur une étude de certaines propriétés physiques, en particulier des spectres caractéristiques des solutions de complexes moléculaires. Parmi les techniques spectroscopiques classiques on cite ; spectroscopie UV-Visible, la spectroscopie infra-rouge (IR), Fluorescence, Diffraction des rayons X, la résonance magnétique nucléaire (RMN), la spectroscopie de masse, Chromatographie sur couche mince (CCM), Chromatographie (HPLC) et la potentiométrie. Une étude de quelques-uns de ces procédés est détaillée ci-dessous.

II.9.1 Détection de complexe de transfert de charge en solution

- **Spectroscopie UV-Visible :**

La Spectroscopie UV-Visible est une technique d'analyse très utilisée pour les substances minérales et organiques. La plus part des complexes de transfert de charge donnent naissance à un spectre d'absorption aux bandes larges et intenses dans le domaine visible et ultraviolet, du aux transitions électroniques c'est pourquoi la technique de spectroscopie UV-Visible représente un très bon moyen pour les caractériser. D'ailleurs plus de 90% des analyses médicales sont basées sur cette technique. Ceci est dû à :

- a) Une grande sensibilité : limites de détection en spectroscopie d'absorption : 10^{-5} à 10^{-7} M.
- b) Une bonne sélectivité : on peut trouver une longueur d'onde ou un seul des analytes absorbe.
- c) Une bonne exactitude : les erreurs relatives sur la concentration sont de l'ordre de : 1-5%.
- d) Champ d'application très vaste : même si l'analyte à étudier n'absorbe pas, on peut le faire réagir avec un réactif chromophore pour former un produit absorbant. (cette réaction de dérivatisation doit être quantitative).
- e) Une facilité de mise en œuvre (méthodes automatisées) et pas couteuse en le comparant avec les autres techniques.

L'analyse quantitative par la spectrométrie UV-visible est très employée (beaucoup plus que l'analyse qualitative) grâce à l'utilisation de la loi de Beer-Lambert [71].

Pour les complexes de transfert de charge, on peut noter que plus la longueur d'onde de la bande de transfert de charge est élevée, plus la stabilité du complexe est grande et, plus complet est le phénomène de transfert d'électron du donneur à l'accepteur. Ainsi, La formation de ces complexes peut être accompagnée soit d'un déplacement d'une bande d'absorption vers les plus grandes longueurs d'onde dans un domaine spectral s'étendant de l'ultraviolet au visible.

- **Fluorescence :**

La spectroscopie par fluorescence utilise le phénomène inverse de spectrophotométrie d'absorption. Les molécules sont excitées et émettent de la lumière aux énergies caractéristiques de leur structure, et à une intensité proportionnelle à la

concentration de l'échantillon. Cette méthode donne des résultats quantitatifs très précis pour certains complexes moléculaires [72].

II.9.2 Détection de complexe de transfert de charge à l'état solide

- **Spectroscopie Infrarouge (IR) :**

L'infrarouge est une technique d'analyse également utilisée pour étudier et caractériser différentes sortes des complexes moléculaires. Cette technique fournit des informations, inaccessibles par d'autres techniques, sur la structure, la composition moléculaire, et les interactions au sein d'un échantillon [73].

Pour le complexe de transfert de charge, les bandes d'absorption infrarouge de l'un ou des deux composés peuvent être modifiées, si dans le complexe de TC, les liaisons sont fortes avec des orientations relatives privilégiées, stabilisées par une forme ionique (D⁺-A). Dans des complexes pour lesquels les liaisons sont faibles, les bandes d'absorption de vibration du spectre infrarouge sont très légèrement perturbées.

En général, Les fréquences de vibration du donneur diminuent lors de la formation du complexe, car les constantes de force de certains modes sont sensibles aux orbitales actives mises en jeu dans les interactions de transfert de charge en particulier si les molécules sont petites et, si les orbitales actives sont plus localisées.

- **Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :**

Les spectres RMN ont été utilisés pour l'étude des structures des complexes moléculaires. Elle est utile aussi bien en analyse quantitative qu'en analyse structurale mais c'est surtout dans ce dernier domaine qu'elle fait preuve de toute sa puissance. C'est une méthode performante permettant d'obtenir des renseignements sur la structure d'une molécule. Elle permet de préciser la formule semi-développée et la stéréochimie des molécules organiques [74]. La RMN du proton permet de déterminer la géométrie exacte du complexe de transfert de charge.

II.10 Présentation du donneur : Le Métronidazole

II.10.1 Introduction

Les dérivés du nitroimidazole ont attiré une attention considérable au cours des années en raison de leurs activités biologiques variées telles que ; antibactériennes, antituberculeuses, antiparasitaires, anticancéreuses et particulièrement antimicrobiennes [75].

Les médicaments à base de 5-nitroimidazole sont utilisés depuis plusieurs années pour traiter les infections causées par des bactéries et un certain nombre de parasites protozoaires pathogènes, car les dérivés du nitroimidazole peuvent être bioréduits pour créer des substances électrophiles qui peuvent endommager les protéines et les acides nucléiques [76].

Le Métronidazole (MNZ), est un dérivé du 5-nitroimidazole aux propriétés antimicrobiennes utilisé comme médicament anti-amibien, anti-protozoaire et antibactérien. Il a été synthétisé pour la première fois dans les années 1950 sous le nom de marque Flagyl [15].

Le Métronidazole est un antibiotique couramment utilisé pour traiter de nombreuses maladies graves causées par diverses formes de bactéries anaérobies, micro-aérophiles et d'infections protozoaires, notamment celles du tractus génital féminin, de la cavité buccale, de l'abdomen et de la peau [77]. C'est un traitement de choix des anti-infectieux protozoaires comme *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* et des infections anaérobies à Gram négatif comme *Helicobacter pylori* et des anaérobies à Gram positif comme *Clostridia* [78-82]. En outre, il a été utilisé comme additif pour éliminer les parasites dans les aliments pour les volailles, les porcs, les bovins et les poissons [83]. Ce médicament est également employé pour la radio sensibilisation de tumeurs hypoxiques [84].

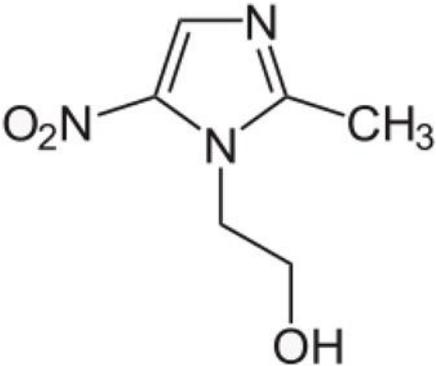
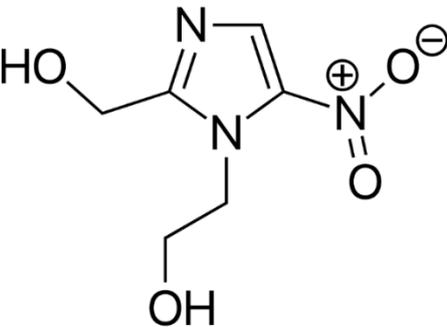
Le MNZ a commencé à être utilisé commercialement en 1960 en France. En 2018, il était le 119^{ème} médicament le plus prescrit aux États-Unis, avec plus de 5 millions de prescriptions. Aujourd'hui ; il est l'un des médicaments les plus employés dans le monde et figure sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé [85].

Les effets secondaires du MNZ sont les suivants : sensation de brûlure ou d'engourdissement dans les pieds ou les mains, confusion, vertiges, somnolence, fièvre, nausées, maux de tête, goût métallique, sécheresse de la bouche, glossite, urticaire, prurit, brûlure urétrale et urine de couleur foncée [86-88]. Certaines études ont rapporté que ce médicament induit une encéphalopathie [89] et qu'il présente également une génotoxicité et une cancérogénicité [90].

II.10.2 Description du Métronidazole

Le tableau II.3 récapitule tous les propriétés chimiques et pharmacocinétiques de Métronidazole

Tableau II. 3: Les propriétés chimiques, cliniques et pharmacocinétiques de Métronidazole.

Identité chimique [91]	
Nom chimique IUPAC	2-(2-méthyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl) éthanol
Formule brute	C ₆ H ₉ N ₃ O ₃
Masse molaire	171.156 g·mol ⁻¹
Numéro CAS	443-48-1
Formule développée	
Données cliniques	
Noms commerciaux	Flagyl, Filmet, Metro, MétrogyL.
Voies d'administration	Par voie orale, topique, rectale, intraveineuse (IV), vaginale.
Données pharmacocinétiques [92]	
Biodisponibilité	80% (par voie orale), 60-80% (par voie rectale), 20-25% (par voie vaginale)
Liaison aux protéines	20 %
Métabolisme	Foie
Métabolites	HydroxyMétronidazole
	
Demi-vie d'élimination	8 heures
Excrétion	Urine (77%), fèces (14%)

II.10.3 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de Métronidazole est basé sur la réduction du groupe nitro par l'enzyme nitro réductase comme la thiorédoxine réductase (TrxR) ou la ferredoxine. L'anion nitroradical résultant subit une réduction supplémentaire pour générer un nitrosoimidazole qui réagit avec les groupes sulphydryles et perturbe l'ADN des cellules microbiennes. Ce groupe est ensuite réduit en amine par l'intermédiaire de l'hydroxylamine. En présence d'oxygène, cependant, l'anion nitroradical est rapidement réoxydé en son médicament parent respectif avant que des intermédiaires nitroso ne puissent être formés. Malgré le stress oxydatif qui en résulte, ce cycle futile est censé rendre le traitement au Métronidazole sûr chez l'homme [93,94].

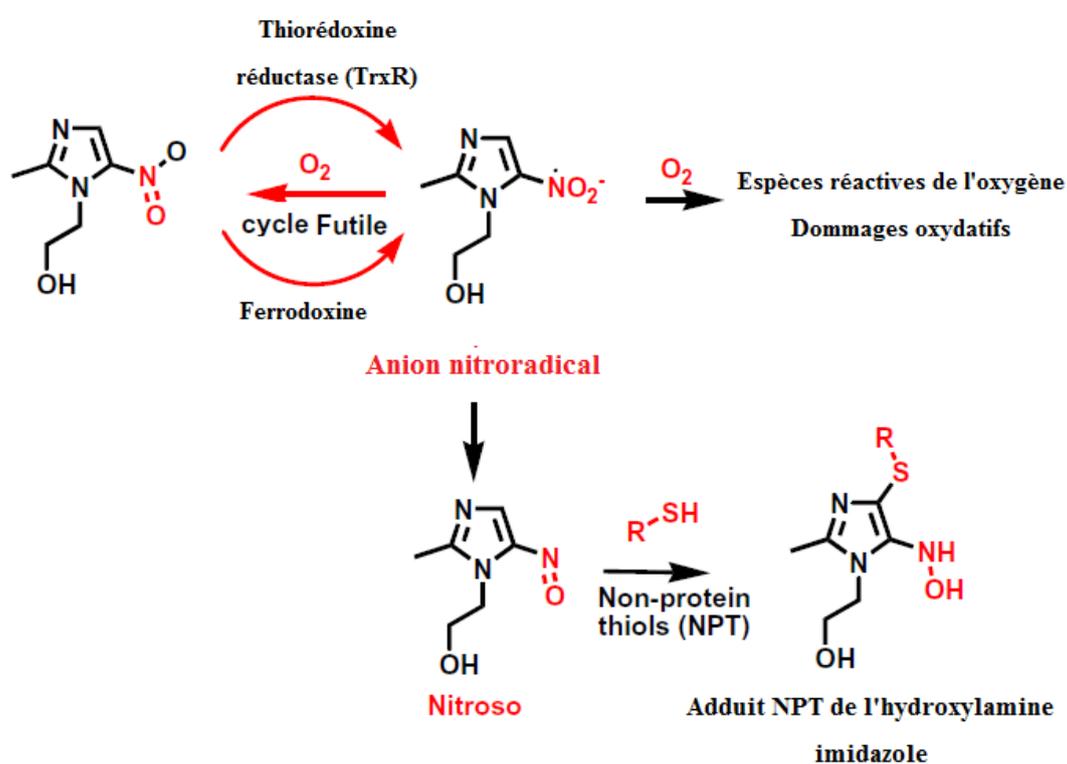


Figure II. 9: Mécanisme responsable de l'activité du MNZ [93].

II.11 Conclusion

Ce chapitre a été consacré à la description des complexes de transfert de charge, leur base théorique, le mécanisme de leur formation, leur applications aussi les méthodes de détection. Ainsi, il comporte une discussion sur les principaux accepteurs utilisés pour la formation de ce type des complexes en plus de la molécule donneur qui nous avons utilisé dans nos travaux ; le Métronidazole.

Références bibliographiques

- [1] Salem, H. (2002). *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 29(3), 527-538.
- [2] Bazzi, H. S., Mostafa, A., AlQaradawi, S. Y., & Nour, E. M. (2007). *J. Mol. Struct.*, 842 (1-3), 1-5.
- [3] Mohamed, E. (2008). *Spectrochim. Acta Part A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, 69(1), 216-221.
- [4] Roy, D. K., Saha, A., & Mukherjee, A. K. (2005). *Spectrochim. Acta Part A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, 61(9), 2017-2022.
- [5] Slifkin, M. A. (1971). *Charge transfer interactions of biomolecules*, Academic Press. New York.
- [6] Gutmann, F., Johnson, C., Keyzer, H., & Molnar, J. Marcel Dekker Inc.; (1992). *Charge Transfer Complexes in Biochemistry Systems*.
- [7] Korolkovas, A. (2008). *Essentials of medicinal chemistry*. John Wiley & Sons. New York.
- [8] Dozal, A., Keyzer, H., Kim, H. K., & Wang, W. W. (2000). *Int. J. Antimicrob. Agents*, 14(3), 261-265.
- [9] Khan, I. M., Ahmad, A., & Ullah, M. F. (2013). *Spectrochim. Acta Part A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, 102, 82-87.
- [10] Khan, I. M., Ahmad, A., Miyan, L., Ahmad, M., & Azizc, N. (2017). *J. Mol. Struct.*, 1141, 687-697.
- [11] Datta, A. S., Bagchi, S., Chakraborty, A., & Lahiri, S. C. (2015). *Spectrochim. Acta Part A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, 146, 119-128.
- [12] Bagchi, S., Sharma, K., Chakraborty, A., & Lahiri, S. C. (2012). *Spectrochim. Acta Part A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, 95, 637-647.
- [13] El-Habeeb, A. A., Al-Saif, F. A., & Refat, M. S. (2014). *Spectrochim. Acta Part A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, 123, 455-466.
- [14] Adegoke, O. A., Thomas, O. E., & Emmanuel, S. N. (2016). *J. Taibah Univ. Sci.*, 10(5), 651-663.
- [15] Alasaddy, S. A. (2018). *J. Pharm. Sci. Res.*, 10(12), 3066-3073.
- [16] Mulliken, R. S. (1950). *Journal of the American Chemical Society*, 72(10), 4493-4503.
- [17] Mulliken, R. S., & Peason, W. B. (1969). *Molecular Complexes*, Wiley-Interscience. New York.
- [18] Foster, R. (1969). *Organic charge-transfer complexes*, Academic Press. London.
- [19] Mulliken, R. S. (1952). *J. Am. Chem. Soc.*, 74(3), 811-824.
- [20] Mulliken, R. S. (1952). *J. Phys. Chem.*, 56(7), 801-822.
- [21] Mulliken, R. S. (1964). *J. Phys. Chim. Biol.*, 61, 20-38.

- [22] Murrell, J. N. (1956). 735. *J. Chem. Soc.*, 3779-3784.
- [23] Murrell, J. N. (1971). *The theory of the electronic spectra of organic molecules*. London: Chapman and Hall.
- [24] Chakrabarty, S. K., & Chandra, A. K. (1962). *Nature*, 49(9), 206-206.
- [25] Sahra, K. (2015). *Contribution à l'étude des complexes moléculaires du diclofénac : Etudes expérimentales et par modélisation moléculaire*. Thèse de Doctorat, Université de 08 Mai 1945- Guelma.
- [26] Anderson, J. S. (1937). *Nature*, 140(3544), 583-584.
- [27] Powell, H. M. (1935). *J. Chem. Soc.*, 580-584.
- [28] Wallwork, S. C., & Harding, T. T. (1953). *Nature*, 171(4340), 40-41.
- [29] Nakamoto, K. (1952). *J. Amer. Chem. Soc.*, 74(7), 1739-1742.
- [30] Powell, H. M., & Huse, G. (1943). *J. Chem. Soc.*, 117, 435-437.
- [31] Gerschel, A. (1995). Liaisons intermoléculaires. Les forces mises en jeu dans la matière condensée. *EDP Sciences Editions*.
- [32] Job, P. (1928). *Ann. chim*, 9(11), 113-203.
- [33] Habeeb, M. M., Al-Attas, A. S., & Al-Raimi, D. S. (2015). *Spectrochim. Acta Part A. Mol. Biomol. Spectrosc*, 142, 196-203.
- [34] Benesi, H. A., & Hildebrand, J. H. J. (1949). *J. Amer. Chem. Soc.*, 71(8), 2703-2707.
- [35] Scott, R. L. (1956). *Rec. Trav. Chim.*, 75(7), 787-789.
- [36] Foster, R., & LI, D. (1953). *J. Chem. Soc.*, 3817.
- [37] Salman, H. M. A., Abu-Krishna, M. M., & El-Sheshtawy, H. S. (2004). *Can. J. Anal. Sci. Spectrosc*, 49(5), 282-289.
- [38] Wentworth, W. E., Drack, G. W. (1964). *Molecular charge transfer complexe*, university of Houston, Texas, 41, 7.
- [39] Soltani, S. (2019). *Étude physico chimiques des interactions non covalentes dans les complexes d'inclusion et de transfert de charge des arylsulfonylurées*. Thèse de Doctorat, Université de 08 Mai 1945- Guelma.
- [40] Walker, D., & Hiebert, J. D. (1967). *Chem. Rev*, 67(2), 153-195.
- [41] Bhattacharya, A., DiMichele, L. M., Dolling, U. H., Grabowski, E. J., & Grenda, V. J. (1989). *J. Org. Chem.*, 54(26), 6118-6120.
- [42] <https://fr.wikipedia.org/wiki/2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone>
- [43] Nagao, Y., Kumagai, T., Yamada, S., Fujita, E., Inoue, Y., Nagase, Y., & Abe, T. (1985). *J. Chem. Soc, Perkin. Trans.1*, 2361-2367.
- [44] Javier casado-Bellver, F., Gonzalez-Rosende, E., Asensio, A., Cava-Montesinos, P., Miquel jorda-gregori, J., Spelvada-Arque, J. *ECSOC-4*, 2000, 1, 30.

- [45] Miller, J. S. (2006). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45(16), 2508-2525.
- [46] <https://fr.wikipedia.org/wiki/T%3%A9tracyano%3%A9thyl%3%A8ne>
- [47] Ferraris, J., Cowan, D. O., Walatka, V. T., & Perlstein, J. H. (1973). *J. Am. Chem. Soc.*, 95(3), 948-949.
- [48] Ishikawa, R., Bando, M., Morimoto, Y., & Sandhu, A. (2011). *Nanoscale. Res. Lett.*, 6(1), 1-5.
- [49] <https://fr.wikipedia.org/wiki/TCNQ>
- [50] https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_picrique
- [51] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Chloramine>
- [52] Tsubomura, H. (1960). *J. Am. Chem. Soc.*, 82(1), 40-45.
- [53] Pullen, S., Walker, L. A., & Sension, R. J. (1995). *J. Chem. Phys.*, 103(18), 7877-7886.
- [54] De Violet, P. F., Bonneau, R., & Jousset-Dubien, J. (1974). *Chem. Phys. Lett.*, 28(4), 569-572.
- [55] Karuna, T., Neelima, K., Venkateshwarlu, G., & Swamy, P. Y. (2006). *J. Sci. Ind. Res.*, 65, 808-811.
- [56] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Diode>
- [57] Shehab, O. R., & Mansour, A. M. (2015). *J. Mol. Struct.*, 1093, 186-194.
- [58] Refat, M. S., Saad, H. A., ADAM, A., MAJID, A., AL-OMAR, M. A., & NAGLAH, A. M. (2016). *Acta Pharm.*, 66(4), 533-542.
- [59] Rahman, N., Sameen, S., & Kashif, M. (2016). *J. Mol. Liq.*, 222, 944-952.
- [60] Ismail, N. B. S., & Narayana, B. (2017). *J. Taibah Univ. Sci.*, 11(5), 710-717.
- [61] Mohamed, G. G., Hamed, M. M., Zaki, N. G., Abdou, M. M., Mohamed, M. E. B., & Abdallah, A. M. (2017). *Spectrochim. Acta Part A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, 182, 143-159.
- [62] Shehab, O. R., Soliman, F. A., Abdel-Ghani, N. T., & Mansour, A. M. (2020). *Spectrochim. Acta Part A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, 228, 117821.
- [63] Davis, K. M. C., Eley, D. D., & Snart, R. S. (1960). *Nature*, 188(4752), 724-725.
- [64] Sigalla, J. (1958). *J. Chem. Phys.*, 55, 758-767.
- [65] Vecera, M. (1985). *Chem. Listy.*, 52, 144.
- [66] Furst, H., Praeger, K. (1985). *Chem. Tech. Berlin.*, 10, 603.
- [67] Brown, H. C., & Rao, B. S. (1958). *J. Amer. Chem. Soc.*, 80(20), 5377-5380.
- [68] AlQaradawi, S. Y., & Nour, E. M. (2007). *Spectrochim. Acta Part A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, 68(3), 908-911.
- [69] _Szent-Györgyi, A. (1960). *Introduction to Submolecular biology*, Academic Press. New York.

- [70] Cilento, G., & Giusti, P. (1959). *J. Amer. Chem. Soc.*, 81(14), 3801-3802.
- [71] Ardjani, T. E. A. (2017). *Etudes Théorique Structurale et Spectroscopique de Système d'Intérêt Thérapeutique*. Thèse de Doctorat, Université abou bekr Belkaid- Tlemcen.
- [72] Belferragui, M. (2015). *Etude de la formation des complexes de transfert de charge des carboxylsulfamides*. Thèse de Doctorat, Université de 08 Mai 1945- Guelma.
- [73] Atkins, P., & De Paula, J. (2006). *Physical Chemistry*, 8th Edition, Oxford University Press. New York.
- [74] Gunther, H. (2013). *NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry*, 3 rd Edition, Masson.
- [75] Zhang, L., Chang, J. J., Zhang, S. L., Damu, G. L., Geng, R. X., & Zhou, C. H. (2013). *Bioorganic Med. Chem.*, 21(14), 4158-4169.
- [76] Wang, S. F., Yin, Y., Qiao, F., Wu, X., Sha, S., Zhang, L., & Zhu, H. L. (2014). *Bioorganic Med. Chem.*, 22(8), 2409-2415.
- [77] Adam, A. M. A. (2016). *Russ. J. Gen. Chem.*, 86(5), 1137-1143.
- [78] Ceruelos, A. H., Romero-Quezada, L. C., Ledezma, J. R., & Contreras, L. L. (2019). *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 23(1), 397-401.
- [79] Löfmark, S., Edlund, C., & Nord, C. E. (2010). *Clin. Infect. Dis.*, 50, S16-S23.
- [80] Freeman, C. D., Klutman, N. E., & Lamp, K. C. (1997). *Drugs*, 54(5), 679-708.
- [81] Gardner, T. B., & Hill, D. R. (2001). *J. Am. Med. Assoc.*, 14(1), 114-128.
- [82] Sisson, G., Goodwin, A., Raudonikiene, A., Hughes, N. J., Mukhopadhyay, A. K., Berg, D. E., & Hoffman, P. S. (2002). *Antimicrob. Agents Chemother*, 46(7), 2116-2123.
- [83] Xiao, C., Ma, K., Cai, G., Zhang, X., & Vessally, E. (2020). *J. Mol. Graph. Model*, 96, 107539.
- [84] Zia, J., Farhat, S. M., Aazam, E. S., & Riaz, U. (2021). *Env. Sci. Pollut. Res.*, 28(4), 4125-4135.
- [85] Saidi, I., Soutrel, I., Floner, D., Fourcade, F., Bellakhal, N., Amrane, A., & Geneste, F. (2014). *J. Hazard. Mater*, 278, 172-179.
- [86] Kapoor, K., Chandra, M., Nag, D., Paliwal, J. K., Gupta, R. C., & Saxena, R. C. (1999). *Int J Clin Pharmacol Res*, 19(3), 83-88.
- [87] Khaw, M., & Panosian, C. B. (1995). *Clin. Microbio. Rev*, 8(3), 427-439.
- [88] Calzada, F., Cervantes-Martínez, J. A., & Yépez-Mulia, L. (2005). *J. Ethnopharmacol.*, 98 (1-2), 191-193.
- [89] Toumi, S., Hammouda, M., Essid, A., Medimagh, L., Slamia, L. B., & Laouani-Kechrid, C. (2009). *Médecine et maladies infectieuses*, 39(12), 906-908.
- [90] Purohit, V., & Basu, A. K. (2000). *Chem. Res. Toxicol.*, 13(8), 673-692.

[91] Bucklin, M. H., Groth, C. M. and Henriksen, B. (2014). *Encyclopedia of Toxicology*, 3rd Edition. (Academic Press, Salt Lake City, USA), 330–331.

[92] Wilcox, M.H. (2017). *Infectious Diseases II – Nitroimidazoles, Métronidazole, Ornidazole and Tinidazole; and Fidaxomicin*

[93] Salahuddin, A., Agarwal, S. M., Avecilla, F., & Azam, A. (2012). *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, 22(17), 5694-5699.

[94] Mushtaque, M., Ahamad, S., Jahan, M., Hussain, K., & Khan, M. S. (2016). *RSC Adv.*, 6(1), 815-824.

Chapitre III

Les méthodes quantiques de la modélisation moléculaire

III.1 Introduction

La démarche théorique et plus généralement calculatoire fait de plus en plus partie intégrante de la recherche en chimie. Longtemps cantonnée dans un rôle d'explication a posteriori des résultats de l'expérience, la théorie en devient partenaire, en lui fournissant des outils d'exploitation des données.

Cette évolution est sans aucun doute à mettre au crédit du perfectionnement continu des méthodes théoriques, mais elle résulte également de l'accroissement fulgurant des possibilités du calcul numérique. L'évolution va donc dans le sens de calcul de plus en plus précis, sur des molécules de taille de plus en plus importantes et des systèmes de plus en plus complexe.

La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique [1]. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire elles peuvent être extrêmement complexes et demander des centaines d'heures de temps d'ordinateur, même sur un super-ordinateur. En plus, ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation de quantités impressionnantes de nombres en quelques représentations graphiques facilement interprétables [2].

Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être réparties en trois catégories [3] :

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

Le défi de la chimie quantique est de trouver les solutions de l'équation de Schrödinger pour des systèmes chimiques. En effet, le comportement électronique et nucléaire des molécules, étant responsable des propriétés chimiques, peut être décrit de façon réaliste à partir de cette équation. Devant la complexité de L'Hamiltonien, un certain nombre de simplifications dues à des approximations ont été proposées. Différentes méthodes de résolution ont alors été développées. En particulier, le développement grandissant des moyens informatiques ont permis le développement de ces méthodes [4]. Nous distinguons trois approches :

- **Les méthodes *ab initio*** : elles visent à la résolution de l'équation électronique de Schrödinger pour déterminer la fonction d'onde approchée du système étudié ;

- *Les méthodes semi-empiriques* : elles sont une simplification des méthodes *ab initio* et sont paramétrées de façon à reproduire des résultats expérimentaux. Les méthodes semi-empiriques sont surtout utilisées pour des systèmes moléculaires de très grande dimension ou pour une première optimisation de structures moléculaires.

- *La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)* : elle recherche la densité électronique la plus proche possible en partant du principe que la densité électronique d'un système d'électron détermine toutes les propriétés de ce système ;

Dans ce chapitre nous allons présenter dans la première partie les principes fondamentaux, les approximations et les outils nécessaires à la résolution de l'équation de Schrödinger. Ensuite, nous abordons dans la deuxième partie les formalismes de méthodes de calculs quantiques utilisés dans ce travail ; les méthodes de la fonctionnelle de la densité DFT. Pour finir ce court exposé théorique, nous parlerons des outils méthodologiques utilisés pour analyser les fonctions d'onde issues de nos calculs.

III.2 Fondements de la chimie quantique

III.2.1 Equation de Schrödinger

La chimie quantique consiste à l'utilisation des méthodes basées sur la résolution de l'équation fondamentale établie par Erwin-Schrödinger en 1925 [5], afin de déterminer l'énergie et la fonction d'onde d'une molécule. La formule générale de cette équation d'un système composé de N noyaux et n électrons à l'état stationnaire (indépendante du temps) est d'écrit par la relation suivante :

$$\hat{H} \Psi(r, R) = E \Psi(r, R) \quad (III. 1)$$

Où :

E : est Energie du système.

Ψ : une fonction d'onde multiélectronique dépendant des coordonnées électroniques, et des coordonnées nucléaires.

R et r : l'ensemble des coordonnées des noyaux et des électrons respectivement.

H : est l'opérateur Hamiltonien de l'énergie qui prend généralement en considération cinq contributions de l'énergie totale : l'énergie cinétique des électrons, l'énergie cinétique des noyaux, la répulsion entre les électrons, la répulsion entre les noyaux et l'attraction des électrons aux noyaux.

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

Tel que chaque terme est défini comme suit

\hat{T}_e : L'opérateur d'énergie cinétique due aux électrons ;

$$\hat{T}_e = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2$$

\hat{T}_n : L'opérateur d'énergie cinétique due aux noyaux ;

$$\hat{T}_n = -\frac{\hbar^2}{2M_k} \sum_{k=1}^N \nabla_k^2$$

\hat{V}_{ee} : L'opérateur de répulsion électronique ;

$$\hat{V}_{ee} = + \sum_{i=1}^n \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}$$

\hat{V}_{nn} : L'opérateur de répulsion noyau-noyau ;

$$\hat{V}_{nn} = + \sum_{k=1}^N \sum_{k>L}^N \frac{e^2 Z_k Z_L}{4\pi\epsilon_0 R_{KL}}$$

\hat{V}_{en} : L'opérateur d'interaction électron-noyau ;

$$\hat{V}_{en} = - \sum_{k=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{e^2 Z_k}{4\pi\epsilon_0 r_{ki}}$$

Où :

\hbar : est la constante de Planck h divisée par 2π .

m_e : est la masse d'électron.

∇_i : est l'opérateur d'énergie cinétique correspondant à l'électron i .

∇_k : est l'opérateur d'énergie cinétique correspondant du noyau K .

Z_K et M_K : sont le numéro atomique et la masse du noyau K .

r_{ij} , r_{ki} et R_{KL} : sont les distances entre électrons i et j , entre électron i et noyau K et entre noyaux K et L respectivement.

En unités atomiques ($\hbar = m_e = e = 1$, et aussi $4\pi\epsilon_0 = 1$), l'Hamiltonien \hat{H} se simplifie sous la forme :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{k=1}^N \frac{1}{2M_K} \nabla_K^2 + \sum_{i=1}^n \sum_{i>j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{k=1}^N \sum_{k>L}^N \frac{Z_k Z_L}{R_{KL}} - \sum_{k=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_k}{r_{Ki}} \quad (\text{III.3})$$

L'équation de Schrödinger étant une équation aux valeurs propres. L'ensemble des valeurs de E sont associées à des états formant généralement un spectre. Cependant la résolution de l'équation de Schrödinger n'est pas unique, plusieurs couples (Ψ, E) existent, et correspondent à ce qui est appelé les états électroniques du système moléculaire, ou ceux possédant la même énergie, sont dits dégénérés. Parmi les états électroniques, on distingue l'état fondamental qui possède une énergie minimale et les états excités qui eux possèdent une énergie plus élevée.

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

L'existence à la fois des coordonnées électroniques et nucléaires, ainsi que les termes de répulsions bi électroniques, rendent la résolution sous une forme analytique directe impossible, hormis dans les cas mono-électroniques élémentaires (H, H_2^+). En raison de cette difficulté, il est nécessaire d'effectuer certaines approximations afin d'obtenir des résolutions approchées.

III.2.2 Approximations de bases

III.2.2.1 L'approximation de Born-Oppenheimer

La première et la plus fondamentale approximation utilisée pour simplifier la résolution de l'équation de Schrödinger (III.1) est l'approximation de Born-Oppenheimer, proposé par Max Born et Robert Oppenheimer en 1927 [6]. Cette approximation qui est aussi appelée l'approximation adiabatique, est d'une importance capitale puisqu'elle permet d'étudier séparément les mouvements des électrons et des noyaux. Elle est fondée sur le fait que la masse des noyaux est beaucoup plus importante que celle des électrons (ils sont au moins 1836 fois plus lourds que les électrons), ils se déplacent plus lentement. Par conséquent, les électrons

réagissent instantanément à toute modification de la position des noyaux. Ainsi, la distribution électronique au sein d'une molécule dépend surtout de la position des noyaux fixes. De là, l'énergie cinétique des noyaux T_N est considérée comme négligeable et le terme de répulsion entre les noyaux est considéré comme constant. Ainsi, l'Hamiltonien du système dans l'équation (III.2) s'écrit de la forme :

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn} + \hat{V}_{en} \quad (III.4)$$

L'approximation de Born- Oppenheimer permet de résoudre les problèmes nucléaires et électroniques de façon indépendante. Il est alors possible de diviser l'hamiltonien en deux parties, un hamiltonien électronique \hat{H}_e et un hamiltonien nucléaire \hat{H}_n .

$$\hat{H} = \hat{H}_e + \hat{H}_n \quad (III.5)$$

La fonction d'onde totale $\Psi(r, R)$ est exprimée sous la forme d'un produit de deux fonctions indépendantes l'une de l'autre ; une fonction d'onde électronique $\Psi_e(r, R)$ et une fonction d'onde nucléaire $\Psi_n(R)$.

$$\Psi(r, R) = \Psi_e(r, R) \cdot \Psi_n(R) \quad (III.6)$$

Le Hamiltonien électronique peut ainsi être défini comme :

$$H_e = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{k=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_k}{r_{Ki}} + \sum_{i=1}^n \sum_{i>j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (III.7)$$

$$H_e = \sum_i^n h_i + \sum_{i=1}^n \sum_{i>j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (III.8)$$

Avec :

$$h_i = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{k=1}^N \frac{Z_k}{r_{Ki}}$$

On écrit :

$$H_e \langle \Psi_e \rangle = E_e \langle \phi_e \rangle \quad (III.9)$$

La valeur propre du Hamiltonien électronique (III.7) est l'énergie électronique. Elle dépend paramétriquement des coordonnées des noyaux : $E_e = E_e(R_K)$. Quant à la fonction d'onde électronique, elle dépend explicitement des coordonnées électroniques, et paramétriquement des coordonnées atomiques : $\phi_e = \phi_e(r_i; R_K)$.

L'énergie de Born-Oppenheimer du système en fonction des positions R des noyaux figés s'écrit :

$$E(\mathbf{R}) = E_e(\mathbf{R}) + \hat{V}_{nn} \quad (\text{III. 10})$$

La somme de la valeur propre associée à l'énergie électronique et au potentiel de répulsion coulombien V_{nn} , définit un potentiel effectif qui gouverne les mouvements nucléaires, ces mouvements varient d'un état électronique à un autre.

Une fois les équations électroniques résolues, il est possible de résoudre le problème nucléaire. Comme les électrons bougent beaucoup plus vite que les noyaux, les coordonnées électroniques sont remplacées par leur valeur moyenne. Le Hamiltonien nucléaire pour le mouvement des noyaux dans le champ moyen des électrons est donné par :

$$H_n = -\frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \frac{1}{M_K} \nabla_K^2 E(\mathbf{R}) \quad (\text{III. 11})$$

Donc l'équation de Schrödinger nucléaire s'écrit ;

$$\left[-\frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \frac{1}{M_K} \nabla_K^2 + E(\mathbf{R}) \right] \Psi_N(\mathbf{R}) = E_N \Psi_N(\mathbf{R}) \quad (\text{III. 12})$$

Les solutions de l'équation de Schrödinger nucléaire décrivent la vibration, la rotation et la translation d'une molécule. L'énergie totale dans l'approximation de Born-Oppenheimer inclut les énergies électroniques, vibrationnelle, rotationnelle et de translation.

III.2.2.2 L'approximation mono-électronique ou Orbitaire

Dans le cas de l'atome d'hydrogène et des atomes hydrogénoïdes, la résolution analytique exacte de l'équation de Schrödinger est possible car ses système ne possèdent qu'un électron. par contre, pour des systèmes à plusieurs électrons, cette résolution analytique est impossible à cause des termes biélectroniques en $\frac{1}{r_{ij}}$ ce qui pose une difficulté ultérieure pour le traitement de la fonction Ψ_e .

Une solution pour résoudre ce problème est d'introduire l'approximation orbitaire introduite par Hartree en 1928 [7], qui propose de décomposer la fonction d'onde multiélectronique Ψ_e qui dépend des coordonnées électroniques ($e_1, e_2, e_3, \dots, e_1, \dots, e_n$) sous la forme d'un produit de fonctions d'ondes mono-électroniques ϕ_i qui décrivent chacune un électron. L'approximation la plus simple d'entre elles consiste à considérer que les électrons se

déplacent indépendamment les uns des autres dans son orbitale, et voit seulement la moyenne du champ généré par l'ensemble des autres électrons ; ce qui permet de remplacer le potentiel bi électronique par un potentiel mono-électronique moyen (**hypothèse des particules indépendantes**).

$$\Psi_e(\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2, \mathbf{e}_3, \dots, \mathbf{e}_i, \dots, \mathbf{e}_n) = \phi_1(\mathbf{e}_1) \phi_2(\mathbf{e}_2) \phi_3(\mathbf{e}_3) \dots \phi_i(\mathbf{e}_i) \dots \phi_n(\mathbf{e}_n)$$

$$\Psi_e(\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2, \mathbf{e}_3, \dots, \mathbf{e}_i, \dots, \mathbf{e}_n) = \prod_{i=1}^n \phi_i(\mathbf{e}_i) \quad (III.13)$$

Chacune d'elles satisfaisant une équation aux valeurs propres séparées :

$$h_i \phi_i(\mathbf{e}_i) = \varepsilon_i \phi_i(\mathbf{e}_i) \quad (III.14)$$

Où h_i est l'opérateur associé à l'énergie d'un électron dans le champ des noyaux, et de là, on peut résoudre mathématiquement ces équations.

Les fonctions $\phi_i(\mathbf{e}_i)$ sont des fonctions d'ondes mono électroniques. L'énergie totale qui est la valeur propre associée à l'hamiltonien H sera la somme des énergies individuelles ε_i .

$$E = \sum_{i=1}^n \varepsilon_i \quad (III.15)$$

Les valeurs propres ε_i de h_i sont appelées énergies orbitales.

La fonction d'onde n'a cependant pas de terme décrivant le spin car celui-ci est absent de l'hamiltonien électronique. Pour décrire complètement la distribution des électrons, la coordonnée de spin s doit donc être introduite, et celle-ci prendra les valeurs $+1/2$ ou $-1/2$. Le spin est une propriété intrinsèque de l'électron, de nature purement quantique, et n'a donc pas d'équivalent en mécanique classique. La fonction d'onde de spin pour le spin aligné le long de l'axe (+) z sera $\alpha(s)$ et celle pour le spin aligné le long de (-) z sera $\beta(s)$. La fonction d'onde électronique est donc composée d'une partie spatiale, l'orbitale, et d'une partie de spin.

Si l'on associe à l'orbitale $\phi_i(\mathbf{e}_i)$ une fonction de spin $\alpha(i)$ ou $\beta(i)$ pour le $i^{\text{ème}}$ électron, alors on obtient un spin-orbitale $\phi_i(\mathbf{e}_i)\alpha(i)$ ou $\phi_i(\mathbf{e}_i)\beta(i)$.

Selon l'approximation de Hartree-Fock [8], la fonction d'onde Ψ_e s'exprime alors comme un produit de n fonctions mono-électroniques ou spin-orbitales, antisymétrisé sous la forme d'un « déterminant de Slater » [9].

$$\Psi(X_1, X_2, \dots, X_n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(X_1) & \phi_2(X_1) & \dots & \phi_n(X_1) \\ \phi_1(X_2) & \phi_2(X_2) & \dots & \phi_n(X_2) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \phi_1(X_n) & \phi_2(X_n) & \dots & \phi_n(X_n) \end{vmatrix} \quad (III. 16)$$

Les variables X_i représentent ici les coordonnées d'espace et de spin, $\frac{1}{\sqrt{n!}}$ est le facteur de normalisation pour la fonction, n étant le nombre d'électrons.

III.3 La théorie de la fonctionnelle de la densité DFT

Au cours de ce travail, tous les systèmes moléculaires ont été étudiés en utilisant des méthodes basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT (Density Functional Theory). C'est une méthode de calcul quantique qui a connu un succès remarquable durant les dernières décennies. Actuellement, c'est l'une des méthodes les plus utilisées par la communauté scientifique des physiciens et chimistes en raison de son large champ d'application et sa capacité à traiter des systèmes de grandes dimensions pouvant atteindre des centaines d'atomes tout en étant moins exigeante en ressources de calcul.

La DFT trouve ses origines dans le modèle développé par Thomas [10] et Fermi [11] à la fin des années 1920, mais la mise au point de la DFT a été accomplie et approfondie par les théorèmes de Hohenberg et Kohn en 1964 [12] et Kohn et Sham en 1965 [13].

L'objectif principale de la théorie de la fonctionnelle de la densité est de remplacer la fonction d'onde multiélectronique Ψ par la densité électronique $\rho(r)$ en tant que quantité de base pour les calculs. Alors que la fonction d'onde multiélectronique dépend de $3N$ variables (où N est le nombre de particules du système), la densité est seulement fonctions de 3 variables (les coordonnées spatiales $r = (x, y, z)$) ; il s'agit donc d'une quantité plus facile à traiter. Une autre simplification du calcul découle du fait que la DFT n'exige qu'une minimisation du potentiel d'énergie $E[\rho(r)]$ au lieu de chercher la solution exacte de l'équation de Schrödinger comme c'est le cas dans les méthodes ab initio. De plus, la précision des résultats obtenus ainsi que les performances des calculs de toutes les méthodes DFT permettent d'avoir un outil très efficace pour le calcul des propriétés moléculaires.

La densité électronique qui constitue le pivot de la DFT est liée à la fonction d'onde Ψ par la relation suivante :

$$\rho(\vec{r}) = \Psi^*(\vec{r})\Psi(\vec{r}) = \int |\Psi^2(\vec{r})| \quad (III. 17)$$

Ou $\vec{r} = (\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n)$

L'idée de base de la DFT est que l'énergie de l'état fondamental d'un système est une fonctionnelle de la densité électronique [14] c.-à-d. : $E_0 = E[\rho]$. L'intégration de ρ sur tout l'espace donne le nombre total d'électron n :

$$n = \int \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad (III.18)$$

Dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer, l'expression de L'Hamiltonien électronique du système (H_e) se réduit à :

$$H_e = T_e + V_{en} + V_{ee} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{k=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_k}{r_{Ki}} + \sum_{i=1}^n \sum_{i>j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (III.19)$$

$$H_e = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 + v_{ext}(\vec{r}) + \sum_{i=1}^n \sum_{i>j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (III.20)$$

Avec :

$$V_{en} = v_{ext} = - \sum_{k=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_k}{r_{Ki}}$$

Au cœur de la DFT sont les deux théorèmes de Hohenberg et Kohn (HK) [12], qui démontrent que la densité électronique peut être utilisée pour décrire le système étudié et même, a priori, pour obtenir la solution exacte de l'équation de Schrödinger dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer.

III.3.1 Théorèmes de Hohenberg et Kohn

Le premier théorème de Hohenberg et Kohn démontre que : n'importe quelle observable d'un état quantique stationnaire peut être calculée à partir de la seule densité électronique de l'état fondamentale. Ainsi, toute observable - en particulier l'énergie - peut s'écrire comme une fonctionnelle de la densité électronique. L'énergie totale $E[\rho]$ s'exprime alors comme suit :

$$E[\rho(r)] = F_{HK}[\rho(r)] + \int \rho(r) v_{ext}(r) dr \quad (III.21)$$

Où :

$\rho(r)v_{ext}(r) dr$ C'est le terme qui détermine l'interaction attractive noyaux-électrons.

F_{HK} est la fonctionnelle universelle de ρ , c.-à-d. qu'elle est définie indépendamment de v_{ext} par la relation suivante :

$$F_{HK}[\rho(\mathbf{r})] = T_e[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] \quad (III.22)$$

Où :

$T_e[\rho(\mathbf{r})]$: L'énergie cinétique du système électronique :

$$T_e[\rho(\mathbf{r})] = \int \left[-\frac{1}{2} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) \right] d\mathbf{r} \quad (III.23)$$

$V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$: La fonctionnelle de l'énergie potentielle de répulsion électron-électron qui est également séparée en deux composantes :

$$V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] = J[\rho(\mathbf{r})] + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] \quad (III.24)$$

Avec

$J[\rho(\mathbf{r})]$: La fonctionnelle qui décrit les interactions coulombiennes classiques électron – électron :

$$J[\rho(\mathbf{r})] = \int \int \frac{1}{r_{12}} \rho(\mathbf{r}_1) \rho(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (III.25)$$

Et $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$ est la fonctionnelle d'échange - corrélation qui contient toutes les interactions électron-électron non classiques.

$$E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] = \int \int \frac{1}{r_{12}} \rho(\mathbf{r}_1) \rho(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 (\check{g}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) - 1) \quad (III.26)$$

Où : \check{g} est une fonction paire moyenne de corrélation

Dans leur deuxième théorème, Hohenberg et Kohn ont montré également que la densité électronique à l'état fondamental est celle qui minimise l'énergie conformément au principe variationnel.

$$E_0[\rho(\mathbf{r})] = \min_{\rho(\mathbf{r})} E[\rho(\mathbf{r})] = \min (F_{HK}[\rho(\mathbf{r})] + \int \rho(\mathbf{r}) v_{ext}(\mathbf{r}) d\mathbf{r}) \quad (III.27)$$

III.3.2 Formalisme de Kohn et Sham

En 1965, Kohn et Sham [13] ont développé, avec l'introduction de fonctions mono-électroniques (orbitales), un formalisme qui constitue la base de l'application actuelle de la DFT dans le domaine de la chimie numérique. Ce formalisme donne un moyen pratique de résoudre

le théorème de Hohenberg et Kohn pour un ensemble d'électrons en interaction, à partir d'un système fictif d'électrons indépendants dont la densité électronique à l'état fondamental est égale à celle du système réel.

L'avantage de cette méthode est de fournir une description correcte de l'énergie cinétique du système fictif, la différence avec l'énergie cinétique électronique réelle est alors prise en compte dans le terme inconnu d'échange et corrélation $E_{xc}[\rho(r)]$ inclus dans l'expression de la fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn.

Selon l'approche de Kohn-Sham, l'énergie électronique de l'état fondamental d'un système comprenant n électrons et N noyaux s'écrit comme suit (en u.a.) :

$$E[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \int \phi_i(\mathbf{r}_1) \nabla_i^2 \phi_i(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 - \sum_{k=1}^N \int \frac{Z_k}{r_{Ki}} \rho(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + E_{xc}[\rho]$$

Dans lequel ϕ_i représente les orbitales de Kohn-Sham, le premier terme représente l'énergie cinétique des électrons sans interaction, le second terme correspond à l'énergie d'attraction électrons-noyaux, le troisième terme représente l'énergie de répulsion coulombienne inter électronique classique et le dernier terme, connu sous le nom de « terme d'échange corrélation », représente la correction à l'énergie cinétique résultant de la nature des électrons interagissant entre eux et toutes les corrections non classiques de l'énergie de répulsion électrons-électrons. La formulation de ce terme constitue le défi capital de la DFT.

La densité électronique $\rho(r)$ du système est alors déterminée à partir des orbitales Kohn-Sham :

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N |\phi_i(\mathbf{r})|^2 \quad (III. 28)$$

Les orbitales de Kohn-Sham sont déterminées en appliquant le principe variationnel à l'énergie $E(\rho)$ qui conduit aux équations de Kohn-Sham :

$$\hat{h}_i \phi_i(\mathbf{r}_1) = \varepsilon_i \phi_i(\mathbf{r}_1) \quad (III. 29)$$

Où \hat{h}_i représente l'hamiltonien mono électronique de Kohn-Sham et ε_i sa valeur propre (l'énergie de Kohn-Sham de l'orbitale associée). L'opérateur Kohn-Sham est défini par :

$$\hat{h}_i = -\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_{X=1}^M \int \frac{Z_{Xi}}{r_{Xi}} + \int \frac{\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_2 + V_{XC}(\mathbf{r}_1) \quad (III. 30)$$

V_{XC} est le potentiel d'échange-corrélation, défini comme une dérivée fonctionnelle de l'énergie d'échange-corrélation E_{XC} :

$$V_{XC}[\rho(\mathbf{r})] = \frac{\delta E_{XC}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (III. 31)$$

Une fois E_{XC} connue, V_{XC} peut facilement être obtenue. La résolution de l'équation Kohn-Sham est traitée de façon itératif auto-cohérente (SCF), partant d'une densité initiale, qui pour un système moléculaire peut être simplement la superposition des densités électroniques des atomes. Cette procédure permet aux équations de Kohn-Sham d'être résolues, conduisant à des orbitales de Kohn-Sham initiales. Ce premier ensemble d'orbitales est alors utilisé pour construire la nouvelle densité électronique et par suite l'expression de l'opérateur Kohn-Sham. Ce processus se répète jusqu'à convergence de la densité électronique et l'énergie d'échange-corrélation. À partir de là, l'énergie électronique du système se détermine.

L'énergie d'échange - corrélation $E_{XC}[\rho]$ s'exprime généralement par la somme des deux contributions séparés, un terme d'échange E_X et un terme de corrélation E_C . Le terme d'échange est normalement associé aux interactions entre les électrons de même spin, tandis que le terme de corrélation est lié essentiellement à celles entre électrons de spins opposés.

$$E_{XC}[\rho(\mathbf{r})] = E_X[\rho(\mathbf{r})] + E_C[\rho(\mathbf{r})] \quad (III. 32)$$

Ces deux termes E_X et E_C sont eux aussi, des fonctionnelles de la densité électronique. Les fonctionnelles correspondantes sont connues comme étant respectivement la fonctionnelle d'échange et la fonctionnelle de corrélation.

La principale difficulté de la DFT réside dans la détermination de la fonctionnelle d'échange-corrélation E_{XC} , pour cela, il existe plusieurs approximations qui permettent de traiter ce problème.

III.3.3 Principales fonctionnelles utilisées en DFT

Plusieurs familles de fonctionnelles ont été proposées dans le but d'approximer le potentiel d'échange-corrélation, on peut les regrouper essentiellement en trois générations :

- Les fonctionnelles qui ne dépendent que de la densité, dites LDA (pour Local Density Approximation)
- les fonctionnelles qui dépendent de la densité et de son gradient, dites GGA (pour Generalized Gradient Approximation).

- D'autres méthodes dérivées dites fonctionnelles hybrides qui font intervenir une partie de l'échange "non local" exact Hartree-Fock.

III.3.3.1 Approximation de la densité locale (LDA)

La première génération est celle de l'approximation de la densité locale (LDA), qui est la base de toutes les fonctionnelles d'échange-corrélation modernes. Ce modèle simple consiste à considérer la densité comme étant équivalente à celle d'un gaz d'électrons homogènes (la densité électronique est localement uniforme), alors la fonctionnelle d'échange-corrélation est définie par l'expression suivante :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{XC}[\rho(\mathbf{r})] d\mathbf{r} \quad (III.33)$$

Où le terme $\varepsilon_{XC}[\rho(\mathbf{r})]$ représente la densité d'énergie d'échange-corrélation par électron qui peut être considérée comme la somme de deux termes ; la densité d'énergie d'échange $\varepsilon_X[\rho(\mathbf{r})]$ et la densité d'énergie de corrélation $\varepsilon_C[\rho(\mathbf{r})]$.

$$\varepsilon_{XC}[\rho(\mathbf{r})] = \varepsilon_X[\rho(\mathbf{r})] + \varepsilon_C[\rho(\mathbf{r})] \quad (III.34)$$

Le terme d'échange $\varepsilon_X[\rho(\mathbf{r})]$ formulé par Dirac [15,16] est connu exactement :

$$\varepsilon_X[\rho(\mathbf{r})] = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \rho(\mathbf{r}) \right)^{1/3} \quad (III.35)$$

Pour le terme d'énergie de corrélation $\varepsilon_C[\rho(\mathbf{r})]$, aucune forme analytique n'est connue. Plusieurs formulations ont été développées dont la plus utilisée est celle proposée par Vosko, Wilk et Nusair (VWN) [17] qui a été déterminée numériquement à partir de calculs quantiques Monte-Carlo très précis sur un gaz uniforme d'électrons effectués par D. M. Ceperley et B. J. Alder [18].

L'approximation de la densité locale de spin LSDA (Local spin density approximation) proposée par Slater [16] représente une application plus générale de la fonctionnelle LDA qui introduit la dépendance du spin pour les systèmes qui sont soumis à un champ magnétique externe, les systèmes polarisés et les systèmes où les effets relativistes sont importants. Dans ce cas la fonctionnelle d'échange – corrélation sépare les densités de spin α et β , et s'écrit sous la forme :

$$E_{XC}^{LSDA}[\rho_\alpha(\mathbf{r}), \rho_\beta(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{XC}[\rho_\alpha(\mathbf{r}), \rho_\beta(\mathbf{r})] d\mathbf{r} \quad (III.36)$$

Les fonctionnelles locales dérivées du gaz d'électrons donnent des résultats corrects car elles sous-estiment l'énergie d'échange et surestiment l'énergie de corrélation. Les fonctionnelles LDA et LSDA sont connues de calculer des longueurs de liaison trop courtes, de surestimer les énergies de liaison et de produire des liaisons hydrogène trop faibles.

Cependant, à cause de son caractère local uniforme, l'approximation LDA ne décrit pas correctement la variation rapide de la densité électronique dans les systèmes moléculaires présentant des inhomogénéités de la densité. À cet effet, de nouvelles fonctionnelles améliorées ont été développées.

III.3.3.2 Approximation du gradient généralisé (GGA)

Dans un système moléculaire, la densité électronique n'est pas spatialement uniforme, ce qui limite évidemment l'usage de la LDA/LSDA. Une façon de corriger cet effet est d'introduire les fonctionnelles de seconde génération dite GGA (Generalized Gradient Approximation). Cette approximation tient compte de l'inhomogénéité de la densité électronique en améliorant la description des fonctionnelles d'échange-corrélation par l'introduction du gradient de la densité $\nabla\rho$ en combinaison avec la densité locale ρ , On écrit donc :

$$E_{XC}^{GGA}[\rho(r), \nabla\rho(r)] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}^{GGA}[\rho(r), \nabla\rho(r)] dr \quad (III. 37)$$

La plupart des fonctionnelles corrigées de gradient est construite comme l'addition d'une correction à une fonctionnelle LDA. La plus populaire des fonctionnelles d'échange a été développée par Becke en 1988 [19]. Usuellement abrégée "B88". Les corrections à l'énergie de corrélation les plus utilisées sont P86 de Perdew (1986) [20], PW91 de Perdew et Wang (1991) [21] ou LYP de Lee, Yang et Parr (1988) [22] d'où finalement les mots-clés BLYP, BPW91 et BP86.

En général, les méthodes GGA [23] représentent une amélioration significative par rapport aux méthodes LSDA : elles ont tendance à mieux décrire les énergies totales, les énergies d'atomisation, les différences d'énergie structurales et les barrières énergétiques de réaction. Toutefois, la précision des méthodes GGA n'est pas toujours suffisante pour obtenir une description correcte de nombreuses propriétés chimiques comme les potentiels d'ionisation et les affinités électroniques. Ainsi, bien que donnant usuellement des résultats fiables pour la description des liaisons hydrogène, covalentes, ioniques, métalliques, elles échouent généralement lors de la description des interactions de van der Waals [24,25].

Il existe également des fonctionnelles méta-GGA (M-GGA), où la fonctionnelle d'échange-corrélation dépend, en plus de la densité et de son gradient, de la dérivée seconde de la densité électronique (la densité d'énergie cinétique $\tau(r)$). Des exemples de ce type de méta-GGA sont celles élaborées par van Voorhis et Scuseria : la fonctionnelle VSXC [26], celle de Handy [27] et de TPSS [28]. Cette dernière fonctionnelle donne de très bons résultats pour d'écrire la liaison hydrogène mais ne décrit pas correctement les angles de torsion des molécules présentant des systèmes π conjugués [29].

III.3.3.3 Fonctionnelles hybrides

Afin d'améliorer encore les performances de la DFT, une troisième génération de fonctionnelles d'échange et de corrélation dites fonctionnelles hybrides a été définie. Ces fonctionnelles combinent l'énergie d'échange-corrélation des méthodes conventionnelles GGA avec un certain pourcentage de l'échange non local provenant de la méthode Hartree-Fock dans le formalisme de Kohn et Sham (nommé parfois l'échange exact). La première fonctionnelle de type hybride dite « *half and half* » [30] a été introduite par Becke en 1993, dans laquelle le pourcentage de l'échange Hartree-Fock est de 50%, cette fonctionnelle désignée par B3 inclut trois paramètres ;

$$E_{XC} = E_{XC}^{LSDA} + a_0(E_X^{exact} - E_X^{LSDA}) + a_x \Delta E_X^{B88} + a_c \Delta E_C^{PW91} \quad (III. 38)$$

Où :

E_{XC}^{LSDA} : L'énergie d'échange-corrélation de type densité locale de spin (LSDA).

E_X^{exact} : L'énergie d'échange exacte (échange Hartree-Fock) définie par la même formule utilisée pour l'énergie d'échange dans le cadre de la méthode de Hartree-Fock en remplaçant les orbitales de Hartree-Fock par les orbitales de Kohn et Sham.

E_X^{LSDA} : L'énergie d'échange de type densité locale de spin (LSDA).

E_X^{B88} : L'énergie d'échange, aussi de type gradient corrigé (GGA) de Becke1988

E_C^{PW91} : La fonctionnelle de corrélation de type gradient corrigé (GGA) de Perdew-Wang

Les trois paramètres $a_0 = 0.20$, $a_x = 0.72$ et $a_c = 0.81$ sont déterminés de manière semi-empirique par ajustement sur les données expérimentales (chaleur d'atomisation, électroaffinité, potentiel d'ionisation,...).

En général les méthodes hybrides représentent une amélioration notable par rapport aux méthodes antérieures pour l'étude de nombreuses propriétés moléculaires. Elles sont devenues très populaires et sont maintenant largement utilisées. Parmi les plus connues, il y a la fonctionnelle B3LYP que j'ai utilisée au cours de mon travail.

❖ La fonctionnelle B3LYP

La fonctionnelle B3LYP [19,22] signifie Becke-3 paramètres – Lee Yang Parr est la fonctionnelle hybride GGA la plus connue et la plus utilisée actuellement par les chimistes. Elle a été introduite par l'équipe de Becke en 1993. La particularité de cette fonctionnelle est de présenter une combinaison linéaire entre des fonctionnelles d'échange-corrélation GGA et de l'échange Hartree-Fock. Cette fonctionnelle utilise 20 % d'échange Hartree-Fock et 80% de corrélation. Dans le modèle B3LYP la fonctionnelle de Perdew-Wang, introduite dans la fonctionnelle de Becke B3 (Eq III.38) est remplacée par la fonctionnelle de Lee-Yang-Parr pour la partie de corrélation. Le bon comportement de B3LYP est attribué aux compensations d'erreurs entre les composantes HF et BLYP de la fonctionnelle.

L'énergie d'échange-corrélation de la fonctionnelle B3LYP s'écrit donc sous la forme :

$$E_{XC}^{B3LYP} = E_{XC}^{LSDA} + a_0(E_X^{exact} - E_X^{LSDA}) + a_x \Delta E_X^{B88} + a_c(E_C^{LYP} - E_C^{VWN}) \quad (III.39)$$

$$E_{XC}^{B3LYP} = 0.2E_X^{HF} + 0.8E_X^{LSDA} + 0.72E_X^{B88} + 0.19E_C^{VWN} + 0.81E_C^{LYP} \quad (III.40)$$

Cette fonctionnelle s'est révélée jusqu'à présent relativement efficace pour traiter la plupart des systèmes moléculaires, Néanmoins, elle présente quelques limitations telle que : elle sous-estime les hauteurs de barrière énergétique et l'absence de prise en compte des interactions non-covalentes : la fonctionnelle B3LYP est incapable de décrire des liaisons de van der Waals pour des composés liés par des interactions de portée moyenne.

Dernièrement, une nouvelle gamme des fonctionnels hybrides dites a portées séparées (RSH : Range-Separated Hybrids functionals) a été développée par différents groupes pour traiter en particulier le potentiel d'échange à longue portée que les fonctionnelles hybrides classiques ne peuvent pas traiter correctement. Cette nouvelle série d'hybrides inclut ainsi un pourcentage d'échange exact qui est fonction de la distance inter-électronique, le terme d'échange est donc découpé en deux [31,32] : un à courte portée et l'autre à longue portée. Chacun de ses deux termes présente un pourcentage d'échange Hartree-Fock différent. Ces fonctionnels sont exprimées par la forme générale suivante :

$$\frac{1}{r_{12}} = \frac{1 - \text{erf}(\mu r_{12})}{r_{12}} + \frac{\text{erf}(\mu r_{12})}{r_{12}} \quad (\text{III. 41})$$

Où μ est un paramètre d'atténuation et erf est la fonction erreur.

Dans l'équation (III.41), le premier terme représente l'interaction à courte portée, et le second terme représente l'interaction à longue portée.

Pour nos études, nous avons notamment retenu la fonctionnelle CAM-B3LYP.

❖ La fonctionnelle CAM- B3LYP

La fonctionnelle CAM-B3LYP (Coulomb Attenuating Model-B3LYP) développé par Yanai, Tew et Handy [33] est un exemple des fonctionnelles RSH dites DFT corrigé à longue portée (Long-Range Corrected DFT « LC »). L'équation d'écrivant cette fonctionnelle est la suivante :

$$\frac{1}{r_{12}} = \frac{1 - [\alpha + \beta \cdot \text{erf}(\mu r_{12})]}{r_{12}} + \frac{\alpha + \beta \cdot \text{erf}(\mu r_{12})}{r_{12}} \quad (\text{III. 42})$$

Où $\alpha = 0.19$, $\beta = 0.46$ et $\mu = 0.33$.

La fonctionnelle CAM-B3LYP comprend 65% d'échange exacte HF plus 35% Becke 1988 (B88) pour les interactions à longue portée alors qu'elle est seulement de 19% HF plus 81% B88 pour celles à courte distance.

La méthode CAM-B3LYP améliore les interactions à longue distance et donne une meilleure description des molécules avec des liaisons longues et des barrières réactionnelles.

III.3.4 La prise en compte des effets de dispersion

Les forces intermoléculaires, particulièrement celles de Van der Waals (VdW), correspondent à des interactions entre molécules à courtes distances (d'environ 3 à 8 Å) qui ne modifient pas la nature des molécules, mais qui produisent une force totale d'attraction intermoléculaire responsable d'une stabilisation non- négligeable. Celles de London ou effet de dispersion représentent en général la plus importante composante des forces de Van der Waals (entre 0.5 et 40 kcal/mol). En raison de la contribution énergétique que représentent ces forces de dispersion de London, des méthodes ont été développées récemment :

- Les méthodes hybrides méta-GGA (HM-GGA) représentant une nouvelle classe basée sur le même concept que les fonctionnelles méta-GGA. La différence réside dans le fait

qu'elles dérivent des fonctionnelles méta-GGA plutôt que des fonctionnelles GGA standards. Par conséquent, ces fonctionnelles dépendent de l'échange Hartree-Fock, de la densité électronique, de son gradient et la densité d'énergie cinétique. Ces méthodes représentent une amélioration par rapport aux formalismes précédents, en particulier dans la détermination des barrières énergétiques et les énergies d'atomisation. Il s'agit des fonctionnelles d'échange et de corrélation empiriques hautement paramétrées, développées par le groupe Trular, nommées fonctionnelles de Minnesota (M06, M06-2X, M05, M05-2X). Ces fonctionnelles ont été paramétrisées sur un grand nombre d'espèce chimiques et incluent une correction de dispersion intrinsèque. Chacune d'entre elles possèdent une valeur différente d'échange Hartree-Fock : 28% pour M05, 56% pour M05-2X (2X signifie le double d'échange HF), 27% pour M06, 54% pour M06-2X.

- Les méthodes DFT incorporant des corrections de dispersion, développées par Stefan Grimme et ses collaborateurs [34-36] : DFT-D, DFT-D2 et DFT-D3. Ces méthodes n'exploitent pas de nouvelles fonctionnelles mais elles constituent un mélange de fonctionnels classiques et d'un terme de correction d'énergie de dispersion apportée par les forces de London.

Parmi les fonctionnelles DFT-D, on peut citer comme exemple la méthode ω B97X-D que j'ai utilisée au cours de mon travail.

❖ La fonctionnelle ω B97X-D

La fonctionnelle ω B97X-D [37] est une fonctionnelle DFT corrigée à longue portée avec des corrections de dispersion. Elle résulte de la ré-optimisation d'une fonctionnelle de densité hybride corrigée à longue portée (LC), avec des corrections de dispersion empiriques [38]. Chai [39] a introduit une correction de dispersion empirique dans la fonctionnelle w B97X afin de fournir les éléments manquants des interactions de Van der Waals à longue portée. Cette fonctionnelle appartient au groupe des méthodes DFT-D ou l'énergie totale calculée est donnée par l'équation suivante :

$$E_{DFT-D} = E_{KS-DFT} + E_{disp} \quad (III.43)$$

L'approximation ω B97X est utilisée pour évaluer le terme E_{KS-DFT} et le terme E_{disp} est la correction énergétique de la dispersion représentée par :

$$E_{disp} = - \sum_{i=1}^{Nat-1} \sum_{j=i+1}^{Nat} \frac{C_{ij}^6}{R_{ij}^6} f_{damp}(R_{ij}) \quad (III.44)$$

Avec Nat est le nombre des atomes dans le système, C_{ij}^6 est le coefficient de dispersion pour les paires d'atomes i, j et R_{ij} est la distance interatomique, f_{damp} est une fonction d'amortissement utilisé pour empêcher la divergence à courte distance qui est de la forme suivante :

$$f_{damp}(R_{ij}) = \frac{1}{1 + e^{-\alpha_6(R_{ij}/R_0-1)}} \quad (III.45)$$

R_0 est la somme des rayons atomiques de VdW des atomes i et j et $\alpha_6=20$.

La fonctionnelle ω B97-XD s'avère nettement supérieure pour les interactions non liées et de performances très similaires pour les interactions liées.

III.3.5 Bases d'orbitales atomiques

Les orbitales moléculaires ϕ_i obtenues par les méthodes DFT sont exprimées comme des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques x_j selon la méthode LCAO (Linear Combination of Atomic Orbital) [40] par :

$$\phi_i = \sum_{j=1}^N C_{ji} x_j \quad (III.46)$$

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

Les orbitales atomiques peut être représentée mathématiquement par une ou plusieurs fonctions. L'ensemble de ces fonctions pour tous les atomes d'une molécule est appelé « base d'orbitales atomiques ». Ainsi, Le choix de ces fonctions est étroitement lié à la précision des résultats obtenus et au coût des calculs. Les fonctions de base les plus couramment utilisées pour la description des orbitales atomiques sont :

- Les orbitales de type Slater STO (Slater-Type Orbitals) [41]
- Les orbitales de type Gaussienne GTO (Gaussian-Type Orbitals) [42]

Une fonction de Slater est représentée par l'expression générale suivante :

$$\chi_{n,l,m,\xi}(r, \theta, \varphi) = N Y_{l,m}(\theta, \varphi) r^{n-1} e^{-\xi r} \quad (III.47)$$

Avec n, l, m sont respectivement les nombres quantiques principal, orbitalaire et magnétique, N est un facteur de normalisation, $Y_{l,m}(\theta, \varphi)$ sont les fonctions harmoniques sphériques normalisées décrivant la partie angulaire de la fonction, r est la distance de l'électron au noyau et ξ est l'exposant de la fonction Slater (déterminant la taille de l'orbitale) et appelée aussi la constante de la charge effective du noyau.

Les fonctions de types Slater (STO) présentent une forme analytique simple, représentent bien la structure atomique, mais elles ne sont pas utilisées à grande échelle dans les programmes moléculaires. Cela est dû à la complexité du calcul d'intégrales moléculaires (intégrales à deux centres et intégrales à plusieurs centres) sur la base STO, pour cette raison les orbitales de type Gaussiennes (GTO) qui sont plus simples à utiliser pour le calcul électronique ont été proposé comme alternative aux STO, ces fonctions s'écrivent dans le système de coordonnées cartésiennes sous la forme :

$$g(\alpha, \mathbf{r}) = Nx^n y^m z^l e^{-\alpha^2} \quad (III. 48)$$

Où α est une constante qui spécifie la taille ou extension spatiale de la fonction, N est une constante de normalisation et x, y, z sont les coordonnées cartésiennes.

Les gaussiennes sont des fonctions très populaires en chimie quantique et les plus répandues dans les codes de calculs. Elles ont l'avantage de rendre les intégrales biélectroniques plus simples à calculer analytiquement grâce à la dépendance de leur exponentiel en r^2 . Par contre, elles ont le désavantage d'une mauvaise représentation des orbitales atomiques car elles n'ont pas un comportement exact à l'origine (dérivée devant être nulle), ni aux grandes distances (décroissance trop rapide avec r). Pour compenser la représentation incomplète des orbitales atomiques des fonctions gaussiennes, on utilise donc des combinaisons linéaires de Gaussiennes comme fonctions de base. Ces fonctions sont appelées « fonctions gaussiennes contractées ». Il faut en général utiliser trois fonctions gaussiennes pour que l'ajustement des parties radiales soit satisfaisant.

$$G^{CGTO} = \sum_{\lambda=1}^K d_{\lambda} g_{\lambda}^{PGTO} \quad (III. 49)$$

Où d_{λ} est le coefficient de contraction de la Gaussienne primitive g_{λ} , K est le nombre d'orbitales primitives contractées.

Plusieurs catégories de bases peuvent être distinguées, les plus développées sont :

1- Les bases minimales : dans ces bases, les orbitales de cœur et de valence comprennent le même nombre de primitives gaussiennes, pour cela elles sont nommée encore « base simple zêta ». Les résultats obtenus sont moins coûteux en temps de calcul mais restent insuffisants pour la recherche et les comparaisons avec les analyses expérimentales. Les bases les plus utilisées dans cette catégorie sont celles nommées STO-nG, Où les orbitales atomiques de type Slater (STO) sont approchées par une combinaison de plusieurs orbitales atomiques Gaussiennes (GTO). La base minimale la plus simple est la base STO-3G, Ceci signifie que les orbitales de type Slater sont représentées par trois fonctions Gaussiennes primitives.

2- Les bases étendues : en séparant les électrons de cœur des électrons de valence qui participent effectivement à la liaison chimique.

- **Les bases de Pople [43] :** ce sont des bases à valence séparée SV (SV= split-valence), qui ont été introduites par l'équipe de John Pople et sont notée symboliquement n-ij G (ou n-ijk G). Ces bases donnent naturellement plus de poids aux orbitales de valence qu'aux orbitales de cœur dans les calculs des propriétés électroniques. Elles utilisent une seule contraction de gaussienne pour la description des couches internes mais plus de contractions pour représenter les couches de valence :

- n-ij G pour les bases split valence-double zêta (SV-DZ)
- n-ijk G pour les bases split valence-triple zêta (SV-TZ)

Où n est le nombre de primitives pour les orbitales internes et *ij* ou *ijk* nombre des primitives pour les contractions des couches de valence.

Parmi les exemples de cette catégorie, on peut citer les bases suivant :

- La base 6-31G est une split valence-double zêta (SV-DZ), où chaque orbitale atomique des couches internes est décrite par une contraction de 6 gaussiennes primitives. Les orbitales de la couche de valence sont réparties en deux groupes : les orbitales proches du noyau sont décrites par une contraction de 3 gaussiennes primitives, et les orbitales éloignées par une seule gaussienne primitive.
- La base 6-311G est une split valence-triple zêta (SV-TZ) dans laquelle les orbitales de cœur sont exprimées par une contraction de 6 gaussiennes primitives. Les orbitales de la split couche de valence sont exprimées par des contractions de 3, 1 et 1 primitives respectivement.

- **Fonctions de polarisation** : Pour une plus grande flexibilité on peut encore rajouter des fonctions de polarisation (déformation du nuage électronique, et des distorsions dues à l'environnement). Ces fonctions conduisent à une meilleure répartition des charges et sont en particulier nécessaires pour le traitement de la corrélation. La dénomination la plus ancienne est l'ajout d'un astérisque sur la base en question (par exemple 6-31G*), et dans une désignation plus récente, le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné : 6-31G(d).

- **Fonctions diffuses** : Un autre type de fonctions est indispensable à inclure dans la base d'orbitale atomique chaque fois que le phénomène physique décrivant la propriété étudiée nécessite une bonne description de l'espace situé au-delà des orbitales de valence (espace diffus). Ce sont les fonctions diffuses, qui augmentent la taille du nuage électronique. Pour les espèces ayant des doublets libres et les espèces chargées (anions), la présence d'orbitales diffuses est indispensable. Ces fonction est notée par le signe (+) s'ajoutant au symbole de la base utilisée, par exemple la base 6-31+G* (ou 6-31+G(d)).

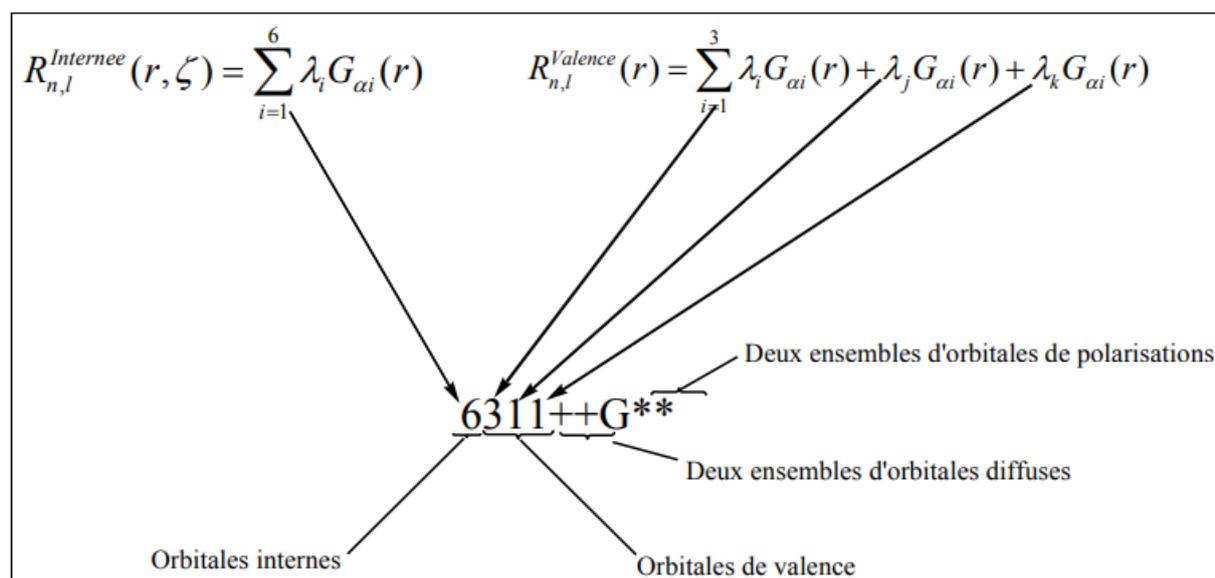


Figure III. 1: Code de dénomination des bases d'orbitales dite de Pople [44].

Au cours de ce travail, tous les calculs ont été menés avec des bases de gaussiennes. Le tableau III.1 répertorie l'ensemble des bases utilisées et quelques-unes de leurs caractéristiques.

Tableau III. 1: L'ensemble des bases utilisées dans ce travail de thèse.

Nom	Définition
6-31G* (ou 6-31G (d))	une base SV-DZ 6-31G plus une fonction de polarisation sur les atomes lourds (sauf hydrogène).
6-31+G* (ou 6-31+G (d))	une base SV-DZ 6-31G plus une fonction diffuse et de polarisation sur les atomes lourds (sauf hydrogène).
6-31+G** (ou 6-31+G (p, d))	une base SV-DZ 6-31G plus une fonction diffuse sur tous les atomes sauf l'hydrogène et une fonction de polarisation sur tous les atomes.
6-311G** (ou 6-311G (p, d))	une base SV-TZ 6-311G plus des fonctions de polarisation « p » sur les atomes hydrogènes et des fonctions « d » sur les atomes lourds.
6-311+G** (ou 6-311+G (p, d))	Une base SV-TZ 6-311G plus une fonction diffuse sur tous les atomes sauf l'hydrogène et une fonction de polarisation sur tous les atomes.

III.4 Concepts théoriques de l'analyse de la densité électronique

III.4.1 Les orbitales frontières FMO

On peut distinguer parmi les orbitales moléculaires (OM), deux types d'orbitales : La plus haute OM occupée HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) et la plus basse vacante LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). Ces orbitales spécifiques sont nommées "orbitales frontières".

En 1952, le chimiste japonais Ken'ichi Fukui [45] a montré l'existence d'une corrélation entre la densité électronique des orbitales moléculaires frontières et la réactivité chimique des hydrocarbures aromatiques. En 1970, il s'intéressait au déroulement des réactions chimiques, il visualise le rôle des orbitales frontières en décrivant les diagrammes de leur transformation.

D'après Fukui, [46] les premières orbitales concernées dans une interaction chimique sont la dernière orbitale occupée HOMO et la première orbitale inoccupée LUMO. Ainsi une orbitale HOMO traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. Alors qu'une orbitale LUMO traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. En effet, un réactif nucléophile (ou n'importe quel composé riche en électrons) donne facilement des électrons. Il réagit donc essentiellement par son HOMO, qui possède une énergie élevée.

Inversement, un réactif électrophile (composé pauvre en électrons) tend à recevoir des électrons qu'il ne pourra loger que dans une orbitale vacante, donc il réagit essentiellement par sa LUMO qui a une énergie basse. La stabilisation dépend de l'écart énergétique HOMO-LUMO et du recouvrement entre les orbitales en interaction. Plus la différence d'énergie entre la HOMO d'un des réactifs et la LUMO de l'autre est petite, plus les interactions frontières seront stabilisantes et une réactivité chimique est plus élevée.

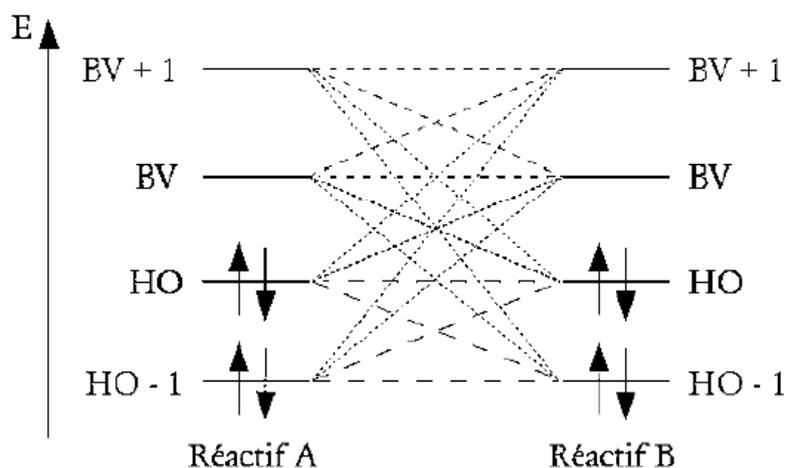


Figure III. 2: Interaction entre les deux orbitales réactives dans des molécules identiques.

III.4.2 Les descripteurs de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

L'un des traits les plus importants du fonctionnel de densité est son aptitude à définir et à élucider des concepts chimiques importants de structure moléculaire et de réactivité. La DFT conceptuelle est une branche de DFT dans laquelle on essaie d'extraire de la densité électronique des concepts, et principes pertinents qui permettent de comprendre et de prédire le comportement chimique d'une molécule. Parr et ses collaborateurs, et plus tard une vaste communauté de chimistes théoriciens, ont été en mesure de donner des définitions précises de concepts chimiques déjà connus et utilisés depuis de nombreuses années dans diverses branches de la chimie. A travers les dérivées successives de l'énergie dans l'ensemble canonique $[N, (r)]$ de nombreux descripteurs de réactivité ont pu être proposés et des significations physiques ont émergé.

- **Dérivées de l'énergie dans l'ensemble canonique :**

Ecrire les dérivées successives de l'énergie dans l'ensemble canonique $[N, (r)]$ impose de discuter, au moins succinctement, de la dérivabilité en fonction du nombre d'électrons N , une variable a priori discontinue. En fait, on peut considérer un nombre d'électrons, comme une

variable continue, si on suppose qu'il s'agit d'une moyenne temporelle d'un système ouvert [47]. Comme par exemple, lorsque deux atomes libres échangent des électrons. On se doit, dans un deuxième temps, de noter que les deux variables ne sont pas totalement indépendantes. En effet, la modification du nombre d'électrons du système, entraîne automatiquement, une variation de la densité électronique, et selon le premier théorème de Hohenberg-Kohn, une modification du potentiel externe $v(r)$.

L'ensemble des dérivées successives de l'énergie jusqu'à l'ordre 2 sont indiquées sur la figure III.3. On peut classer ces dérivées en trois catégories distinctes. Les dérivées par rapport à N qui sont des grandeurs globales. Les dérivées qui ne dépendent que d'une coordonnée spatiale, sont dites « locales », tandis que les dérivées qui dépendent de deux variables spatiales sont nommées « non locales » [48].

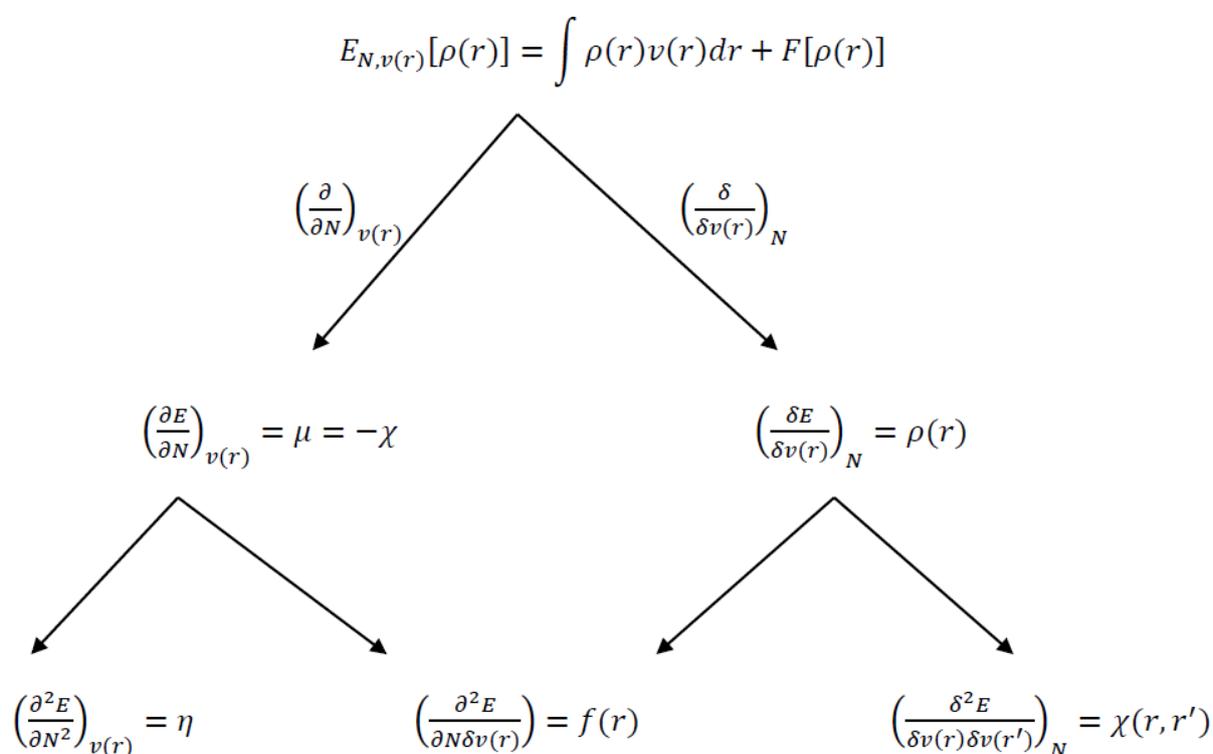


Figure III. 3: Dérivées de l'énergie au 2nd ordre [49].

III.4.2.1 Descripteurs globaux

a) Le potentiel chimique électronique (μ) et l'électronégativité (χ)

Le potentiel chimique électronique notée μ mesure la tendance des électrons à s'échapper d'une molécule. C'est une constante caractéristique de la molécule, il est défini en thermodynamique par la dérivée partielle de l'énergie E par rapport au nombre

d'électrons N à un potentiel externe constant $v(r)$ qui n'est autre que le contraire de l'électronégativité [50] :

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} = \frac{1}{2} (E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (III. 50)$$

L'identification du potentiel chimique électronique μ avec l'électronégativité de Mulliken χ , qui est une mesure de la résistance à la perte de densité électronique, offre une méthode systématique pour évaluer l'électronégativité des atomes et des molécules aux échelles existantes établies par Pauling. À partir des équations suivantes [51-52] :

$$\chi = - \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} = -\mu \quad (III. 51)$$

Selon Mulliken [53], l'électronégativité χ peut être défini comme étant la moyenne du potentiel d'ionisation IP et de l'affinité électronique AE .

$$\chi = \frac{IP + AE}{2} \quad (III. 52)$$

C'est une mesure utile de la tendance d'une espèce à attirer les électrons. En effet, un élément attracteur (oxydant) est dit électronégatif, il possède un χ élevé donc une affinité électronique grande. Par contre, un élément donneur (réducteur) est dit électropositif, il possède un χ faible avec une énergie d'ionisation grande.

b) Potentiel d'ionisation (IP)

C'est l'énergie nécessaire pour arracher un électron d'un système. C'est-à-dire l'énergie qu'il faut fournir à un atome ou une molécule neutre (N électrons) pour arracher un électron (le moins lié), et former un cation ($N-1$ électrons) ($M + IP \rightarrow M^+ + e^-$). C'est l'opposé de celui d'affinité électronique.

$$IP = E(N - 1) - E(N) \quad (III. 53)$$

c) Affinité électronique (AE)

C'est la quantité d'énergie dégagée à la suite de la capture d'un électron par un atome neutre. C'est-à-dire le gain d'énergie qu'accompagne le passage d'un système neutre à un anion. Plus l'affinité électronique est grande, plus la capture d'un électron par l'atome dégage de l'énergie et plus l'ion négatif résultant est stable ($M + e^- \rightarrow M^- + AE$).

$$AE = E(N) - E(N + 1) \quad (III. 54)$$

Ces énergies peuvent être approchées par les énergies des orbitales frontières comme suit :

$$AE = -E(LUMO)$$

$$IP = -E(HOMO)$$

d) La dureté chimique (η) et la mollesse globale (S) :

Dans la DFT conceptuelle, Parr et Pearson [54] ont défini en 1983 une expression quantitative de la dureté chimique η (Hardness), qui peut être exprimée par les modifications du potentiel chimique électronique μ du système par rapport au nombre d'électrons N à un potentiel externe fixe $v(r)$. Cette propriété est définie par l'expression de la dérivée seconde de l'énergie par rapport au nombre d'électrons, suivant :

$$\eta = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} = \frac{1}{2} (E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (III.55)$$

La dureté chimique peut être vue comme la résistance d'un système moléculaire au transfert d'électron, qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte. Il s'agit donc également d'une mesure de la stabilité d'une molécule au sens où plus la résistance à un transfert de charge n'est élevée, moins ce dernier a de chance de se produire [55].

La mollesse S (Softness) globale d'un système est définie comme l'inverse de la dureté η .

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (III.56)$$

Cette propriété correspond à la capacité d'un atome ou d'une molécule à conserver une charge acquise [56-57].

A partir de ces descripteurs globaux, des indices dérivés ont été élaborés. L'un des plus important et sans doute, l'indice « d'électrophilicité ».

e) L'indice d'électrophilicité (ω)

En 1999, Parr [58] introduit l'indice d'électrophilicité ω , qui est définie par la capacité d'une molécule à se lier fortement à une entité nucléophile par un transfert d'électron tout en les gagnants pour se stabiliser. L'indice d'électrophilicité ω est lié au potentiel chimique μ par la relation suivante :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (III.57)$$

Cet indice exprime la tendance d'un électrophile à acquérir une quantité supplémentaire de densité électronique, ainsi un bon électrophile est une espèce caractérisée par une grande valeur μ et une faible valeur η .

De plus, le nombre maximum d'électrons qu'un électrophile peut acquérir est donné par l'expression suivante :

$$\Delta N_{max} = -\frac{\mu}{\eta} \quad (III. 58)$$

III.4.2.2 Descripteurs locaux

Si l'étude de la réactivité des molécules se base sur des indices globaux, déduits des propriétés électronique, l'étude de la sélectivité doit s'appuyer sur des indices locaux. Le premier indice local de réactivité correspond à la dérivée première de l'énergie par rapport au potentiel externe : " la densité électronique". A partir des densités électroniques du système à N, N+1 et N-1 électron, il est possible d'avoir accès à d'autres descripteurs locaux comme les fonctions de Fukui (FF). Ces dernières permettent de rationaliser les notions d'électrophilie ou de nucléophilie d'un système.

a) Les fonctions de Fukui

La fonction de Fukui f_k , correspondant au site k d'une molécule, est définie comme un changement infinitésimal de densité dû à un changement infinitésimal du nombre d'électrons, soit la première dérivée de la densité électronique d'un système par rapport au nombre total d'électrons N à un potentiel externe $v(r)$ constant [59]. On peut aussi définir la fonction de Fukui comme la réponse du potentiel chimique électronique, à la variation du potentiel externe en un point.

$$f_k(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} = \left(\frac{\delta \mu}{\delta v(\mathbf{r})} \right)_N \quad (III. 59)$$

La fonction de Fukui a la caractéristique d'être normalisée [60]. En effet, on déduit de l'équation :

$$\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N \quad (III. 60)$$

Que :

$$\int f(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = 1 \quad (III. 61)$$

Il est généralement admis que cette fonction est positive [61]. Ainsi les valeurs numériques de la fonction de Fukui sont encadrées : $0 \leq f_k(\mathbf{r}) \leq 1$

Du point de vue strictement chimique, il est important de différencier la réponse de la densité électronique lors de l'ajout ou du retrait d'électrons. C'est pourquoi, trois fonctions différentes ont été proposées pour distinguer les attaques nucléophiles, les attaques électrophiles et radicalaires.

$$f_k^+(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})}^+ \quad (\text{III. 62})$$

$$f_k^-(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})}^- \quad (\text{III. 63})$$

$$f_k^\circ(\mathbf{r}) = 1/2 [f_k^+(\mathbf{r}) + f_k^-(\mathbf{r})] \quad (\text{III. 64})$$

Des valeurs importantes de la fonction de Fukui indiquent les sites atomiques ou moléculaires les plus réactifs, c'est-à-dire où la variation de la densité électronique sera la plus importante lorsque le nombre d'électrons est modifié.

- Quand une molécule accepte des électrons, les électrons tendent à aller au site qui possède la plus grande valeur de f_k^+ parce que c'est à ce site que la molécule peut stabiliser les électrons additionnels. Par conséquent une molécule est susceptible de subir l'attaque nucléophile à ce site.
- De même, une molécule est susceptible de subir l'attaque électrophile au site possédant la plus grande valeur de f_k^- , car c'est la région où le déplacement d'électron déstabilise moins la molécule.

En revanche, dans la plupart des études, les fonctions de Fukui sont calculées à l'aide de l'approximation des différences finies. Cette méthode entraîne d'importantes erreurs, car les phénomènes de relaxation ne sont pas pris en compte [62]. De plus cette méthode rend les résultats dépendants du modèle quantique utilisé.

$$f_k^+(\mathbf{r}) = \rho_{N+1}(\mathbf{r}) - \rho_N(\mathbf{r}) \approx \rho^{LUMO}(\mathbf{r}) \quad (\text{III. 65})$$

$$f_k^-(\mathbf{r}) = \rho_N(\mathbf{r}) - \rho_{N-1}(\mathbf{r}) \approx \rho^{HOMO}(\mathbf{r}) \quad (\text{III. 66})$$

Dans cette approximation les fonctions de Fukui $f_k^+(\mathbf{r})$ et $f_k^-(\mathbf{r})$ sont respectivement égales aux densités électroniques des orbitales FMO (LUMO) et (HOMO). Ainsi les

descripteurs utilisés dans la théorie des orbitales frontières correspondent à des dérivées du second ordre de la fonctionnelle d'énergie.

On peut donc définir la fonction de Fukui pour l'attaque radicalaire par :

$$f_k^\circ(\mathbf{r}) = \frac{1}{2} [f_k^+(\mathbf{r}) + f_k^-(\mathbf{r})] = \frac{1}{2} [\rho_{N+1}(\mathbf{r}) - \rho_{N-1}(\mathbf{r})] \quad (\text{III. 67})$$

$$f_k^\circ(\mathbf{r}) \approx \frac{1}{2} [\rho^{\text{HOMO}}(\mathbf{r}) + \rho^{\text{LUMO}}(\mathbf{r})] \quad (\text{III. 68})$$

Pour obtenir des résultats comparables, il est parfois préférable de condenser ces fonctions sur des sites atomiques ou sur des groupements fonctionnels. On parle alors d'indices condensés (CFF) [63]. Dans ces conditions, l'information stéréochimique est bien évidemment perdue. De plus, les valeurs numériques dépendent du type d'analyse de population utilisé. Beaucoup des méthodes d'analyse de population ont été utilisées pour condenser les fonctions de Fukui. Parmi toutes ces méthodes, on peut citer la méthode de Hirshfeld [64], et celles basées sur l'analyse de Bader [65] dont une utilisation originale a été proposée par Bulat et al [66].

La forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons est donnée par les équations suivantes [67] :

$$\text{Pour une attaque nucléophile} \quad f_k^+(\mathbf{r}) = q_k(N) - q_k(N + 1) \quad (\text{III. 69})$$

$$\text{Pour une attaque électrophile} \quad f_k^-(\mathbf{r}) = q_k(N - 1) - q_k(N) \quad (\text{III. 70})$$

$$\text{Pour une attaque radicalaire} \quad f_k^\circ(\mathbf{r}) = \frac{1}{2} [q_k(N - 1) - q_k(N + 1)] \quad (\text{III. 71})$$

Sachant que :

$q_k(N)$: La charge atomique de l'atome k dans la molécule neutre.

$q_k(N + 1)$: La charge atomique de l'atome k dans la molécule anionique.

$q_k(N - 1)$: La charge atomique de l'atome k dans la molécule cationique.

b) Descripteur dual de la sélectivité

L'utilisation des descripteurs de réactivité dérivés de la DFT ont montrés leurs objectifs pour prédire les sites moléculaires les plus réactifs. Malgré leurs efficacités, ils ont des inconvénients. Comme exemple, le cas des groupements carbonyles, dont les fonctions de

Fukui bien le carbone est un site électrophile mais qui attribuent à l'oxygène un caractère électrophile non négligeable. Cela est une contradiction aux résultats expérimentaux.

L'introduction d'un nouveau descripteur dual de réactivité possède une signification physique qui met en lumière l'adéquation d'une relation entre leurs signes des valeurs et le caractère nucléophile ou électrophile d'un site moléculaire. C'est-à-dire dans le processus de sélectivité [68-69].

Le descripteur dual de réactivité $\Delta f(\mathbf{r})$ peut être défini :

- Soit comme la réponse des fonctions de Fukui à la variation du nombre d'électrons du système sachant que les fonctions de Fukui correspondent à la réponse de la densité électronique au changement de particules.
- Soit comme la variation de la dureté du système lorsque le potentiel externe change.

$$\Delta f(\mathbf{r}) = \left[\frac{\delta f(\mathbf{r})}{\delta N} \right]_{v(\mathbf{r})} = \left[\frac{\delta \eta}{\delta v(\mathbf{r})} \right]_N \quad (\text{III. 72})$$

La relation liant l'indice dual et les fonctions de Fukui électrophile et nucléophile est donné par l'expression approximative suivante :

$$\Delta f_k(\mathbf{r}) = f_k^+(\mathbf{r}) - f_k^-(\mathbf{r}) \quad (\text{III. 73})$$

Donc, le comportement électrophile ou nucléophile d'un atome dans la molécule peut être caractérisé de manière alternative de la fonction $\Delta f_k(\mathbf{r})$:

- Si $\Delta f_k(\mathbf{r}) > 0$ au point \mathbf{r} donc le site moléculaire à un caractère électrophile et il est préféré pour une attaque nucléophile.
- Si $\Delta f_k(\mathbf{r}) < 0$ au point \mathbf{r} d'où le site moléculaire à un caractère nucléophile et est préféré pour une attaque électrophile.
- Un site dont la valeur du descripteur dual est proche de zéro correspond à un site dont la capacité à recevoir et à libérer la densité électronique est égale donc il n'est ni électrophile ni nucléophile.

III.4.3 Le potentiel électrostatique moléculaire (MESP)

Le potentiel électrostatique moléculaire, créé dans l'espace autour d'une molécule par ses noyaux et ses électrons, est très utile pour interpréter et prédire le comportement réactif d'une grande variété de systèmes chimiques dans les réactions électrophiles et nucléophiles, qui

sont l'étude des processus de reconnaissance biologique, notamment les interactions médicament-récepteur, enzyme-substrat et les interactions par liaison hydrogène [70-71].

Le potentiel électrostatique $V(r)$ en un point r est défini comme étant l'énergie d'interaction électrostatique d'une charge fictive, de valeur +1.0 u.a, avec tous les noyaux et électrons d'un système moléculaire. L'expression d'une telle propriété s'écrit sous la forme :

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r')}{(r' - r)} dr' \quad (\text{III. 74})$$

Dans laquelle Z_A est la charge du noyau A , situé à R_A et $\rho(r')$ est la fonction de densité électronique pour la molécule obtenue à partir de sa fonction d'onde calculée, r' est la variable d'intégration fictive [72-73].

En générale, cette propriété est couramment représentée par une carte bidimensionnelle d'isocontours ou par une carte tridimensionnelle.

Les cartes du potentiel électrostatique (MEPS), représentent les distributions de charges des molécules. Ces cartes fournissent une méthode visuelle pour comprendre les régions chargées ainsi que la polarité relative d'une molécule. Ainsi, Sur la base de ces cartes, il est possible de représenter la forme et la taille, ainsi que la densité de charge et le site de la réactivité chimique des molécules étudiées [74-75].

Les différentes couleurs sur la surface MESP de la molécule représentent des régions de potentiel électrostatique distinctes telles que le rouge (charge négative ou riche en électrons), l'orange (charge partiellement négative), le jaune (site légèrement riche en électrons), le bleu (charge positive ou pauvre en électrons) et le vert (neutre). Le potentiel augmente dans l'ordre suivant : rouge < orange < jaune < vert < bleu.

De plus, Les régions de potentiel électrostatique négatif (rouge, orange, jaune) sont favorables aux attaques électrophiles, tandis que les régions de potentiel positifs (bleu) sont plus sensibles aux attaques nucléophiles.

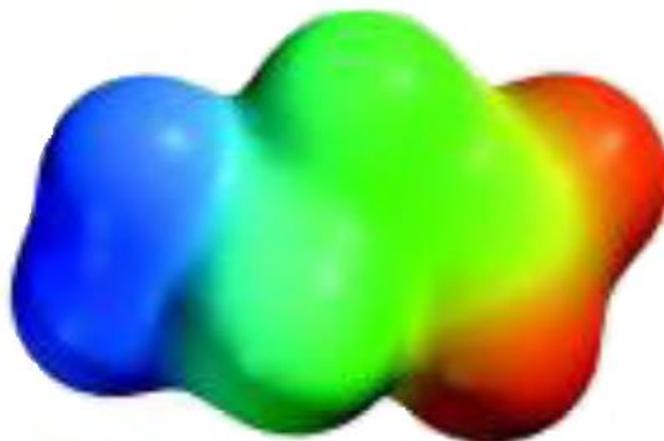


Figure III. 4: Les cartes de potentiel électrostatique [76].

III.4.4 Analyse de Populations de Mulliken

L'analyse de population est un moyen mathématique de partitionner une fonction d'onde ou une densité électronique en charges sur les noyaux, en ordres de liaison et autres informations connexes. Ce sont probablement les résultats les plus largement utilisés qui ne sont pas observables expérimentalement.

La charge globale d'une molécule est naturellement fractionnée sur tous les atomes qui la constituent. Chaque atome est ainsi porteur d'une charge partielle, aussi appelée charge atomique, qui dépend de sa nature et de son environnement. Si la notion de charge atomique est très utile, elle est cependant délicate à définir, car non observable et impliquant toujours une partition plus ou moins arbitraire des électrons entre les atomes. Il n'existe donc pas de méthode universelle pour mesurer la distribution des électrons sur une molécule, pour cela de multiples approches ont été proposées par les chimistes théoriciens. Tous ces modèles reposent sur une partition de la population électronique entre les atomes du système. Le choix du schéma de partition est crucial puisque c'est lui qui définit, la qualité de la distribution de charges obtenue.

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

- Les méthodes Basées sur le Moment Dipolaire
- Les méthodes Basées sur la Densité Electronique
- Les méthodes Basées sur les Orbitales Moléculaires, cette dernière est basée sur deux types d'analyses :
 - ❖ Analyse de Population Naturelle (NPA)
 - ❖ Analyse de Population de Mulliken.

La première méthode proposée pour évaluer les charges atomiques qui se base sur les orbitales moléculaires est l'approche de Mulliken [77]. Elle se distingue par sa simplicité numérique et conceptuelle et reste l'une des plus utilisées aujourd'hui. L'analyse de population de Mulliken, est un moyen de décrire la distribution électronique dans une molécule.

La charge de Mulliken portée par l'atome i est définie comme la différence entre la population électronique de l'atome isolé (N_i) et celle de l'atome au sein de la molécule (P_i) :

$$q_i = N_i - P_i \quad (III.75)$$

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

Sa formulation mathématique est donc :

$$q_i = Z_i \left[\sum_{\mu \in i} (DS)_{\mu\mu} + \frac{1}{2} \sum_{V \neq \mu} (DS)_{\mu V} \right] \quad (III.76)$$

Avec :

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

L'un des avantages de l'analyse de population de Mulliken est qu'elle se montre peu dépendante de la corrélation électronique puisqu'elle conduit à des résultats similaires quel que soit la méthode de calcul utilisée (Hartree-Fock, B3LYP, MP2, QCISD). Par contre, la forte dépendance de la méthode sur les bases utilisées pour la description des orbitales atomiques, constitue une sérieuse limitation. Ainsi, les bases les plus étendues donnant parfois les valeurs les plus irréalistes. Une autre faiblesse de l'analyse de Mulliken provient de la répartition arbitraire des électrons situés dans les orbitales moléculaires. En effet, ces derniers sont attribués pour moitié à un atome et pour moitié au second, sans tenir compte de l'extension spatiale des orbitales moléculaires. Enfin, l'analyse de Mulliken sous-estime l'ionocité des liaisons et ne permet pas de décrire les systèmes fortement ioniques.

III.4.5 Analyse NBO (Natural Bond Orbital)

L'analyse NBO [78-79] est à l'origine une technique d'étude de l'hybridation et des effets de covalence des fonctions d'ondes poly atomiques. Elle fournit la distribution de la

densité électronique sur les atomes et les liaisons et offre « la structure de Lewis naturelle » la plus précise possible [80]. Or, la structure de Lewis reste le modèle de répartition électronique le plus courant dans la communauté des chimistes.

Dans le formalisme NBO, la densité électronique sur et entre les atomes est décrite de la manière suivante : (i) paire d'électrons de cœur (CR) (ii) paire d'électrons non liants de la couche de valence (lone pair, LP) et (iii) paire d'électrons liants (bonding, BD) où formellement, chaque atome impliqué dans la liaison fournit un électron dans des orbitales hybrides. Ces deux derniers types de paires d'électrons constituent le squelette des structures de Lewis. Il est formé par un jeu complet de NBO orthonormales. Les NBO résiduelles, dites de type Non Lewis (NL), décrivent les effets de résonance liés à la délocalisation. Elles correspondent à l'écart qu'il existe, pour une molécule donnée, avec la description que donnerait la théorie de Lewis. Cet écart permet d'estimer la proximité qu'il existe entre la fonction d'onde et le modèle de Lewis associés au système étudié.

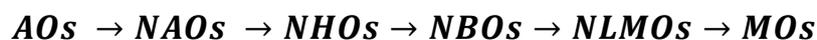
Le tableau III.2 récapitule les caractéristiques des orbitales naturelles NBO.

Tableau III. 2: Caractéristiques principales des orbitales NBO [81].

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

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

Les orbitales NBO sont l'une d'une séquence d'ensembles d'orbitales naturelles localisées qui comprend l'orbitale atomique naturelle NAO (Natural Atomic Orbitals), l'orbitale hybride naturelle NHO (Natural Hybride Orbitals) et l'orbitale moléculaire semi-localisée NLMO (Natural Localized Molecular Orbitals). Tous ces ensembles sont des étapes intermédiaires entre l'ensemble de bases d'orbitales atomiques (OA) et les orbitales moléculaires (OM). Tous ces ensembles localisés naturels sont complets et orthonormés, capables de décrire la fonction d'onde Ψ .



L'analyse NBO a été proposée par Weinhold et al. [80] dont la procédure se déroule en trois étapes. La première étape consiste à diagonaliser la matrice densité d'ordre un en blocs monocentriques atomiques sans diagonaliser la matrice entièrement (orbitales atomiques naturelles NAO). La seconde étape du processus NBO consiste à orthogonaliser les orbitales NAO. La dernière étape est une recherche d'orbitales naturelles hybrides, processus qui diagonalise des blocs bi centriques ou tri centriques d'orbitales naturelles orthogonalisées. Cette analyse est cohérente en général avec les structures de Lewis, car la troisième étape commence par sélectionner les blocs monocentriques avec une occupation $\geq 1,90$, ce qui correspond aux orbitales monocentriques de cœur ou de valences (paires libres et liaisons). Les autres orbitales sont ensuite orthogonalisées par blocs bi centriques.

Dans l'espace NBO, chaque orbitale naturelle de liaison (doublement occupée : la structure naturelle de Lewis) est associée à une orbitale "antibonding" (non- Lewis) :

$$\sigma_{AB} = c_A h_A + c_B h_B$$

$$\sigma_{AB}^* = c_A h_A - c_B h_B$$

Où h_A et h_B sont les orbitales naturelles hybrides (NHO), combinaisons linéaires des orbitales atomiques naturelles (NAO). C_A et C_B sont des coefficients de polarisation.

Ainsi, Les orbitales NBO Ω_{AB} de type « Lewis » (donneur) sont ainsi complétée par les orbitales NBO Ω_{AB}^* (accepteurs) de type « non- Lewis » qui sont vides dans le modèle de la structure de Lewis. La stabilisation énergétique due à une telle interaction « donneur- accepteur » peut être estimée par la théorie de perturbation à second ordre. Celle-ci mesure le transfert d'énergie engendré par la combinaison d'une orbitale occupée (i d'énergie ϵ_i) et d'une orbitale vacante (j d'énergie ϵ_j) en prenant en compte l'élément hors-diagonal de la matrice de Fock \mathbf{F} ($i ; j$) ainsi que l'occupation q_i de de la NBO i :

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (III.77)$$

Un tel calcul, nous permet de comprendre le transfert de charge entre les orbitales NBO occupés de type Lewis (donneurs) et les NBO non occupés de type non Lewis (accepteurs) dans la molécule. En d'autres termes cette énergie nous permet d'estimer les interactions hyperconjugatives, les interactions intramoléculaires et intermoléculaires.

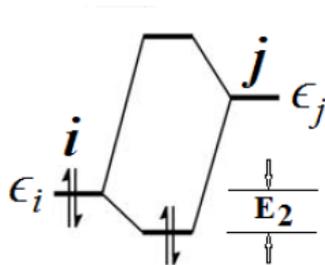


Figure III. 5: L'interaction stabilisante entre une orbitale occupée (donneur) et une orbitale vacante (accepteur) vue par NBO [82].

III.4.6 Analyse topologique QTAIM

La méthode QTAIM [83-84] ("Quantum Theory of Atoms In Molecules") a été développée par R. Bader à partir des années 1980. Elle utilise une approche topologique pour étudier la densité électronique et découper l'espace moléculaire en domaines atomiques. Elle permet en outre d'intégrer certaines propriétés de la densité sur le "volume d'un atome" de manière à accéder aux valeurs de certaines propriétés atomiques.

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

III.4.6.1 Notions de gradient de la densité et bassin atomique

On définit un noyau atomique comme un maximum local de la densité électronique $\rho(\vec{r})$ (ce qui revient à négliger la discontinuité de la densité au niveau du noyau). Si l'on considère le champ de gradients de la densité $\vec{\nabla}\rho(\vec{r})$, c'est-à-dire l'ensemble des vecteurs gradients de la densité dans l'espace moléculaire, les centres atomiques deviennent alors *les attracteurs*, et points de convergence de toutes les lignes de champ d'un certain espace appelé *bassin atomiques*. Bader définit un atome comme étant l'union d'un attracteur nucléaire et du bassin électronique l'entourant. Dans une molécule, ces bassins sont délimités par des surfaces interatomiques appelés *séparatrices*, c'est-à-dire les surfaces de flux nul qui satisfont l'équation :

$$\vec{\nabla}\rho(\vec{r}) \cdot \vec{n}(\vec{r}) = 0 \quad (\text{III. 78})$$

Où $\vec{n}(\vec{r})$ est le vecteur normal à la surface au point r.

Cette condition explicite le fait qu'aucune « trajectoire » de densité électronique ne traverse cette surface interatomique.

Cette procédure permet ainsi de réaliser un découpage de l'espace moléculaire en atomes. Ces derniers sont reliés par des liaisons caractérisées au moyen de leur point critique de liaison BCP.

III.4.6.2 Notion de points critiques (CP) et de chemin de liaison (Bond Path)

Au-delà de la description des atomes dans des molécules, il est également possible de décrire les interactions de ces atomes entre eux aux frontières des bassins atomiques, par ce que Bader appelle les points critiques. Un point critique (CP pour critical point) de la densité électronique est un point particulier du système, positionné en $r = r_{\text{critique}}$, décrivant un minimum ou un maximum local de densité dans l'espace réel, où le gradient de la densité locale est nul :

$$\nabla\rho(r_{\text{critique}}) = \mathbf{0} \quad (\text{III. 79})$$

Pour classer les différents types de points critiques, il faut trouver un critère de différenciation. Ce critère est obtenu via le Laplacien de la densité électronique : si la dérivée seconde de la densité électronique en ce point est négative, alors il s'agit d'un maximum local ; si au contraire elle est positive, alors c'est un minimum local. Le calcul des dérivées secondes de $\rho(r_c)$ serait donc nécessaire.

En effet, considérant les dimensions (x, y, z), nous avons neuf dérivées secondes possibles qui sont représentées sous forme d'une matrice symétrique nommée, matrice Hessienne de la densité $H(r_c)$:

$$H(r_c) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{pmatrix}_{r=r_c} \quad (\text{III. 80})$$

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

$$H(\mathbf{r}_c) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{pmatrix}_{\mathbf{r}=\mathbf{r}_c} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad (\text{III.81})$$

$$\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) = \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (\text{III.82})$$

Ces dernières vont permettre de classer les différents types de points critiques. On définit deux paramètres : le rang (r) de la matrice, qui représente le nombre de valeurs propres non nulles, et la signature (s), qui est la somme algébrique de signes de valeurs propres $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ avec comme convention ($\lambda_1 < \lambda_2 < \lambda_3$). Chaque point critique va ainsi être caractérisé par un couple (r, s).

Pour les structures moléculaires stables, tous les points critiques sont de rang 3. Dans le cas où $r < 3$, le point critique est mathématiquement instable et peut disparaître sous l'influence d'une perturbation liée aux mouvements des atomes. Dans le cas où les trois valeurs propres sont différentes de zéro dans l'espace réel à trois dimensions, nous avons quatre types de points critiques :

- **(3, -3)** : les trois valeurs propres sont négatives. Le point critique définit un maximum local de ρ , il correspond à un point critique nucléaire NCP (Nuclear Critical Point).
- **(3, -1)** : deux valeurs propres négative et une positive, le point critique est un point selle, avec un maximum de $\rho(\mathbf{r}_c)$ dans le plan défini par les vecteurs propres correspondant aux valeurs négatives, et un minimum de $\rho(\mathbf{r}_c)$ sur l'axe perpendiculaire au plan. C'est un point critique de liaison, noté BCP (Bond Critical Point), validant la présence d'une liaison chimique.
- **(3, +1)** : une valeur propre négative et deux positives, le point critique est également un point selle, avec un minimum de $\rho(\mathbf{r}_c)$ dans le plan défini par les vecteurs propres correspondant aux valeurs positives, et un maximum de $\rho(\mathbf{r}_c)$ sur l'axe perpendiculaire au plan. C'est un point critique d'anneau ou de cycle, noté RCP (Ring Critical Point), validant une interaction à trois corps.
- **(3, +3)** : les trois valeurs propres sont positives. Le point critique définit un minimum local de ρ , attribué à un point encagé, noté CCP (Cage Critical Point).

Pour une distribution électronique, le nombre de points critiques présent dans un système moléculaire doit vérifier la relation topologique générale dite de Poincare-Hopf suivante :

$$n_{NCP} - n_{BCP} + n_{RCP} - n_{CCP} = 1 \quad (III.83)$$

Où n désigne le nombre de points critiques correspondant à l'indice.

Tableau III. 3: Classification des points critiques CP selon la théorie QTAIM [85].

Objet topologique	λ_1	λ_2	λ_3	(r, s)	Appellation
Maximum local	-	-	-	(3, -3)	Attracteur nucléaire (NCP)
Point selle	-	-	+	(3, -1)	Point critique de liaison (BCP)
Point selle	-	+	+	(3, +1)	Point critique de cycle (RCP)
Minimum local	+	+	+	(3, +3)	Point critique de cage (CCP)

Ainsi, Bader définit des chemins de liaison, correspondant aux trajectoires reliant deux attracteurs et passant par un point critique appelé point critique de liaison BCP. Ce point correspond à un minimum local de la densité électronique suivant le chemin de liaison et a un maximum suivant le plan perpendiculaire.

La présence d'un "bond path" ou un BCP entre deux atomes est la condition nécessaire et suffisante pour l'existence de liaison chimique entre deux atomes en question [86].

La figure III.6 illustre bien les chemins de liaison et les différents types de points critiques CP cités précédemment.

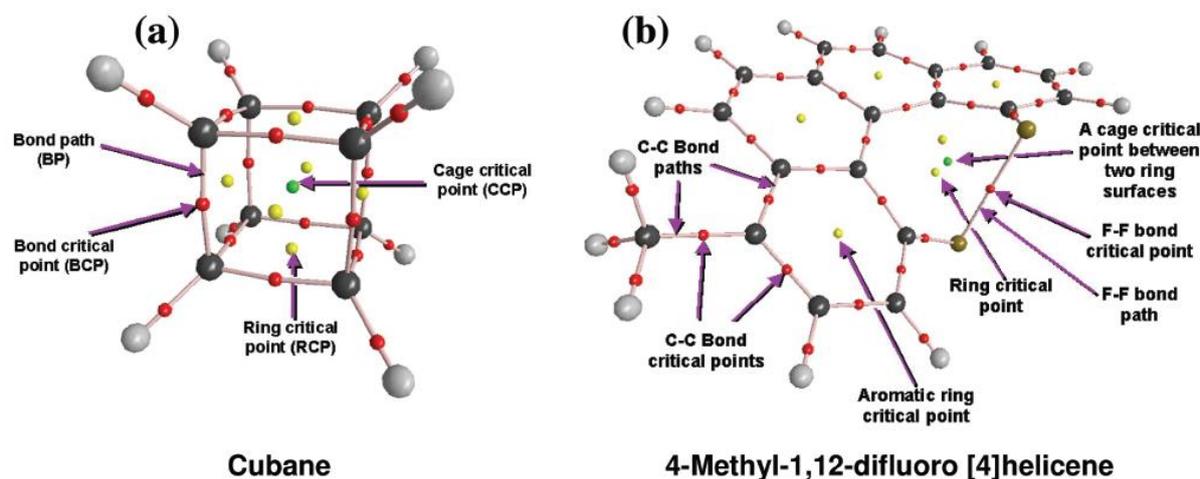


Figure III. 6: Le graphe moléculaire de (a) cubane et (b) 4-méthyl-1,12 difluoro [4]hélicène montrant les chemins des liaisons (lignes) et les différents points critiques : nucléaire (code couleur par élément : C= noir, H= gris, F = doré), points critiques de la liaison (petits points rouges), du cycle (points jaunes) et de la cage (points verts) [87].

III.4.6.3 Nature de l'interaction interatomique

Les interactions entre atomes peuvent être caractérisées et classées en fonction des propriétés de la densité électronique et de la densité d'énergie au point critique de liaison (BCP).

La valeur de la densité électronique au point critique de liaison ρ_{bcp} fournit une information quantitative pouvant être utilisée pour mesurer la force de liaison entre deux atomes. En général, ρ_{bcp} est supérieur à 0.20 a.u dans le cas d'une liaison à électrons partagés (les liaisons covalentes) , et inférieur à 0.10 a.u dans le cas d'une interaction sans partage d'électrons (liaison ionique, Van der Waals, hydrogène) [88].

L'étude du laplacien de la densité électronique aux points critiques ($\nabla\rho_{bcp}$) apporte une analyse supplémentaire de la liaison chimique [89-90]. Ce dernier qui est la trace de la matrice hessienne (courbures de la densité) révèle encore une finesse de détail sur la densité de charge puisqu'il permet d'avoir une concentration ou une déplétion de densité de charge même à l'extérieur du volume locale, et surtout autour des liaisons.

- Si $\nabla\rho_{bcp} < 0$, l'interaction est considérée comme étant partagée, dite « shared-shell », entre les deux atomes, définie également comme une zone riche en électrons pouvant être attribuée aux noyaux atomiques, aux paires libres d'électrons ainsi qu'aux liaisons chimiques covalentes.

- Si $\nabla\rho_{bcp} > 0$, définit l'interaction comme étant fermée, dite « closed-shell », entre les deux atomes et marquant un manque d'électrons au point critique de liaison, caractérisant des interactions longues distances de type van der Waals ou ionique.

La théorie AIM a contribué au développement d'autres relations importantes entre le Laplacien de la densité électronique aux points critiques et les paramètres topologiques énergétiques. L'une des relations principales est la forme locale du théorème du viriel [91] :

$$\frac{1}{4} \nabla^2 \rho(r_c) = 2G(r_c) + V(r_c) \quad (III.84)$$

Avec :

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

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

L'équilibre entre $G(r_c)$ et $V(r_c)$ fournit des informations sur la déplétion ou la concentration de la densité électronique, et donc sur le type de liaison.

Le théorème de Viriel, appliqué à un point critique de liaison BCP, implique que les interactions ayant un Laplacien $\nabla^2 \rho(r_c) < 0$ sont dominées par une réduction locale de l'énergie potentielle. Inversement, celles possédant une valeur positive du Laplacien ($\nabla^2 \rho(r_c) > 0$), sont dominées par un excès local de l'énergie cinétique [92].

Pour comparer les densités d'énergie cinétique et potentielle à égalité (au lieu du rapport de Viriel 2 :1), Cremer et Kraka [93-94] ont proposé d'évaluer la densité d'énergie électronique totale du système ($H(r) = G(r) + V(r)$) au point critique de liaison :

$$H_{bcp} = G_{bcp} + V_{bcp} \quad (III.85)$$

- $H_{bcp} < 0$ montrant la prédominance de la densité d'énergie potentielle caractérisant l'aspect covalent d'une interaction.
- $H_{bcp} > 0$ montrant la prédominance de la densité d'énergie cinétique caractérisant l'aspect ionique ou van der Waals de l'interaction.

Un autre critère a été également utilisé pour caractériser l'interaction interatomique. Il s'agit du rapport ($|V_{bcp}|/G_{bcp}$) introduit par Espinosa et al [95]. Lorsque ce rapport est inférieur à 1, la nature de l'interaction est purement non covalente.

Une autre alternative a été proposée par Roza et al [96] pour évaluer la rigidité d'une interaction au point critique de liaison BCP (3, -1). Elle consiste à combiner le Laplacien de la densité électronique $\nabla^2\rho(r)$ avec l'énergie électronique totale $H(r)$.

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

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

L'ellipticité de liaison notée ε est un autre critère obtenu par l'analyse QTAIM, basé sur les valeurs propres de la matrice Hessienne de la densité électronique aux points critiques de liaison, cette propriété donne une information sur la localisation du BCP par rapport au chemin de liaison, ainsi fournit une mesure quantitative de l'anisotropie de la densité électronique au BCP. En considérant la convention $|\lambda_1| > |\lambda_2|$ l'ellipticité est exprimée par l'équation suivante :

$$\varepsilon = \left(\frac{\lambda_1}{\lambda_2} \right) - 1 \quad (\text{III.86})$$

Où λ_1 et λ_2 présente les courbures dans le plan perpendiculaire à la direction de la liaison, ils déterminent la symétrie de la densité électronique au niveau du point BCP.

- Si $\lambda_1 = \lambda_2$, donc $\varepsilon = 0 \Rightarrow$ la liaison présente une symétrie cylindrique, c'est le cas des liaisons simples (C-C) dans l'éthane et triples (C \equiv C) dans l'acétylène.
- Si $\lambda_1 > \lambda_2$, donc ε est élevée \Rightarrow la liaison présente une symétrie elliptique, cas des liaisons doubles (C=C).

Par conséquent, ε peut être utilisée comme un outil de mesure de la délocalisation.

III.4.7 Analyse des interactions non covalentes (NCI-RDG)

Si la méthode topologique précédente tentait de rationaliser les structures Moléculaires en interaction en étudiant les zones de forte densité électronique, la méthode NCI ("Non-Covalent Interaction") s'intéresse quant à elle aux interactions faibles ou non Covalentes, c'est-à-dire aux zones de faible densité [97].

Cette nouvelle approche topologique permet de visualiser les zones d'interactions faibles entre deux molécules et donne accès de manière qualitative à la force de telles interactions. Elle est basée sur l'étude du gradient réduit de la densité (RDG) noté $s(\rho)$. Ce terme

considère conjointement le gradient $\nabla\rho$ ainsi que la valeur de la densité de charge ρ du système, tel que :

$$s(\rho) = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}} \quad (\text{III.87})$$

La densité et le gradient réduit de la densité peuvent être calculés en tout point de l'espace (et notamment en tout point d'une grille 3D de l'espace). En particulier, le RDG est utilisé dans le cadre de la DFT pour corriger les déficiences du gaz d'électrons uniforme. Dans la pratique, il mesure l'écart par rapport à une distribution homogène des électrons. En fait, il est possible de différencier deux types de zones où la densité 3D est très faible (Figure III.7) :

- $s(\rho) \rightarrow \infty$ pour lequel ρ est prédominant par rapport à $\nabla\rho$ ($\rho \rightarrow 0$), cette situation correspond à des régions de faible densité.
- $s(\rho) \rightarrow 0$ dont $\nabla\rho \rightarrow 0$ est prédominant par rapport à ρ , c'est à dire que même pour des valeurs élevées de ρ , le gradient réduit reste relativement très faible. Les points de l'espace concernés correspondant à cette situation, sont généralement les points critiques de liaisons (BCP) [98].

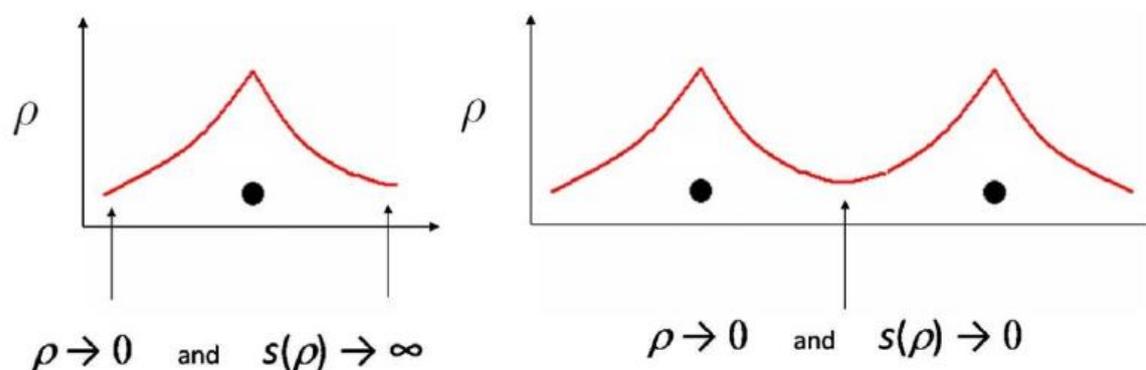


Figure III. 7: Visualisation des différents cas de figures dans l'évolution de la densité et de RDG en fonction d'une coordonnée arbitraire [99].

Si l'on reporte, sur un graphique 2D, les valeurs de $s(\rho)$ en fonction de celles de ρ pour les différentes positions de l'espace, de fortes variations du RDG, qui va tendre vers 0, vont apparaître au niveau des zones d'interaction. Si elles sont par ailleurs situées pour des densités faibles, on parlera alors de zones d'interaction faible. Ces zones seront par la suite appelées pics d'interaction et les minima de RDG points critiques de liaisons dans l'espace moléculaire.

Dans l'état actuel des choses il reste néanmoins impossible d'identifier la nature de ces pics (interaction de van der Waals, répulsion, liaison hydrogène...) et notamment de distinguer interactions stabilisantes et répulsives. Pour obtenir une indication sur la nature de l'interaction considérée il est possible de regarder le signe de la seconde valeur propre (λ_2) du laplacien de la densité. En effet λ_2 caractérise des fluctuations de densité dans un plan orthogonal à l'axe internucléaire, or une interaction stabilisante correspond à une accumulation selon cette direction et à $\lambda_2 < 0$, tandis qu'une répulsion se traduit au contraire par une diminution de densité et $\lambda_2 > 0$. Le signe de λ_2 apparaît donc comme un bon descripteur de la nature stabilisante ou déstabilisante d'une interaction intermoléculaire [99].

Donc, selon les valeurs du (ρ) ainsi que le signe de λ_2 , on peut distinguer trois types d'interactions NCI [100] représentés généralement par des iso surfaces de différentes couleurs.

III.4.7.1 Interaction forte stabilisante (type I) :

Cette interaction concerne les régions d'espaces à valeurs élevées de ρ (c'est-à-dire $0.005 < \rho < 0.05$ a.u). La force de contribution dans ce type d'interactions est purement liée au gradient $\nabla\rho$. De plus, la nature de ce type de force peut être identifiée par le signe négatif de λ_2 ($\lambda_2 < 0$). Cette interaction à effet attractif est généralement engendrée entre les groupements donneurs et accepteurs à l'intérieur du système, elle est bicentrique, et hautement localisée. Ce type de contribution est appelée aussi liaison hydrogène [101].

III.4.7.2 Interaction forte déstabilisante (type II) :

Appelée aussi interaction de répulsion stérique, son effet purement déstabilisant est complètement opposé à celle de type I. L'identification de cette force est définie par (ρ signe (λ_2) > 0) et comme les interactions sur-cité correspondent à des valeurs de densité légèrement supérieures (c'est-à-dire $0.005 < \rho < 0.05$ a.u). Il s'agit d'une contribution répulsive entre les paires d'atomes ainsi que les contraintes externes, autrement dit, la répulsion stérique est due à une somme de contributions d'atomes proches et multicentriques [101-102].

III.4.7.3 Interactions de Van der Waals (type III) :

Une interaction de Van der Waals est une contribution délocalisée située dans une zone d'espace de faible densité de charge ρ . De même, le gradient réduit RDG pour ce type de force peut avoir toutes les valeurs possibles dans l'espace réel, et ceci suivant la plage de variation de $\nabla\rho$.

Contrairement au principe d'identification d'interactions de type I et II, qui sont purement lié à ρ signe (λ_2), celles de Van der Waals ne sont identifiées que par la faible valeur de ρ (c'est-à-dire $\rho < 0.005$ a.u.). De plus, elles sont considérées comme facteur important qui contribue d'une façon significative à l'énergie totale du système [102].

III.4.7.4 Visualisation des interactions non covalentes

Il est par ailleurs possible de représenter dans l'espace moléculaire les zones où le RDG tend vers zéro (on prend typiquement le RDG inférieur à 0.3). Ces dernières correspondent aux zones d'interactions faibles entre les molécules. Ces espaces peuvent ensuite être coloriés en fonction de la densité [99] :

- bleu pour les densités "très" négatives (interactions stabilisantes fortes, type liaison hydrogène).
- vert pour les densités très proches de 0 (interactions stabilisantes très faibles, type Van der Waals).
- rouge pour les densités "très positives" (interaction répulsive, type répulsion stérique).

Ce code de couleurs permet de visualiser les zones d'interaction ainsi que leur force dans l'espace moléculaire 3D (Figure III.8)

Les isosurfaces d'une représentation NCI en trois dimensions de l'ensemble des interactions NCI, présentent la signature de l'interaction ou de liaison en jeu dans le système. Cette visualisation permet dans un cadre général d'identifier le type de liaison suivant le signe de λ , sans avoir la valeur du RDG. Pour cela une version plus pratique, qui assure une représentation détaillée de toutes les contributions électrostatiques, elle montre les variations du RDG en fonction de $\text{sign}(\lambda_2) \rho$. Son avantage est d'identifier l'interaction dans chaque point de l'espace à travers son indice de courbure de densité de charge totale λ_2 [102].

La force de la méthode NCI est de pouvoir coupler une visualisation et une quantification simples des zones d'interaction avec un diagramme plus difficile d'accès mais plus précis quant aux forces relatives des interactions.

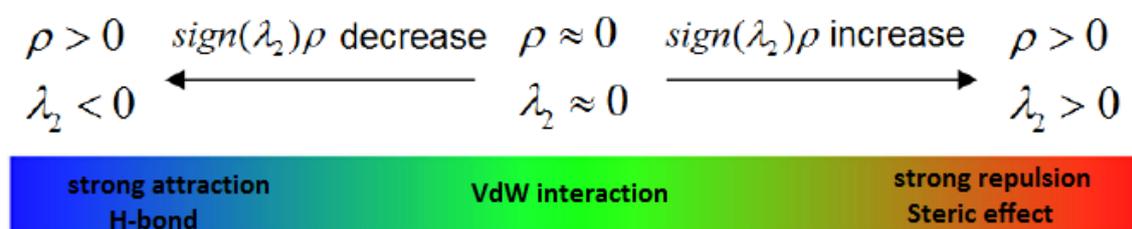
Plot gradient isosurfaces in real space and color by $\text{sign}(\lambda_H)\rho$ 

Figure III. 8: Echelle de couleur RVB pour la représentation des interactions NCI.

III.4.8 Analyse du modèle du gradient indépendant (IGM)

En tant qu'outils complémentaires à l'approche "atomes dans les molécules" (QTAIM) et en continuité avec l'analyse NCI-RDG, le modèle de gradient indépendant (IGM) proposé à l'origine par Lefebvre et al [103-104] est une nouvelle méthode théorique basée sur la densité électronique qui permet l'identification et la visualisation automatique, individuellement des interactions covalentes et non covalentes. Cette approche fournit une représentation tridimensionnelle directe sous forme de domaines fermés associés à la localisation spatiale des interactions au sein du système chimique.

L'analyse IGM est basée sur un descripteur local δg ($\delta g = \delta g^{\text{intra}} + \delta g^{\text{inter}}$) qui peut être divisé en deux parties : δg^{intra} et δg^{inter} , représentant respectivement les interactions intramoléculaires et intermoléculaires. Par conséquent, ce descripteur mesure la différence entre une limite supérieure virtuelle de la norme de gradient de densité électronique ($|\nabla\rho^{\text{IGM}}|$), qui correspond à un système sans interaction (modèle de gradient indépendant), et la norme de gradient réelle ($|\nabla\rho|$), qui est associée au système réel en interaction. Il est exprimé par les équations suivantes [19] :

$$\delta g = |\nabla\rho^{\text{IGM}}| - |\nabla\rho| \quad (\text{III. 88})$$

$$\delta g^{\text{inter}} = |\nabla\rho^{\text{IGM,inter}}| - |\nabla\rho| \quad (\text{III. 89})$$

$$\delta g^{\text{intra}} = |\nabla\rho^{\text{IGM}}| - |\nabla\rho^{\text{IGM,inter}}| \quad (\text{III. 90})$$

Les valeurs non nulles de δg correspondent exclusivement à des situations d'interaction : plus δg est grand, plus l'interaction est forte.

Le tracé 2D de δg en fonction de la densité électronique signé conduit à une image où un ou plusieurs pics apparaissent, qui est une signature spécifique de l'interaction. Ainsi, la densité électronique ρ est multipliée par le signe de la deuxième valeur propre de la matrice Hessienne (λ_2) afin de distinguer les interactions liées et non liées. De plus, comme dans la méthodologie du NCI, le signe de (λ_2) est utilisé pour distinguer les situations attractives ($\lambda_2 < 0$) et les situations répulsives ($\lambda_2 > 0$).

En outre, une isosurface associée à une isovaleur δg donnée peut être générée dans l'espace réel, mettant en évidence la localisation spatiale de l'interaction entre les fragments pris en compte. Elle peut être colorée sur une échelle de couleur BGR (bleu-vert-rouge) en fonction de ρ signé. Par conséquent, les interactions fortement attractives (par exemple, les liaisons hydrogène), faibles (par exemple, Van der Waals) et stériques sont indiquées par une couleur bleue, verte et rouge, respectivement.

III.5 Théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps TD-DFT (Time-Dependent Density Functional Theory) est une généralisation du formalisme de la fonctionnelle de la densité. Cette méthode est devenue populaire ces dernières années pour le calcul de diverses propriétés, en particulier les spectres d'absorption UV-Visible.

C'est une approche qui permet de simuler en présence de potentiels dépendant du temps, la réponse des électrons de valence à des perturbations extérieures tels que les champs électriques ou magnétiques. La TD-DFT décrit les excitations électroniques, Elle permet le calcul des énergies d'excitation et les forces d'oscillateur.

La formulation et la mise au point de cette méthode a émergé dans les travaux de Runge et Gross [105] et ensuite de son application aux systèmes moléculaires par Van Leeuwen [106].

Dans le cadre (TD-DFT), les systèmes étudiés sont caractérisés initialement par la densité électronique $\rho(\vec{r})$ à l'état fondamental. Lorsqu'ils sont soumis à une perturbation dépendant du temps, la densité électronique dépendra également du temps, elle est exprimée par $\rho(\vec{r}, t)$.

$$\rho(\vec{r}, t) = \sum_{i=1}^n |\phi_i(\vec{r}, t)|^2 \quad (\text{III. 91})$$

Dans ce cas, Les équations de Kohn et Sham dépendantes du temps deviennent :

$$i \frac{\partial}{\partial t} \phi_i^{KS}(\vec{r}, t) = H_{KS}(\vec{r}, t) \phi_i^{KS}(\vec{r}, t) = \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + V_{KS}[\rho](\vec{r}, t) \right] \phi_i^{KS}(\vec{r}, t) \quad (III. 92)$$

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

$$V_{KS}[\rho](\vec{r}, t) = V_{ext}(\vec{r}, t) + J[\rho](\vec{r}, t) + V_{xc}(\vec{r}, t) \quad (III. 93)$$

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

$$\delta\rho(\vec{r}, \omega) = \int \chi(\vec{r}, \vec{r}', \omega) \delta V_{ext}(\vec{r}', \omega) \overline{d\vec{r}'} \quad (III. 94)$$

Kohn et Sham écrivent les équations dépendantes du temps, en substituant la fonction exacte de la réponse linéaire χ par une fonction χ_s d'un système sans interactions qu'on appelle « système de *Kohn et Sham* non interagissant », qui est définie par :

$$\chi_s(\vec{r}, \vec{r}', \omega) = \sum_k^{occ} \sum_m^{virt} n_i \phi_k(\vec{r}) \phi_m(\vec{r}) \phi_k(\vec{r}') \phi_m(\vec{r}') \left(\frac{1}{(\epsilon_k - \epsilon_m) + \omega} + \frac{1}{(\epsilon_k - \epsilon_m) - \omega} \right) \quad (III. 95)$$

Donc, Le potentiel V_{ext} est remplacé par un potentiel effectif de Kohn et Sham. Ainsi, La réponse d'un système de Kohn-Sham non interagissant (décrit par une fonction mono électronique) est représenté par :

$$\delta\rho(\vec{r}, \omega) = \int \chi(\vec{r}, \vec{r}', \omega) \delta V_{eff}(\vec{r}', \omega) \overline{d\vec{r}'} \quad (III. 96)$$

La variation du potentiel effectif δV_{eff} est exprimée par la somme de trois termes :

$$\delta V_{eff}(\vec{r}, \omega) = \delta V_{ext}(\vec{r}, \omega) + \int \frac{\delta\rho(\vec{r}', \omega)}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \overline{d\vec{r}'} + \delta V_{xc}(\vec{r}, \omega) \quad (III. 97)$$

$$\text{Sachent que : } \delta V_{xc}(\vec{r}, \omega) = \int f_{xc}(\vec{r}, \vec{r}', \omega) \delta\rho(\vec{r}', \omega) \overline{d\vec{r}'} \quad (III. 98)$$

Le noyau d'échange-corrélation $f_{xc}(\vec{r}, \vec{r}', w)$ est la dérivée fonctionnelle du potentiel d'échange-corrélation dépendant du temps.

$$f_{xc} = \frac{d^2}{d\rho^2} (\rho \varepsilon_{xc}[\rho])_{\rho=\rho_0} \quad (\text{III.99})$$

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

Pour résumer, dans le formalisme (TD-DFT), La théorie de la réponse linéaire est appliquée à la densité charge d'une molécule soumise à partir de la réponse du moment dipolaire, et les énergies d'excitations sont alors calculées comme les pôles et les forces d'oscillateurs comme les résidus de cette réponse, développés dans la base des états propres de l'opérateur hamiltonien DFT. Des fonctions d'onde sont déterminées à posteriori pour les états excités, sous la forme de combinaisons linéaires de simples excitations à partir du déterminant Kohn-Sham. Cette méthode n'est vraie que dans la limite d'une fonctionnelle de la densité exacte. En pratique, elle est très sensible au mauvais comportement du potentiel d'échange-corrélation à longue portée, là où la densité est la plus polarisable. En conséquence les énergies calculées pour les états excités à transfert de charge peuvent s'en trouver gravement affectées [107,108]. Cette méthode, adaptée aux systèmes de grande taille du fait de son coût modique, n'est donc pas encore fiable dans tous les cas, et doit être utilisée avec précaution.

III.6 Etude de la solvation par les méthodes théoriques

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

La majorité des réactions chimiques et biologiques ont cependant lieu en solution, et le désir du chimiste théorique est donc celui de pouvoir posséder et utiliser des modèles permettant de tenir compte des effets dus au solvant.

Deux grandes stratégies se distinguent pour représenter le solvant en modélisation, les méthodes explicites, qui représentent le solvant de façon microscopique, et les méthodes implicites, qui représentent les effets du solvant de façon macroscopique. Plus récemment, de nouvelles méthodes implicites sont apparues, exploitant l'efficacité des méthodes implicites sans négliger l'aspect moléculaire et microscopique des particules de solvant.

III.6.1 Méthodes explicites

Les méthodes explicites représentent chaque molécule d'eau autour du soluté comme une molécule triatomique H_2O , de charges et rayons atomiques donnés. L'avantage d'une telle méthode est que soluté et solvant sont tous deux représentés de façon cohérente, par une description atomique. L'intérêt de ce modèle est qu'il rend compte d'éventuelles interactions solvant-soluté. La dynamique des molécules d'eau peut alors être calculée par les méthodes classiques de dynamique moléculaire. Une telle méthode permet d'étudier précisément la trajectoire de toutes les molécules d'eau en parallèle à l'évolution de la structure du soluté. De plus, elle permet d'observer directement les liaisons hydrogènes que chaque molécule d'eau peut former avec le soluté, puisque chaque atome H et O est représenté explicitement. Cependant le cout calculatoire est extrêmement important puisqu'il faut tenir compte dans le calcul de la fonction d'énergie potentielle, non seulement des termes qui concernent le soluté, mais aussi de ceux qui concernent le solvant, entraînant ainsi des temps de calcul autrement plus longs que ceux résultant d'un simple traitement implicite du solvant. De plus, il est nécessaire d'avoir les paramètres physico-chimiques de la molécule de solvant calculés spécifiquement pour le champ de forces que l'on utilise.

L'inconvénient est qu'il est nécessaire d'avoir un nombre important de molécules pour obtenir une description réaliste du système, ce qui limite le choix de la méthode utilisable. Pour cette raison un nouveau type d'approche dit hybride a été développé : elle mélange les approches quantique et classique.

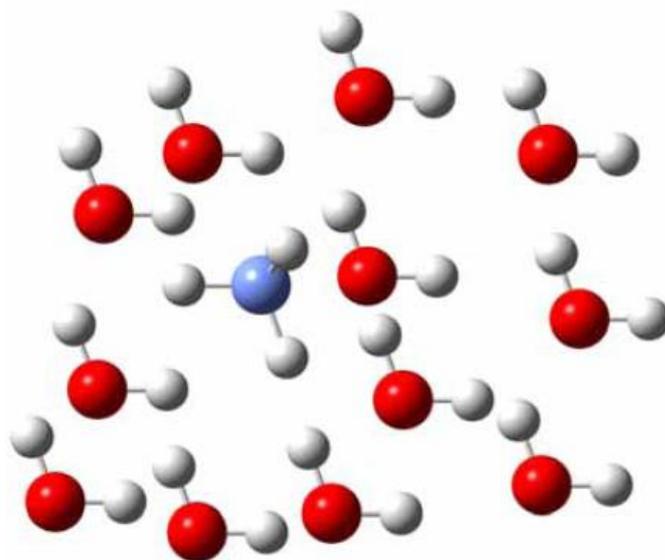


Figure III. 9: Représentation explicite du solvant : chaque molécule d'eau triatomique est représentée autour du soluté (ici CH_4) [109].

III.6.2 Méthodes implicites

Afin de calculer les grandeurs thermodynamiques de solvation du système de façon beaucoup plus avantageuse, des méthodes de solvation appelées implicites ont été développées [110]. Elles reposent sur le fait que les effets de l'eau sur les molécules sont principalement d'ordre électrostatique, et qu'ils peuvent être moyennés dans le temps et l'espace.

Le solvant est alors représenté comme un milieu continu, sans structure microscopique, de constante diélectrique ϵ élevée, dont les propriétés diélectriques découlent des lois macroscopiques de l'électrostatique [111].

Le soluté est une cavité de faible constante diélectrique immergée dans le solvant, avec des charges partielles fixées. L'intérêt de ces méthodes est qu'elles calculent des grandeurs moyennes et permettent donc de traiter directement les interactions soluté/solvant en termes d'énergie libre.

Parmi les méthodes implicites qui permettent le calcul de la contribution électrostatique de l'énergie libre de solvation, on distingue plusieurs approches, dont nous présenterons brièvement les principes fondamentaux :

- Les méthodes de continuum considèrent le solvant comme un milieu continu de constante diélectrique élevée où le soluté est placé dans une cavité entourée par le solvant. Suivant leurs origines on trouve d'une part les méthodes basées sur l'équation de Poisson-Boltzmann, et d'autre part celles basées sur les interactions de paires effectives ; Ces méthodes de continuum font partie de modèle de la cavité d'Onsager, souvent dénommé « modèle SCRF », pour « Self-Consistent Reaction Field » [112].

Les modèles de solvation implicite diffèrent notamment par la manière de définir les cavités (figure III.10). Comme exemple, on cite le modèle PCM (*Polarized Continuum Model*) [113] ou les méthodes de continuum polarisé. Le modèle PCM définit la cavité du soluté (l'enveloppe du soluté dans le solvant) comme un assemblage de sphères atomiques de van der Waals en recouvrement. Cette méthode propose de modéliser les interactions électrostatiques du solvant. Le champ électrique produit par le soluté, interagit avec les interactions électrostatiques du milieu, produisant une polarisation qui se reflète sur la densité électronique du système à étudier.

Ce modèle présente une bonne précision, fiabilité, adaptabilité et un effort de calcul réduit pour décrire les effets de solvant. En outre, la méthode PCM a été largement adoptée au

cours des dernières années, en particulier dans la description des caractéristiques de la solvation. Son inconvénient majeur est qu'il ne peut pas fournir des structures de solvation détaillées et, par conséquent, il ne peut pas décrire correctement les interactions spécifiques soluté-solvant [114].

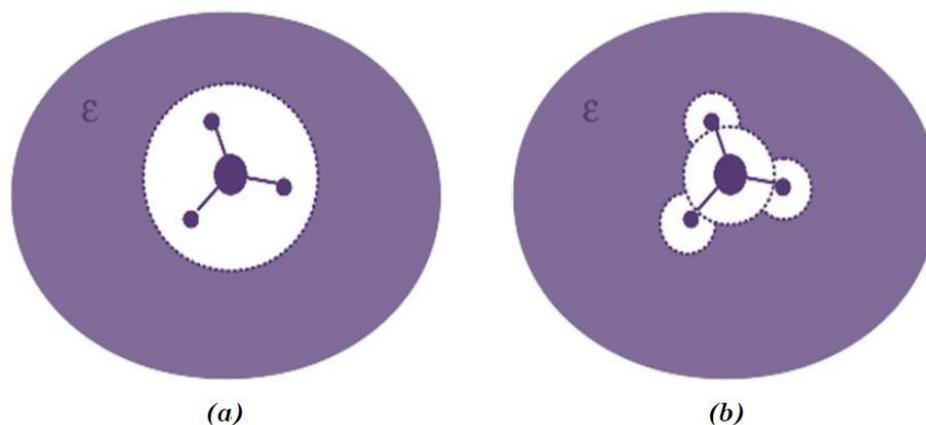


Figure III. 10: Représentation des formes de cavité (a) la molécule est placée dans une sphère (b) la cavité est décrite par un ensemble de sphères atomiques imbriquées les unes dans les autres.

De plus, la solvation implicite de tous les systèmes moléculaires que nous allons étudier au cours de ce travail, sera prise en charge par le modèle IEF-PCM (*Integral Equation Formalism for the Polarizable Continuum Model*) [113]. Ce dernier est une généralisation de PCM à tous types de solvant, basée sur l'utilisation des fonctions de Green permettant de générer un potentiel en « x » à cause d'une charge unitaire localisée en « y ».

-Les méthodes hybrides prennent en compte l'aspect moléculaire du solvant tout en restant implicites : nous verrons d'une part celles des dipôles de Langevin, qui traitent le solvant comme un fluide dipolaire, dont les équations sont basées sur les propriétés de polarisation du solvant, et d'autre part les méthodes reposant sur la théorie de la fonctionnelle de la densité des liquides, qui prennent en compte les variations de la densité du solvant.

III.7 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté les fondements théoriques de la chimie quantique qui donneront une description des principales méthodes et approximations utilisés dans nos travaux.

Références bibliographiques

- [1] Liotta, D. (Ed.). (1988). *Advances in molecular modeling* (Vol. 1). JAI Press, Greenwich.
- [2] Tsai, C. S. (2003). *An introduction to computational biochemistry*. John Wiley & Sons, New York.
- [3] Debord, J. (2004). *Introduction à la modélisation moléculaire*, 37-41.
- [4] Hladik, J., Chrysos, M., Hladik, P. E., & Ancarani, L. U. (1997). *Mécanique quantique*. Masson.
- [5] Schrödinger, E. (1926). *Ann. Phys.*, 79, 361-376.
- [6] Born, M., & Oppenheimer, R. (1927). *Ann. Phys.*, 389(20), 457-484.
- [7] Hartree, D. R. (1928). *Proc. Cambridge Philos.*, 24(1), 89-110.
- [8] a) Hartree, D. R. (1928). *Proc. Cambridge Philos.*, 24(3), 426-437.
b) Fock, V. Z. (1930). *Physik*, 61,126.
- [9] Slater, J. C. (1930). *Phys. Rev.*, 36(1), 57.
- [10] Thomas, L. H. (1927). *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 23, 542-560.
- [11] Fermi, E. (1927). *Rend. Accad. Naz. Lincei*, 6, 602-607.
- [12] Hohenberg, P., & Kohn, W. J. P. R. (1964). *Phys. Rev. B.*, 136, 864.
- [13] Kohn, W., & Sham, L. J. (1965). *Phys. Rev. A.*, 140, 1133.
- [14] Christopher, J. C. (2004). *Essentials of computational chemistry: theories and models (2nd edition)*. John Wiley and sons, Chichester.
- [15] Dirac, P. A. (1930). *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 26 (3), 376-385.
- [16] Slater, J. C. (1951). *Phys. Rev.*, 81(3), 385.
- [17] Vosko, S. H., Wilk, L., & Nusair, M. (1980). *Can. J. Phys.*, 58(8), 1200-1211.
- [18] Ceperley, D. M., & Alder, B. J. (1980). *Phys. Rev. Lett.*, 45(7), 566.
- [19] Becke, A. D. (1988). *Phys. Rev. A.*, 38(6), 3098.
- [20] Perdew, J. P., & Yue, W. (1986). *Phys. Rev. B.*, 33(12), 8800.
- [21] Perdew, J. P., & Wang, Y. (1992). *Phys. Rev. B.*, 45(23), 13244.
- [22] Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). *Phys. Rev. B.*, 37(2), 785.
- [23] Clementi, E., & Chakravorty, S. J. (1990). *J. Chem. Phys.*, 93(4), 2591-2602.
- [24] Patton, D. C., & Pederson, M. R. (1997). *Phys. Rev. A.*, 56(4), R2495.
- [25] Tao, J., & Perdew, J. P. (2005). *J. Chem. Phys.*, 122(11), 114102.
- [26] Van Voorhis, T., & Scuseria, G. E. (1998). *J. Chem. Phys.*, 109(2), 400-410.

- [27] Boese, A. D., & Handy, N. C. (2002). *J. Chem. Phys.*, 116(22), 9559-9569.
- [28] Tao, J., Perdew, J. P., Staroverov, V. N., & Scuseria, G. E. (2003). *Phys. Rev. Lett.*, 91(14), 146401.
- [29] Sancho-García, J. C., & Cornil, J. (2004). *J. Chem. Phys.*, 121(7), 3096-3101.
- [30] Becke, A. D. (1993). *J. Chem. Phys.*, 98(2), 1372-1377.
- [31] Leininger, T., Stoll, H., Werner, H. J., & Savin, A. (1997). *Chem. Phys. Lett.*, 275 (3-4), 151-160.
- [32] Adamson, R. D., Dombroski, J. P., & Gill, P. M. (1996). *Chem. Phys. Lett.*, 254 (5-6), 329-336.
- [33] Yanai, T., Tew, D. P., & Handy, N. C. (2004). *Chem. Phys. Lett.*, 393(1-3), 51-57.
- [34] Antony, J., Grimme, S., Liakos, D. G., & Neese, F. (2011). *J. Phys. Chem. A*, 115(41), 11210-11220.
- [35] Grimme, S., Antony, J., Ehrlich, S., & Krieg, H. (2010). *J. Phys. Chem. A*, 132(15), 154104.
- [36] Grimme, S. (2012). *Chem. Eur. J.*, 18(32), 9955-9964.
- [37] Chai, J. D., & Head-Gordon, M. (2008). *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 10(44), 6615-6620.
- [38] Tawada, Y., Tsuneda, T., Yanagisawa, S., Yanai, T., & Hirao, K. (2004). *J. Chem. Phys.*, 120(18), 8425-8433.
- [39] Chai, J. D., & Head-Gordon, M. (2008). *J. Chem. Phys.*, 128(8), 084106.
- [40] Roothaan, C. C. J. (1951). *Rev. Mod. Phys.*, 23(2), 69.
- [41] Slater, J. C. (1930). *Phys. Rev.*, 36(1), 57.
- [42] Boys, S. F. (1950). *Proc. Roy. Soc. A.*, 200(1063), 542-554.
- [43] Binkley, J. S., Pople, J. A., & Hehre, W. J. (1980). *J. Am. Chem. Soc.*, 102(3), 939-947.
- [44] Haddadi, Z. (2019). *Etude théorique dans les séries hétérocycliques : structure, réactivité, relations structure - activité et sélectivité dans les réactions d'hétérocyclisation*. Thèse de Doctorat, U.S.T.H.B
- [45] Fukui, K., Yonezawa, T., & Shingu, H. (1952). *J. Chem. Phys.*, 20(4), 722-725.
- [46] Fukui, K. (1975). *Theory of Orientation*. Springer-Verlag: Berlin.
- [47] Perdew, J. P., Parr, R. G., Levy, M., & Balduz Jr, J. L. (1982). *Phys. Rev. Lett.*, 49(23), 1691.
- [48] Chermette, H. (1999). *J. Comp. Chem.*, 20(1), 129-154.
- [49] Rahal, S. & Merzoug, L. (2020). *Etude théorique de la réactivité chimique par les fonctions de Fukui*. Mémoire de Master, Université Mohamed Khider de Biskra.

- [50] Parr, R. G., Donnelly, R. A., Levy, M., & Palke, W. E. (1978). *J. Chem. Phys.*, 68(8), 3801-3807.
- [51] Iczkowski, R. P., & Margrave, J. L. (1961). *J. Am. Chem. Soc.*, 83(17), 3547-3551.
- [52] Hinze, J., Whitehead, M. A., & Jaffe, H. H. (1963). *J. Am. Chem. Soc.*, 85(2), 148-154.
- [53] Mulliken, R. S. (1934). *J. Chem. Phys.*, 2(11), 782-793.
- [54] Parr, R. G., & Pearson, R. G. (1983). *J. Am. Chem. Soc.*, 105(26), 7512-7516.
- [55] Zhou, Z., & Parr, R. G. (1990). *J. Am. Chem. Soc.*, 112(15), 5720-5724.
- [56] Huheey, J. E. (1965). *J. Chem. Phys.*, 69(10), 3284-3291.
- [57] Politzer, P. (1987). *J. Chem. Phys.*, 86(2), 1072-1073.
- [58] Parr, R. G., Szentpály, L. V., & Liu, S. (1999). *J. Am. Chem. Soc.*, 121(9), 1922-1924.
- [59] Parr, R. G., & Yang, W. (1984). *J. Am. Chem. Soc.*, 106(14), 4049-4050.
- [60] Ayers, P. W., & Levy, M. (2000). *Theo. Chem. Acc.*, 103(3), 353-360.
- [61] Roy, R. K., Pal, S., & Hirao, K. (1999). *J. Chem. Phys.*, 110(17), 8236-8245.
- [62] Bartolotti, L. J., & Ayers, P. W. (2005). *J. Phys. Chem. A*, 109(6), 1146-1151.
- [63] Yang, W., & Mortier, W. J. (1986). *J. Am. Chem. Soc.*, 108(19), 5708-5711.
- [64] Hirshfeld, F. L. (1977). *Theor. Chim. Acta*, 44(2), 129-138.
- [65] Bader, R. F. (1991). *Chem. Rev.*, 91(5), 893-928.
- [66] Bulat, F. A., Chamorro, E., Fuentealba, P., & Toro-Labbe, A. (2004). *J. Phys. Chem. A*, 108(2), 342-349.
- [67] Mendoza-Huizar, L. H., Rios-Reyes, C. H., Álvarez-Romero, G. A., & Páez-Hernández, M. E. (2019). *Quim. Nova*, 42, 628-637.
- [68] Morell, C., Grand, A., & Toro-Labbe, A. (2005). *J. Phys. Chem. A*, 109(1), 205-212.
- [69] Morell, C., Grand, A., & Toro-Labbé, A. (2006). *Chem. Phys. Lett.*, 425(4-6), 342-346.
- [70] Politzer, P., Laurence, P. R., & Jayasuriya, K. (1985). *Environ. Health. Perspect.*, 61, 191-202.
- [71] Okulik, N., & Jubert, A. H. (2005). *Internet Electron. J. Mol. Des.*, 4(1), 17-30.
- [72] Politzer, P., & Truhlar, D. G. (Eds.). (1981). *Chemical applications of atomic and molecular electrostatic potentials*. Plenum, New York.
- [73] Politzer, P., & Lane, P. (1990). *Struct. Chem.*, 1(2), 159-164.
- [74] Govindasamy, P., & Gunasekaran, S. (2015). *J. Mol. Struct.*, 1081, 96-109.
- [75] Govindasamy, P., & Gunasekaran, S. (2015). *Spectrochim. Acta Part A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, 136, 1543-1556.

- [76] Oukil, O. (2017). *New approach of structure-activity relationships in bioactive heterocycles*. Thèse de doctorat, Université Mohamed Boudiaf d'Oran.
- [77] Mulliken, R. S. (1955). *J. Chem. Phys.*, 23(10), 1833-1840.
- [78] Weinhold, F., & Landis, C. R. (2005). *Valency and bonding: a natural bond orbital donor-acceptor perspective*. Cambridge University Press.
- [79] Weinhold, F., & Schleyer, P. V. R. (1998). *Encyclopedia of computational chemistry*. Wiley: New York, 3, 1792-1811.
- [80] Weinhold, F., & Carpenter, J. E. (1988). In *The structure of small molecules and ions*, 227-236. Springer, Boston, MA.
- [81] Novák, M. (2018). *Computational modeling of supramolecular interactions in Biological and material chemistry*. Thèse de Doctorat, Université de Masaryk.
- [82] Boussouf, K. (2016). *Etude systématique des complexes $Znq^+ Imn$ (où $q = 0, 1, 2$; $n = 1-4$)*. Thèse de doctorat, Université Paris-Est.
- [83] Bader, R. F. W. (1990). *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. Oxford University Press.
- [84] Popelier, P. L. A., Aicken, F. M., & O'Brien, S. E. (2000). *Atoms in molecules* (p. 132). Manchester : Prentice Hall.
- [85] Amaouch, M. (2016). *Applications des approches topologiques ELF et QTAIM dans un contexte quasirelativiste à 2 composantes*. Thèse de Doctorat, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI.
- [86] Bader, R. F. (2009). *J. Phys. Chem. A.*, 113(38), 10391-10396.
- [87] Matta, C. F., & Boyd, R. J. (2007). *An introduction to the quantum theory of atoms in molecules. The quantum theory of atoms in molecules: from solid state to DNA and drug design*.
- [88] Bader, R. F., & Essén, H. (1984). *J. Chem. Phys.*, 80(5), 1943-1960.
- [89] Popelier, P. L. A., & Logothetis, G. (1998). *Journal of organometallic chemistry*, 555(1), 101-111.
- [90] Gillespie, R.J. and Popelier, P.L.A. (2001) *Chemical Bonding and Molecular Geometry*. Oxford University Press, Oxford.
- [91] Merad Boudia, I. (2016). *Analyse topologique de la densité électronique pour le calcul des propriétés locales : une étude ab-initio*. Thèse de Doctorat, Université Abou Baker Belkaid-Tlemcen.
- [92] Kumar, P.S.V., Raghavendra, V., & Subramanian, V. (2016). *J. Chem. Sci.*, 128(10), 1527-1536.
- [93] Cremer, D., & Kraka, E. (1984). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 23(8), 627-628.
- [94] Cremer, D., & Kraka, E. (1984). *Croat. Chem. Acta*, 57(6), 1259-1281.
- [95] Espinosa, E., Alkorta, I., Elguero, J., & Molins, E. (2002). *J. Chem. Phys.*, 117(12), 5529-5542.

- [96] Rozas, I., Alkorta, I., & Elguero, J. (2000). *J. Am. Chem. Soc.*, 122(45), 11154-11161.
- [97] Johnson, E. R., Keinan, S., Mori-Sánchez, P., Contreras-García, J., Cohen, A. J., & Yang, W. (2010). *J. Am. Chem. Soc.*, 132(18), 6498-6506.
- [98] Belarouci, S. (2019). *Etude des propriétés locales des semi-conducteurs soumis à des forces externes*. Thèse de Doctorat, Université Abou Baker Belkaid- Tlemcen.
- [99] Guedda, H. (2017). *Étude ab-initio de l'effet de la pression hydrostatique et non hydrostatique sur un composé cristallin : simulation du mécanisme de la transition de phase*. Thèse de Doctorat, Université Abou Baker Belkaid- Tlemcen.
- [100] Riffet, V. (2014). *Interactions non-covalentes et propriétés physico-chimiques de petits systèmes biologiques : Approches théoriques*. Thèse de Doctorat, Ecole polytechnique France.
- [101] Bouchemella, H. (2020). *Etude par modélisation moléculaire des interactions dans le système supramoléculaire : α -Terpinéol/ β -Cyclodextrine*. Thèse de Doctorat, Université 8 Mai 1945- Guelma.
- [102] Athmani, A. S. (2020). *Etude par modélisation moléculaire des interactions intermoléculaires dans le système : p-phenylènediamine / acide 3,5-dinitrosalicylique*. Thèse de Doctorat, Université 8 Mai 1945- Guelma.
- [103] Lefebvre, C., Rubez, G., Khartabil, H., Boisson, J. C., Contreras-Garcia, J., & Hénon, E. (2017). *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 19, 17928-17936.
- [104] Lefebvre, C., Khartabil, H., Boisson, J. C., Contreras-García, J., Piquemal, J. P., & Hénon, E. (2018). *Chem Phys Chem*, 19(6), 724-735.
- [105] Runge, E., & Gross, E. K. (1984). *Phys. Rev. Lett.*, 52(12), 997-1000.
- [106] Van Leeuwen, R. (2001). *Int. J. Mod. Phys. B*, 15(14), 1969-2023.
- [107] Laskar, I. R., & Chen, T. M. (2004). *Chem. mater*, 16(1), 111-117.
- [108] Colombo, M. G., & Guedel, H. U. (1993). *Inorg. Chem.*, 32(14), 3081-3087.
- [109] Benmohammed, A. (2012). *Etude quanto-chimique des phénomènes de solvation des bases nucléiques et des nucléotides*. Mémoire de Magister, Université d'Oran.
- [110] Roux, B., & Simonson, T. (1999). *Biophys. Chem.*, 78(1-2), 1-20.
- [111] Simonson, T. (2001). *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 11(2), 243-252.
- [112] Cossi, M., Mennucci, B., Pitarch, J., & Tomasi, J. (1998). *J. Comp. Chem*, 19(8), 833-846.
- [113] Tomasi, J., Mennucci, B., & Cammi, R. (2005). *Chem. Rev.*, 105(8), 2999-3094.
- [114] Boumendil, S. (2016). *Effet de solvant sur les dérivés de l'acide cinnamique. Étude quantique*. Thèse de Doctorat, Université de Sidi Bel Abbés.



Partie 2
Résultats Et Discussions

Chapitre IV

*Étude computationnelle du
complexe d'inclusion
TMZ@CB[7]*

IV.1 Objectifs de l'étude

Le complexe traité dans cette thèse a été inspiré d'une étude expérimentale réalisée par Appel et al [1] qui a porté sur la synthèse et la caractérisation du complexe d'inclusion de TMZ dans le macrocycle cavitant CB[7] en solution aqueuse. À l'aide de la technique de calorimétrie par titrage isotherme (ITC) ainsi que les techniques spectrales RMN ^1H et UV-Vis, les auteurs ont confirmé la formation du complexe d'inclusion TMZ@CB[7] avec une stœchiométrie 1:1 et une constante de liaison à l'équilibre élevée. L'intérêt de cette complexation, expérimentalement prouvé, est une amélioration de la stabilité de Témzolomide (diminution de la dégradation du médicament et prolongation de sa durée de vie) ainsi qu'une augmentation de ses performances en tant qu'anticancéreux.

Cependant, nous avons remarqué que la description structurale du complexe formé était modestement couverte et que les résultats obtenus sont insuffisants pour décrire la nature des interactions intermoléculaires.

Ainsi, nous avons entrepris cette étude théorique sur le complexe TMZ@CB[7] pour compléter les résultats non fournies expérimentalement et pour parvenir à une compréhension approfondie du phénomène de complexation. Nous visons principalement à fournir davantage de perceptions sur les caractéristiques structurales du complexe TMZ@CB[7] et à évaluer certaines propriétés électroniques. Nous nous sommes également attachés à mettre en évidence et à explorer méticuleusement les principales interactions responsables de la stabilité de ce dernier. Tous en utilisant un ensemble de méthodes de calculs computationnels (DFT, DFT-D, NBO, QTAIM, ...) avec des ensembles de base progressivement étendus.

IV.2 Méthodologie de calcul suivie

La structure initiale, optimale, de l'invitée TMZ utilisée pour le docking moléculaire dans CB[7] est illustrée dans la figure IV.1.a. Elle a été obtenue à partir d'une recherche conformationnelle, comme suit :

Vu que TMZ possède un cycle imidazole et un groupe carboxamide avec quatre angles de torsion, nous avons procédé à une recherche conformationnelle, à l'aide d'un balayage du potentiel énergétique en fonction des différents angles dièdres : $\theta_1(\text{N5C10C14N8})$, $\theta_2(\text{N5C10C14O2})$, $\theta_3(\text{C9C10C14O2})$ et $\theta_4(\text{C9C10C14N8})$, variant de 0° à 360° par un pas de 10° . Pour chaque angle (Figure IV.1.b), la structure de TMZ a été entièrement optimisée à un niveau DFT, avec la fonctionnelle hybride B3LYP en utilisant la base 6-31G(d). La structure

la plus stable a été identifiée par la valeur énergétique la plus basse (la plus négative). Ensuite, ce conformère a été utilisé comme structure de départ dans le processus d'inclusion. La structure moléculaire de l'hôte CB[7] entièrement optimisée au même niveau de théorie est montrée dans la Figure (IV.1.c).

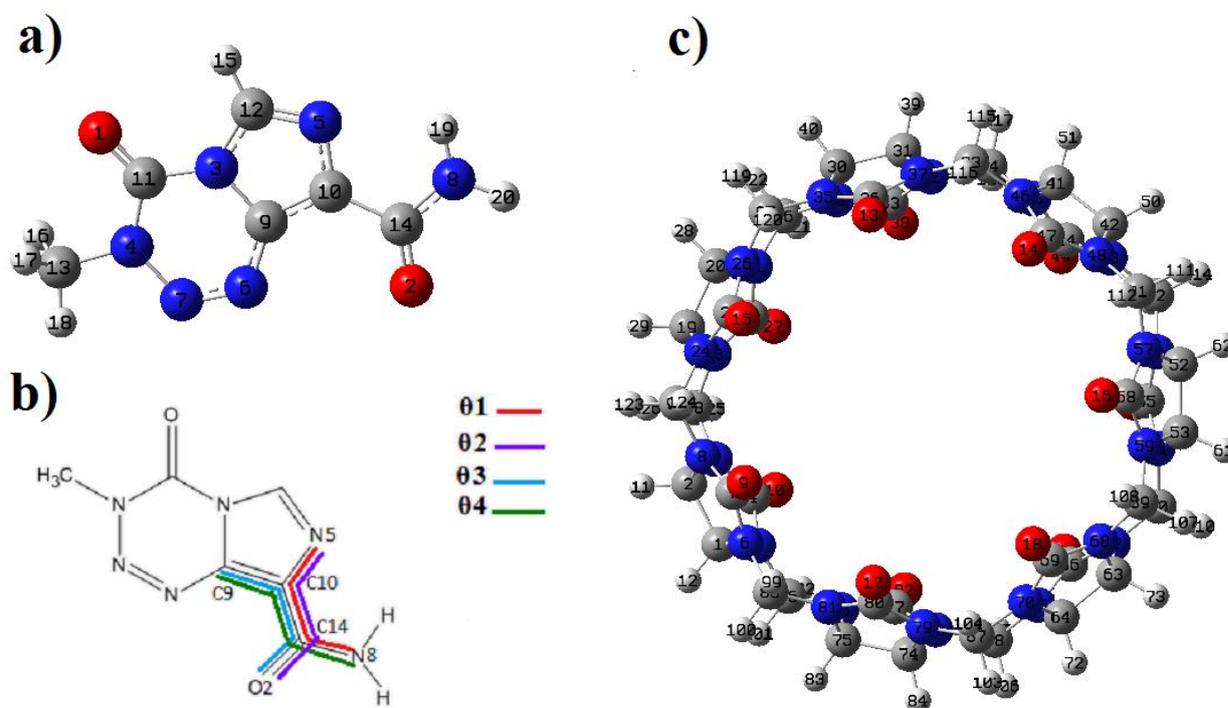


Figure IV. 1: Les structures géométriques de la TMZ (a) et (CB[7]) (b) optimisées par la méthode B3LYP/6-31G(d).

Le complexe d'inclusion a été généré par docking de la structure de TMZ dans la cavité de CB[7] selon la méthode décrite dans la littérature [2-4]. Nous avons suivi les mêmes étapes mais la particularité ici, est que contrairement à la pratique habituelle adoptée précédemment, nous avons simulé le processus d'inclusion dans une seule orientation car le CB[7] est un conteneur moléculaire en forme de citrouille, caractérisé par une structure très symétrique. Les portails en carbonyle ont un diamètre intérieur identique (5.4 Å). Ainsi, quelle que soit le groupement de TMZ (carboxamide ou tétrazinone) orientée vers l'hôte pendant le processus de docking, à la fin les structures générées seraient identiques : nous aurons à -z pour la première, la même structure qu'à + z pour la seconde et inversement. Par la suite, la géométrie optimale du complexe TMZ@CB[7] obtenue au niveau B3LYP/6-31G(d) a été soumise à des calculs de fréquence pour s'assurer qu'aucune valeur propre de la matrice Hessienne n'est négative. Elle a ensuite été sélectionnée pour des études complémentaires en utilisant la fonctionnelle corrigée

de la dispersion à longue distance wB97X-D, avec l'ensemble de bases moyennes 6-31G(d) et les ensembles de bases étendues 6-31+G(d) et 6-31+G (d, p).

L'effet de la solvation avec des molécules d'eau sur la formation des complexes a été étudié implicitement avec le modèle IEFPCM.

Dans les deux milieux, nous avons analysé le transfert de charge dans le complexe formé à partir des résultats des orbitales moléculaires frontières (FMO) et des descripteurs de réactivité globale. De plus, nous avons calculé les déplacements chimiques des protons RMN ^1H selon la méthode GIAO (Gauge-Including-Atomic Orbital) [5] et le spectre UV-Vis du complexe TMZ@CB[7] en utilisant l'approche de la théorie de la fonctionnelle de la densité dépendant du temps (TD-DFT). Les résultats obtenus par les méthodes DFT et DFT-D avec les différentes bases ont finalement été comparés et des conclusions ont été tirées.

On note que tous les calculs ont été effectués en utilisant le programme Gaussian 09 [6] avec l'interface graphique Gauss View [7].

Enfin, pour une meilleure compréhension de la nature des interactions intermoléculaires, impliquées dans ces complexes, nous avons utilisé l'analyse NBO et l'approche QTAIM dans laquelle les paramètres topologiques ont été calculés avec le programme AIMAll [8]. En outre, la visualisation spatiale d'isosurfaces 3D d'interaction non covalente a été effectuée et discutée à partir de l'analyse NCI-RDG en utilisant le programme Multiwfn [9] et le logiciel VMD [10].

IV.3 Résultats et discussions

IV.3.1 Recherche conformationnelle de TMZ

La figure IV.2 illustre le profil de l'énergie potentielle pour l'angle dièdre θ_1 (N5C10C14N8) à partir duquel nous avons déduit le minimum global de TMZ au niveau B3LYP/6-31G(d). Le conformère le plus stable est situé à 360° et se caractérise par la valeur énergétique la plus faible par rapport aux autres conformères identifiés à partir des scans des potentiels énergétiques restants (Figure A.1 annexe). Afin de former le complexe d'inclusion avec CB[7], ce conformère a été utilisé comme structure de départ dans le processus de docking.

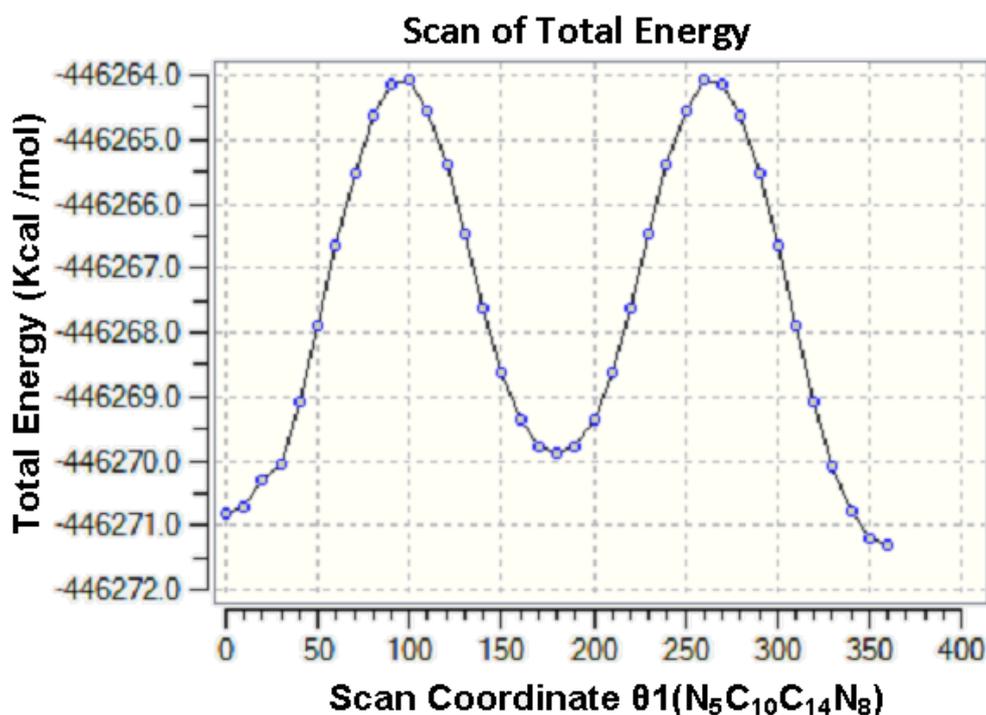


Figure IV. 2: Variation de l'énergie potentielle en fonction de l'angle de torsion θ_1 ($N_5C_{10}C_{14}N_8$) calculé par la méthode B3LYP/6-31G(d).

IV.3.2 Analyse des différents composants énergétiques

Afin d'évaluer la stabilité du complexe TMZ@CB[7] obtenu, nous avons calculé les différents termes énergétiques : Les énergies de complexation, d'interaction et de déformation en utilisant les équations suivantes :

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{CB}[7]} + E_{\text{TMZ}}) \quad (\text{IV. 1})$$

Où : E_{complexe} , $E_{\text{CB}[7]}$ et E_{TMZ} représentent respectivement, l'énergie totale du complexe, l'énergie de CB[7] libre et de la TMZ libre optimisées. L'énergie de complexation correspond au changement d'énergie accompagnant l'inclusion de TMZ dans CB[7].

$$E_{\text{interaction}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{CB}[7]}^{\text{complexe}} + E_{\text{TMZ}}^{\text{complexe}}) \quad (\text{IV. 2})$$

Où $E_{\text{CB}[7]}^{\text{complexe}}$ et $E_{\text{TMZ}}^{\text{complexe}}$ correspondent respectivement à l'énergie de CB[7] et TMZ dans le complexe optimisé. L'énergie d'interaction est la quantification de l'interaction entre TMZ et CB[7].

$$E_{\text{déformation}} (\text{composant}) = E_{\text{composant}}^{\text{SP}} - E_{\text{composant}} \quad (\text{IV. 3})$$

Où : $E_{\text{composant}}^{\text{SP}}$ est l'énergie single point du composant (hôte ou invité) dans le complexe optimisé tandis que $E_{\text{composant}}$ est l'énergie lorsqu'il est optimisée sous forme libre. L'énergie de déformation peut être définie comme une énergie de perturbation et correspond à l'énergie nécessaire pour transformer les partenaires isolés de leurs géométries énergétiques minimales à la géométrie acquise dans le complexe.

Les résultats de ces termes énergétiques calculés avec les méthodes DFT et DFT-D dans le vide et dans l'eau obtenus pour les structures les plus stables de complexes TMZ@CB[7] sont récapitulés dans le tableau IV.1.

D'après ce tableau, Nous avons remarqué que les énergies de complexation et d'interaction sont négatives dans les deux phases, ce qui démontre clairement que l'inclusion de la TMZ dans le CB[7] est thermodynamiquement favorable.

Les énergies de complexation évaluées dans le vide avec les méthodes B3LYP et wB97X-D avec la base 6-31G(d) sont respectivement de -14.96 et -43.10 kcal/mol. Quand le complexe est considéré en solution aqueuse, on observe une augmentation significative évaluée à 9.97 kcal/mol pour la méthode B3LYP et à 16.57 kcal/mol pour le wB97X-D. Cette déstabilisation relative pourrait être attribuée à la faiblesse de l'interaction entre les molécules hôte et invité induite par le phénomène de solvatation.

En fait, les énergies d'interaction suivent la même tendance, révélant une plus grande liaison entre les partenaires dans le vide et par conséquent la meilleure stabilité du complexe TMZ@CB[7] en phase gazeuse est confirmée.

En outre, il convient de noter que par rapport à la fonctionnelle d'échange- corrélation classique B3LYP, la fonctionnelle corrigée à longue portée wB97X-D a donné les valeurs les plus basses des énergies de complexation et d'interaction, ce qui est attribué à la prise en compte des effets de dispersion dans la description des interactions mutuelles impliquées dans le système moléculaire.

Pour tester nos résultats au niveau de calcul plus élevé avec DFT-D, nous avons choisi d'étendre l'ensemble de base, d'abord en introduisant des fonctions diffuses s et p sur les atomes non H et ensuite en ajoutant également des fonctions de polarisation p sur les atomes H. Ainsi, les structures les plus stables du complexe TMZ@CB[7], ont été entièrement optimisées en utilisant la méthode wB97X-D, avec les ensembles de base étendus 6-31+G(d) et 6-31+G(d,p). Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau IV.1.

Comme pour les données analysées précédemment, la même tendance est obtenue pour les énergies de complexation et d'interaction dont les valeurs sont plus négatives dans le vide. Cependant, nous avons remarqué que quel que soit l'ensemble de base utilisée, toutes les valeurs énergétiques, obtenues par la méthode wB97X-D ont le même ordre de grandeur, alors, on peut conclure que la qualité des résultats est plus sensible au type de fonctionnelle puisque par rapport à la méthode classique B3LYP, la fonctionnelle wB97X-D prédit des structures géométriques plus stables pour le complexe traité.

En plus, nous avons rapporté dans le tableau IV.1 les résultats des énergies de déformation pour les deux partenaires du complexe. Comme on peut le voir, les valeurs correspondantes sont plus importantes dans le vide que dans l'eau. En fait, la molécule invitée TMZ a besoin de plus d'énergie pour adapter sa conformation à l'intérieur de la cavité CB[7] dont l'énergie de déformation soutient le fait que la flexibilité de la molécule hôte peut être l'une des exigences structurelles lors de la formation des complexes d'inclusion.

Tableau IV. 1: Différentes termes énergétiques des complexes d'inclusion TMZ@CB[7] dans le vide et dans l'eau calculées par les méthodes DFT et DFT-D.

Termes énergétiques	B3LYP		wB97X-D	
	6-31G(d)	6-31G(d) // 6-31+G(d) // 6-31+G(d,p)	6-31G(d)	6-31G(d) // 6-31+G(d) // 6-31+G(d,p)
Dans le Vide				
E _{complexation} (Kcal/mol)	-14.96		-43.10 // -41.78 // -41.64	
E _{interaction} (Kcal/mol)	-21.21		-52.36 // -50.19 // -50.14	
E _{déformation} (CB[7]) (Kcal/mol)	3.22		4.81 // 4.15 // 4.19	
E _{déformation} (TMZ) (Kcal/mol)	3.03		4.45 // 4.26 // 4.31	
Dans l'eau				
E _{complexation} (Kcal/mol)	-4.99		-26.53 // -24.11 // -24.38	
E _{interaction} (Kcal/mol)	-7.26		-31.94 // -28.16 // -28.34	
E _{déformation} (CB[7]) (Kcal/mol)	1.87		3.79 // 3.58 // 3.44	
E _{déformation} (TMZ) (Kcal/mol)	0.40		1.63 // 0.47 // 0.51	

IV.3.3 Structures géométriques des complexes optimisés

Les structures géométriques des complexes TMZ@CB[7] les plus stables obtenus à partir des calculs B3LYP/6-31G(d), wB97X-D/6-31G(d), 6-31+G(d) et 6-31+G (d, p) dans les deux milieux sont illustrées dans la Figures IV.3.

Nous remarquons pour toutes les méthodes, que le cycle imidazole de TMZ est profondément inséré dans la cavité hydrophobe du CB[7] avec le groupe amide situé au niveau de l'ouverture carbonylée. Cependant, la fraction tétrazinone est légèrement expulsée de la cavité avec le groupe méthyle situé près du bord opposé du portail. Nous avons également observé, dans le vide, l'existence d'une liaison hydrogène intermoléculaire entre l'oxygène carbonyle O49 de CB[7] et l'hydrogène H145 du groupe amide de TMZ qui a un rôle crucial dans la stabilisation des complexes. La distance H...O est évaluée à 2,05, 2,07, 2,07 Å et l'angle N134-H145...O49 correspond à 165,1°, 161,5°, 160,7° pour wB97X-D/6-31G(d), 6-31+G(d) et 6-31+G (d, p) respectivement, alors que dans le cas de B3LYP/6-31G(d) aucune liaison hydrogène n'est signalée.

Dans l'eau, la description générale des structures géométriques du complexe est similaire à celle dans le vide. Cependant, la distance H...O et l'angle N134-H145...O49 sont évalués à 2,00, 1,90, 1,90 Å et 157,3°, 157,5°, 157,9° respectivement pour B3LYP/6-31G(d), wB97X-D/6-31+G(d) et wB97X-D/6-31+G (d, p). Seule la méthode wB97X-D/6-31G(d) n'a pas montré la présence de cette interaction.

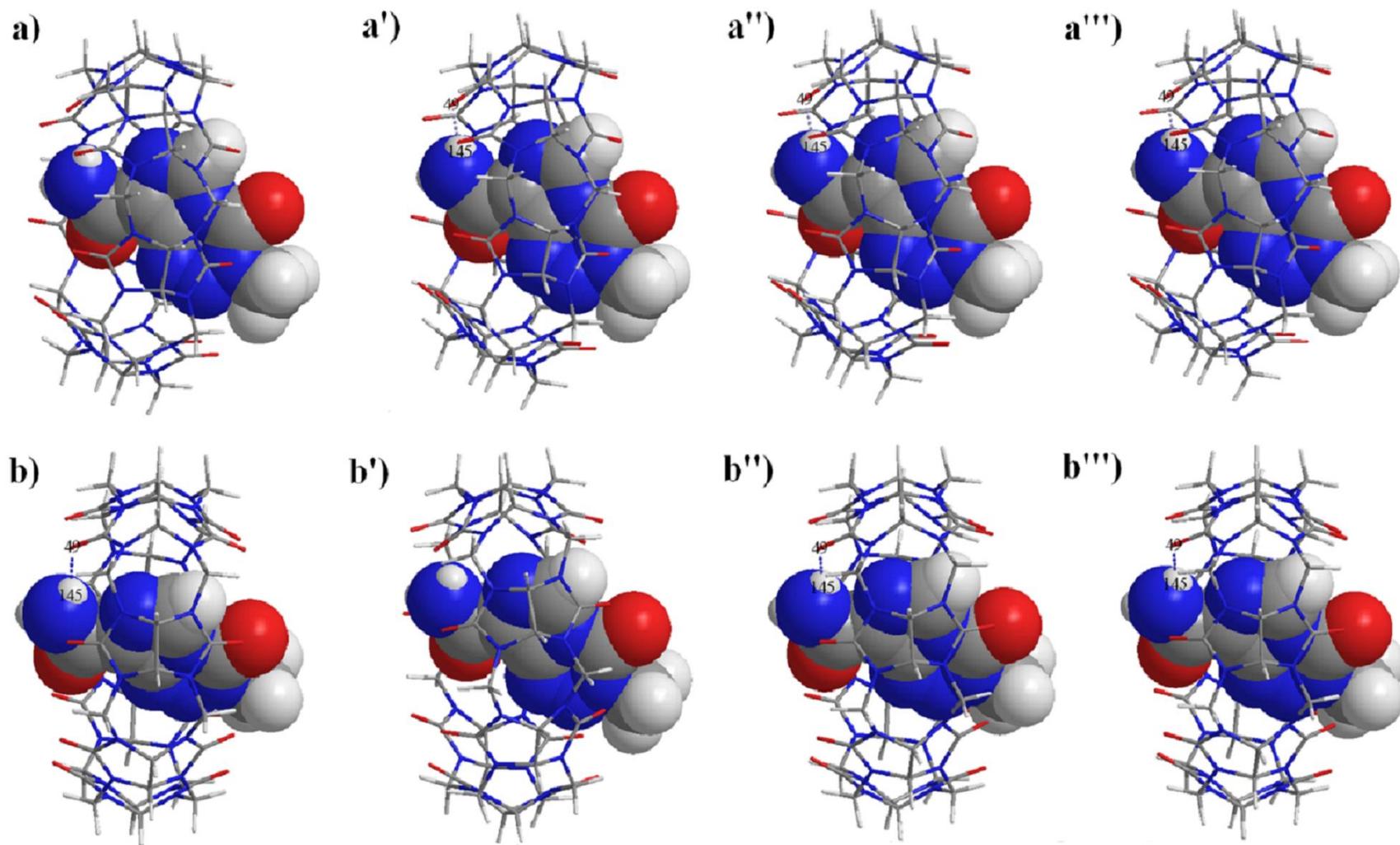


Figure IV. 3: Structures géométriques des complexes TMZ@CB[7] les plus stables obtenues à partir de : (a, b) B3LYP/6-31G(d) ; (a', b') wB97X-D/6-31G(d) ; (a'', b'') wB97X-D/6-31 + G(d) et (a''', b''') wB97X-D/6-31+G (d, p) dans le vide et l'eau, respectivement.

IV.3.4 Paramètres géométriques

Les paramètres géométriques : longueurs de liaison, angles de valence et angles dièdres de la molécule TMZ qui ont subi une variation significative lors de la complexation avec CB[7], obtenus à partir des calculs B3LYP/6-31G(d), wB97X-D/6-31G(d), 6-31+G(d) et 6-31+G(d,p) dans le vide et dans l'eau sont résumés dans les tableaux IV.2 et IV.3.

Tableau IV. 2: Paramètres géométriques les plus affectés de TMZ avant et après inclusion dans le CB[7] calculés par les méthodes B3LYP/6-31G(d), wB97X-D/6-31G(d) // 6-31+G(d) et 6-31+G(d,p), dans le vide.

Paramètres géométriques	B3LYP/6-31G(d)		wB97X-D/6-31G(d) // 6-31+G(d) // 6-31+G(d,p)	
	TMZ libre	TMZ@CB[7]	TMZ libre	TMZ@CB[7]
Longueurs de liaisons (Å)				
H20-N8	1.008	1.011	1.007//1.008//1.006	1.010//1.011//1.010
H19-N8	1.009	1.011	1.008//1.009//1.008	1.013//1.013//1.011
C14-N8	1.362	1.352	1.357//1.357//1.357	1.343//1.342//1.342
C14-O2	1.222	1.233	1.217//1.219//1.219	1.229//1.230//1.230
C14-C10	1.492	1.488	1.491//1.490//1.491	1.482//1.483//1.484
C12-N5	1.315	1.321	1.309//1.310//1.310	1.316//1.316//1.317
C9-N3	1.400	1.393	1.390//1.390//1.390	1.383//1.383//1.383
N7-N4	1.397	1.380	1.385//1.384//1.384	1.368//1.365//1.365
Angles de valence (°)				
C10-C14-O2	122.52	119.91	122.37//122.32//122.29	118.75//118.77//118.72
C10-C14-N8	112.99	116.60	112.96//113.44//113.44	117.56//117.72//117.76
O2-C14-N8	124.48	123.45	124.66//124.22//124.26	123.64//123.45//123.48
H15-C12-N3	122.09	121.60	122.01//122.15//122.09	121.48//121.68//121.70
C14-C10-N5	122.03	125.02	122.06//121.89//121.84	126.52//125.99//126.01
C14-C10-C9	128.46	125.21	128.37//128.64//128.68	123.27//123.82//123.81
C10-C9-N6	134.02	133.14	133.98//133.96//133.96	132.68//132.67//132.61
C14-N8-H19	120.82	123.89	120.80//121.16//120.84	123.61//123.66//123.63
C14-N8-H20	118.55	117.93	118.58//118.56//118.36	117.41//117.86//117.75
H19-N8-H20	120.61	118.12	120.60//120.26//120.79	118.42//118.16//118.51
Angles dièdres (°)				
O2-C14-N8-H19	179.98	175.90	-179.99// -179.99//179.94	172.50//174.30//175.41
C10-C14-N8-H19	-0.018	-5.82	-0.023// -0.014//0.030	-9.60// -8.05// -6.69

N8-C14-C10-C9	-179.98	157.25	-179.98// -179.98//179.96	157.59//155.83//154.78
N8-C14-C10-N5	0.02	-29.09	0.02//0.01// -0.04	-30.49// -33.49// -34.55
O2-C14-C10-C9	0.01	-24.41	-0.01//0.00//0.04	-24.41// -26.40// -27.22
O2-C14-C10-N5	-179.98	149.23	179.99//179.99// -179.95	147.50//144.26//143.43
H15-C12-N5-C10	-179.99	177.12	179.99// -179.99// 179.99	176.48//176.58//176.74
O1-C11-N3-C9	-179.99	175.87	-179.99//179.99// -179.99	172.89//171.94//171.88
C14-C10-N5-C12	179.99	-173.17	179.99//179.99// -179.99	-171.39// -170.22// -170.19
N5-C10-C9-N6	-179.99	175.01	179.99// -179.99//179.99	174.79//174.54//174.46
C14-C10-C9-N6	0.00	-10.49	0.00//0.00//0.00	-12.11// -13.46// -13.55
C14-C10-C9-N3	-179.99	173.62	-179.99// -179.99//179.99	171.98//170.75//170.72
N6-C9-N3-C12	179.99	-176.38	-179.99//179.99// -179.99	-176.06// -175.88// -175.81
N6-C9-N3-C11	0.00	5.85	0.00//0.00//0.00	11.78//13.14//13.04
C10-C9-N3-C11	179.99	-177.67	-179.99//179.99// -179.99	-171.75// -170.49// -170.65
N3-C9-N6-N7	0.00	-2.73	0.00//0.00//0.00	-7.20// -7.89// -7.69

Une analyse minutieuse permet de confirmer que la structure géométrique de TMZ est significativement modifiée après la complexation, en particulier dans le vide où une grande variation des angles dièdres par rapport aux autres paramètres est mise en évidence. Ceci est interprété comme une déformation de la molécule de Témzolomide afin d'adopter une conformation spécifique conduisant à la formation du complexe le plus stable. Ce résultat est confirmé par l'énergie de déformation (voir tableau IV.1).

Tableau IV. 3: Paramètres géométriques les plus affectés de TMZ avant et après inclusion dans le CB[7] calculés par les méthodes B3LYP/6-31G(d), wB97X-D/6-31G(d) // 6-31+G(d) et 6-31+G(d,p), dans l'eau.

Paramètres géométriques	B3LYP/6-31G(d)		wB97X-D/6-31G(d) // 6-31+G(d) // 6-31+G(d,p)	
	TMZ libre	TMZ@CB[7]	TMZ libre	TMZ@CB[7]
Longueurs de liaisons (Å°)				
H19-N8	1.010	1.017	1.009//1.010//1.009	1.014//1.017//1.016
C14-N8	1.353	1.351	1.348//1.346//1.346	1.345//1.340//1.340
C14-O2	1.232	1.234	1.226//1.231//1.231	1.228//1.233//1.233
C13-N4	1.464	1.465	1.458//1.460//1.461	1.456//1.458//1.458
C10-C9	1.388	1.390	1.378//1.379//1.379	1.376//1.374//1.380
N7-N6	1.268	1.271	1.258//1.258//1.258	1.257//1.261//1.261

N7-N4	1.385	1.378	1.373//1.371//1.370	1.366//1.363//1.363
Angles de valence (°)				
C10-C14-O2	122.15	121.29	121.98//121.97//121.93	120.13//120.93//120.85
C10-C14-N8	113.62	114.92	113.66//114.17//114.24	116.03//115.68//115.76
H16-C13-H17	109.50	110.07	109.70//109.80//109.74	110.15//110.33//110.36
H15-C12-N3	122.34	121.50	122.26//122.43//122.35	121.43//121.61//121.55
C14-C10-N5	122.22	122.89	122.26//121.96//121.89	124.80//123.39//123.42
C14-C10-C9	128.35	127.75	128.24//128.66//128.75	125.43//127.18//127.15
C10-C9-N6	133.96	134.27	133.92//133.93//133.95	133.38//133.84//133.85
C14-N8-H19	120.88	123.66	120.94//121.19//120.94	123.37//123.77//123.71
C14-N8-H20	119.48	117.50	119.50//119.61//119.43	117.67//117.91//117.64
H19-N8-H20	119.62	118.38	119.55//119.19//119.61	117.41//117.91//118.28
Angles dièdres (°)				
O2-C14-N8-H20	0.00	-2.89	0.09//0.06// 0.05	-12.90//-3.59// -3.27
C10-C14-N8-H20	-179.95	177.58	179.91//179.94//179.99	166.72//177.16//177.44
C10-C14-N8-H19	0.00	5.39	-0.08// -0.05// -0.01	1.29//4.58//4.36
H15-C12-N3-C11	0.00	-1.94	0.00//0.00//0.00	-3.57//1.19//1.33
H16-C13-N4-N7	-119.67	-122.11	-119.61// -119.59// -119.63	-122.88// -118.88// -120.63
C14-C10-C9-N6	0.00	1.07	0.00//0.00//0.00	-7.51//1.19//1.07
N6-C9-N3-C11	0.00	0.71	0.00//0.00//0.00	7.22// -1.31// -1.28
C10-C9-N3-C11	-179.99	-178.48	-179.99//179.99//179.99	-175.44//178.81//178.75
N3-C9-N6-N7	0.01	-0.58	0.00// -0.01// 0.00	-2.86//1.11//1.21

IV.3.5 Analyse des orbitales moléculaires frontières (FMO)

Les orbitales moléculaires frontières sont des caractéristiques des systèmes moléculaires car elles déterminent la façon dont les molécules interagissent les unes avec les autres. En fait, l'orbitale moléculaire (HOMO) représente la capacité à donner un électron, son énergie est associée au potentiel d'ionisation (I); tandis que l'orbitale moléculaire (LUMO) représente la capacité à accepter un électron et son énergie est utilisée pour estimer l'affinité électronique (A). L'écart énergétique $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ est par conséquent un facteur de stabilité important et les produits chimiques ayant des valeurs plus élevées ont tendance à être plus stables [11].

Les résultats correspondants obtenus par les méthodes B3LYP et wB97X-D dans le vide et dans l'eau sont résumés dans le tableau IV.4.

Pour tous les complexes, nous avons remarqué que l'écart énergétique entre HOMO et LUMO est comparable à celui de l'invité libre TMZ, ce qui suggère qu'aucun changement significatif ne sera observé dans le spectre électronique lors de sa complexation en CB[7].

De plus, dans presque tous les cas, les valeurs les plus importantes de $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ sont obtenues dans le vide ce qui représente une seconde confirmation de la meilleure stabilité du complexe telle que déduite précédemment par les énergies de complexation et d'interaction.

Nous avons illustré dans la Figure IV.4 la distribution de la densité de charge de ces orbitales moléculaires frontières pour les complexes TMZ@CB[7] les plus stables.

Comme le montre cette figure, la haute densité de la distribution HOMO est localisée sur l'ensemble de la molécule invitée et comparativement une très faible densité de charge est observée sur certains atomes d'oxygène et d'azote de CB[7]. Alors que toute la densité de charge de LUMO est localisée sur l'invitée seulement, à l'exception du groupe méthyle. Compte tenu de la disposition de ces orbitales, la transition HOMO→LUMO implique un transfert de densité d'électrons vers le cycle tétrazinone à partir du groupe méthyle et de quelques atomes d'oxygène et d'azote de CB[7].

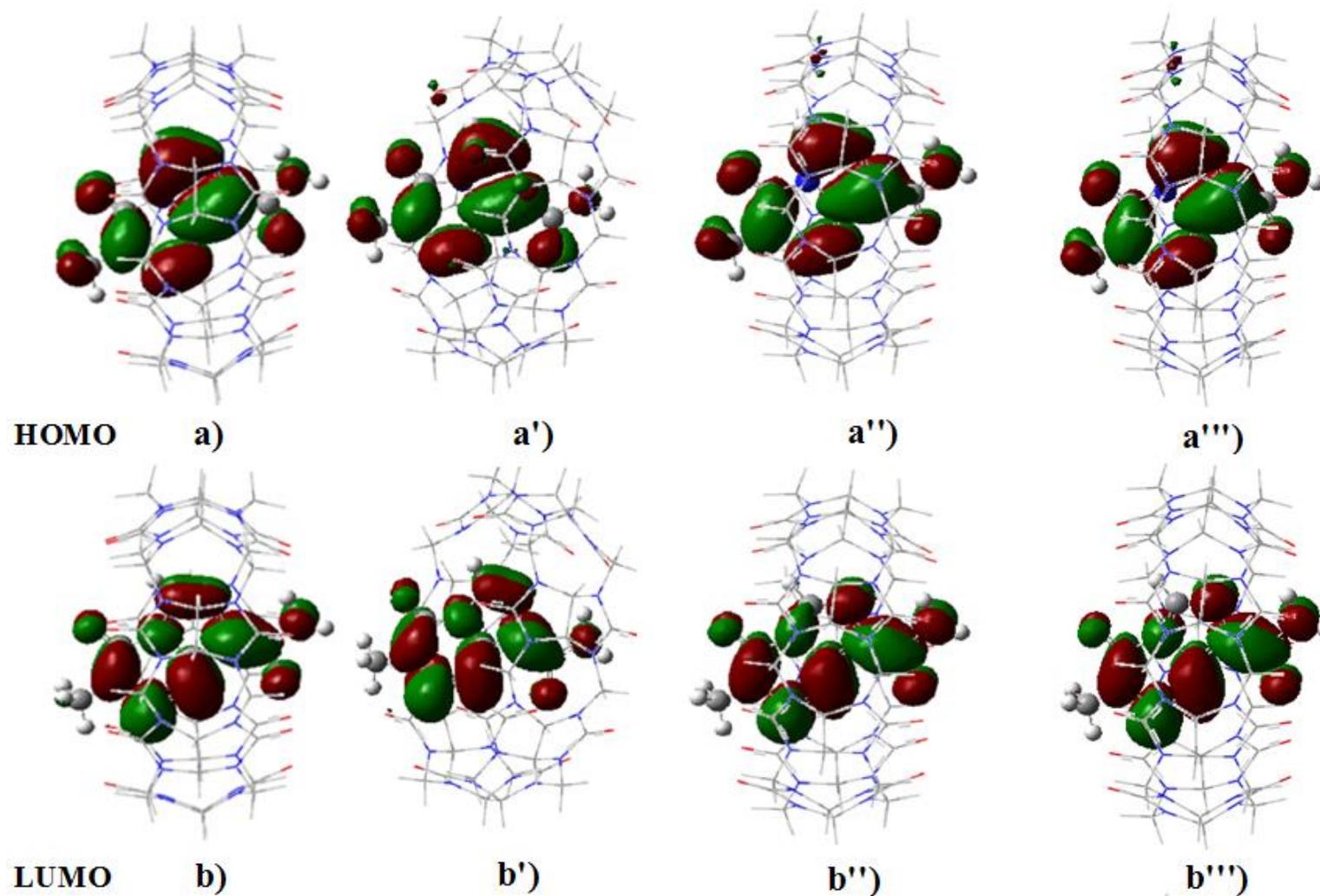


Figure IV. 4: Distribution électronique de densité d' HOMO et LUMO pour les complexes TMZ@CB[7] dans l'eau obtenu par : (a, b) B3LYP/6-31G(d) ; (a', b') wB97X-D/6-31G(d) ; (a'', b'') wB97X-D/6-31+G(d) ;(a''', b''') wB97X-D/6-31+G(d,p), respectivement.

V.3.6 Analyse des descripteurs de réactivité globaux

Les descripteurs de réactivité globaux tels que le potentiel chimique électronique (μ), la dureté chimique (η) et l'indice global d'électrophilicité (ω) ont été calculés selon les équations suivantes :

$$\mu = \frac{1}{2}(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) \quad (\text{IV. 4})$$

$$\eta = -\frac{1}{2}(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}) \quad (\text{IV. 5})$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{IV. 6})$$

Les résultats des indices globaux de réactivité obtenus dans le vide et dans l'eau par les méthodes DFT et DFT-D sont présentés dans le tableau IV.4.

Nous avons remarqué que les valeurs du potentiel chimique électronique du complexe TMZ@CB[7] sont négatives, ce qui suggère la spontanéité du phénomène d'encapsulation [12]. En outre, les valeurs μ de CB[7] libre sont supérieures à celles de TMZ libre, ce qui signifie que le transfert de charge lors de la formation du complexe est dirigé de la molécule hôte vers l'invitée TMZ. En effet, la faible valeur du potentiel chimique et la valeur élevée de l'indice d'électrophilicité de TMZ sont en faveur de son comportement électrophile. De même, la valeur élevée du potentiel chimique et la faible valeur de l'indice d'électrophilicité du CB[7] sont en faveur de son comportement nucléophile.

Par ailleurs, pour vérifier la direction du transfert de charge, nous avons également calculé une autre quantité connue sous le nom de transfert de charge électrophile (TCE) [13]. Elle correspond à la différence entre les valeurs ΔN_{max} des molécules en interaction. En fait, si nous considérons deux molécules 1 et 2 se rapprochant l'une de l'autre (i) si $TCE > 0$, la charge passe de 2 à 1 ce qui implique que 1 agit comme accepteur et 2 comme donneur (ii) si $TCE < 0$, nous assistons au phénomène inverse où 1 est donneur et 2 est accepteur. Le TCE est calculée selon l'équation (IV.7) :

$$ECT = (\Delta N_{\text{max}})_1 - (\Delta N_{\text{max}})_2 \quad (\text{IV. 7})$$

Où : $(\Delta N_{\text{max}})_1 = -(\mu/\eta)_1$ et $(\Delta N_{\text{max}})_2 = -(\mu/\eta)_2$.

Les résultats de transfert de charge électrophile obtenus dans le vide sont : 1.2796 pour B3LYP/6-31G(d) et 0.6133, 0.3766, 0.3802 pour wB97X-D à 6-31G(d), 6-31+G(d) et 6-31+G(d,p), respectivement.

Dans l'eau, le TCE est évalué à 1.2881 pour le B3LYP et à 0.6003, 0.4612, 0.4628 pour le wB97X-D. Les valeurs positives de TCE indiquent que dans notre complexe, la charge se déplace du l'hôte CB[7] vers l'invitée TMZ, ce qui confirme la direction de transfert de charge prédite ci-dessus à partir des résultats du potentiel chimique électronique. Par conséquent, nous déduisons que la TMZ agit comme un accepteur d'électrons tandis que le CB[7] est un donneur d'électrons.

D'autre part, nous avons remarqué d'après le tableau IV.4 que les valeurs les plus importantes de la dureté chimique des complexes sont obtenues dans le vide, ce qui reflète leur meilleure stabilité. Pour l'indice global d'électrophilicité, il est clair que les complexes d'inclusion solvatés présentent des valeurs plus élevées de ω . Ce résultat confirme le caractère le plus électrophile du TMZ@CB[7] dans l'eau.

Enfin, le complexe d'inclusion présente des valeurs élevées de moment dipolaire par rapport aux molécules hôtes et invitées isolées, ce qui indique une augmentation de la polarité après la complexation. Nous concluons donc, qu'il existe une forte corrélation entre les valeurs du moment dipolaire et le comportement de complexation des molécules.

Tableau IV. 4: Les orbitales moléculaires frontières et les propriétés électroniques de TMZ, CB[7] et les complexes TMZ@CB[7] dans le vide et dans l'eau.

Paramètres	B3LYP/6-31G(d)			wB97X-D/6-31G(d) // 6-31+G(d) // 6-31+G(d,p)		
	TMZ	CB[7]	TMZ@CB[7]	TMZ	CB[7]	TMZ@CB[7]
Dans le Vide						
E_{HOMO} (eV)	-6.86	-6.51	-5.20	-8.87 // -9.14 // -9.14	-8.63 // -8.90 // -8.90	-7.08 // -7.34 // -7.34
E_{LUMO} (eV)	-2.41	0.72	-0.80	-0.51 // -0.84 // -0.85	2.81 // 0.85 // 0.83	1.18 // 0.75 // 0.73
$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV)	-4.45	-7.23	-4.40	-8.36 // -8.30 // -8.29	-11.44 // -9.75 // -9.73	-8.26 // -8.09 // -8.07
D (Debye)	3.33	0.01	3.87	3.39 // 3.51 // 3.52	0.02 // 0.01 // 0.01	4.02 // 4.00 // 4.02
μ (eV)	-4.64	-2.90	-3.00	-4.69 // -4.99 // -5.00	-2.91 // -4.03 // -4.03	-2.95 // -3.30 // -3.30
η (eV)	2.23	3.62	2.20	4.18 // 4.15 // 4.14	5.72 // 4.88 // 4.87	4.13 // 4.05 // 4.04
ω (eV)	4.83	1.16	2.05	2.63 // 3.00 // 3.02	0.74 // 1.66 // 1.67	1.05 // 1.34 // 1.35
Dans l'eau						
E_{HOMO} (eV)	-6.82	-6.71	-6.55	-8.81 // -9.06 // -9.06	-8.86 // -9.14 // -9.13	-8.31 // -8.68 // -8.69
E_{LUMO} (eV)	-2.44	0.64	-2.17	-0.55 // -0.87 // -0.88	2.70 // 1.30 // 1.29	-0.09 // -0.51 // -0.52
$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV)	-4.38	-7.35	-4.38	-8.26 // -8.19 // -8.18	-11.56 // -10.44 // -10.42	-8.22 // -8.17 // -8.17
D (Debye)	4.64	0.03	5.24	4.69 // 5.03 // 5.05	0.06 // 0.02 // 0.02	6.06 // 6.36 // 6.33
μ (eV)	-4.63	-3.04	-4.36	-4.68 // -4.97 // -4.97	-3.08 // -3.92 // -3.92	-4.20 // -4.60 // -4.61
η (eV)	2.19	3.68	2.19	4.13 // 4.10 // 4.09	5.78 // 5.22 // 5.21	4.11 // 4.09 // 4.08
ω (eV)	4.89	1.26	4.34	2.65 // 3.01 // 3.02	0.82 // 1.47 // 1.47	2.15 // 2.59 // 2.60

IV.3.7 Transfert de charge

Le transfert de charge est l'un des facteurs déterminant gouvernant la formation d'un complexe d'inclusion ; puisqu'ils affectent les propriétés moléculaires comme le moment dipolaire, la polarisabilité moléculaire, la structure électronique ainsi que d'autres propriétés des systèmes moléculaires [14].

Les tableaux IV.5 et IV.6 présentent les charges NBO des atomes TMZ sous forme libre et complexée calculées par les méthodes DFT et DFT-D dans le vide et dans l'eau. Elles présentent l'avantage d'être indépendantes de la base et sont assez robustes lorsqu'il s'agit d'augmenter la base.

Tableau IV. 5: Charges NBO de TMZ libre et complexé calculées au niveau B3LYP/6-31G(d), wB97X-D/6-31G(d) // 6-31+G(d) et 6-31+G (d, p) dans le vide.

N° d'atome	B3LYP/6-31G(d)		wB97X-D/6-31G(d) // 6-31+G(d) // 6-31+G(d,p)		
	TMZ libre	TMZ@CB[7]	TMZ libre		TMZ@CB[7]
O1	-0.5841	-0.5770	-0.5931// -0.5959// -0.5958		-0.5840// -0.5834// -0.5831
O2	-0.5982	-0.6517	-0.6090// -0.6141// -0.6132		-0.6745// -0.6824// -0.6810
N3	-0.4449	-0.4387	-0.4526// -0.4571 // -0.4566		-0.4465// -0.4447// -0.4442
N4	-0.3036	-0.2828	-0.3161// -0.3299// -0.3290		-0.2921// -0.3050// -0.3044
N5	-0.4769	-0.4983	-0.4838 // -0.4745// -0.4738		-0.5054// -0.4989// -0.4988
N6	-0.1726	-0.2062	-0.1700// -0.1618// -0.1619		-0.2030// -0.2037// -0.2039
N7	0.0076	0.0141	0.0209//	0.0235// 0.0236	0.0221// 0.0221// 0.0210
N8	-0.8448	-0.8305	-0.8629// -0.8764// -0.8881		-0.8467// -0.8553// -0.8649
C9	0.2756	0.2826	0.2719//	0.2747// 0.2751	0.2830// 0.2844// 0.2838
C10	0.0539	0.0387	0.0443//	0.0415// 0.0412	0.0294// 0.0189// 0.0193
C11	0.8305	0.8406	0.8518//	0.8480// 0.8481	0.8629// 0.8601// 0.8600
C12	0.2285	0.2304	0.2280//	0.2206// 0.2164	0.2298// 0.2157// 0.2114
C13	-0.4707	-0.4696	-0.4876// -0.4913// -0.5005		-0.4853// -0.4853// -0.4945
C14	0.6493	0.6588	0.6683//	0.6558// 0.6565	0.6827// 0.6665// 0.6667

H15	0.2502	0.2612	0.2571// 0.2644// 0.2671	0.2655// 0.2740// 0.2768
H16	0.2463	0.2455	0.2524// 0.2594// 0.2622	0.2504// 0.2561// 0.2590
H17	0.2463	0.2346	0.2524// 0.2594// 0.2622	0.2417// 0.2496// 0.2523
H18	0.2593	0.2701	0.2658// 0.2702// 0.2732	0.2771// 0.2834// 0.2866
H19	0.4275	0.4284	0.4343// 0.4450// 0.4501	0.4370// 0.4477// 0.4518
H20	0.4206	0.4342	0.4279// 0.4384// 0.4432	0.4422 // 0.4512// 0.4553
Totale	0.0000	-0.0156	0.0000 //0.0000// 0.0000	-0.0137// -0.0290// -0.0308

Selon ces résultats, nous avons remarqué que les charges positives sont situées sur les atomes de carbone, tandis que les charges négatives sont concentrées sur les atomes d'oxygène et d'azote. Une nette variation est constatée lors de la complexation : En effet, les valeurs dans le vide passent de zéro pour TMZ libre à -0.0156 e, -0.0137 e, -0.0290 e et -0.0308 e pour celle complexée, respectivement avec les méthodes B3LYP/6-31G(d), wB97X-D/6-31G(d), 6-31+G(d) et 6-31+G (d, p). Alors que les résultats correspondants dans l'eau sont respectivement de -0.0441 e, -0.0426 e, -0.0562 e et -0.0572 e.

Les valeurs négatives prévues par toutes les méthodes s'expliquent par un transfert de charge entre la molécule hôte et la molécule invitée, dans lequel Témazolomide agit comme accepteur d'électrons dans les complexes TMZ@CB[7]. Ceci est en bon accord avec les résultats des descripteurs de réactivité globale.

Tableau IV. 6: Charges NBO de TMZ libre et complexé calculées au niveau B3LYP/6-31G(d), wB97X-D/6-31G(d) // 6-31+G(d) et 6-31+G (d, p) dans l'eau.

N ^o d'atome	B3LYP/6-31G(d)		wB97X-D/6-31G(d) // 6-31+G(d) // 6-31+G(d,p)	
	TMZ libre	TMZ@CB[7]	TMZ libre	TMZ@CB[7]
O1	-0.6002	-0.6057	-0.6086// -0.6165// -0.6161	-0.6156// -0.6193// -0.6193
O2	-0.6606	-0.6693	-0.6712// -0.6909// -0.6902	-0.6732// -0.6984// -0.6977
N3	-0.4357	-0.4350	-0.4437// -0.4460// -0.4457	-0.4434// -0.4393// -0.4388
N4	-0.2824	-0.2713	-0.2953// -0.3082// -0.3068	-0.2878// -0.2915// -0.2909
N5	-0.4839	-0.4801	-0.4919 // -0.4834// -0.4825	-0.4981// -0.4786// -0.4774

N6	-0.2103	-0.2185	-0.2090// -0.2035// -0.2046	-0.2163// -0.2159// -0.2158
N7	0.0055	0.0072	0.0218// 0.0252// 0.0254	0.0307// 0.0268// 0.0267
N8	-0.8294	-0.8316	-0.8472// -0.8561// -0.8675	-0.8520// -0.8498// -0.8605
C9	0.2868	0.2872	0.2836// 0.2902// 0.2911	0.2821// 0.2889// 0.2893
C10	0.0442	0.0435	0.0328// 0.0293// 0.0287	0.0268// 0.0184// 0.0183
C11	0.8458	0.8437	0.8671// 0.8661// 0.8663	0.8696// 0.8622// 0.8619
C12	0.2397	0.2338	0.2385// 0.2330// 0.2286	0.2402// 0.2140// 0.2096
C13	-0.4719	-0.4731	-0.4894// -0.4933// -0.5025	-0.4894// -0.4916// -0.5007
C14	0.6530	0.6489	0.6727// 0.6642// 0.6651	0.6701// 0.6567// 0.6576
H15	0.2607	0.2473	0.2682// 0.2758// 0.2785	0.2611// 0.2620// 0.2642
H16	0.2533	0.2438	0.2594// 0.2667// 0.2696	0.2570// 0.2573// 0.2601
H17	0.2533	0.2446	0.2594// 0.2667// 0.2696	0.2466// 0.2563// 0.2589
H18	0.2623	0.2756	0.2691// 0.2738// 0.2769	0.2746// 0.2889// 0.2921
H19	0.4369	0.4418	0.4434// 0.4555// 0.4602	0.4386// 0.4564// 0.4609
H20	0.4329	0.4231	0.4403// 0.4514// 0.4559	0.4358// 0.4403// 0.4443
Totale	0.0000	-0.0441	0.0000 // 0.0000// 0.0000	-0.0426// -0.0562// -0.0572

IV.3.8 Les analyses spectrales

IV.3.8.1 L'analyse RMN ^1H

La résonance magnétique nucléaire a été largement utilisée comme un outil pratique pour élucider et comprendre l'encapsulation de l'invité dans la cavité CB[n]. Elle est donc utile pour obtenir des informations sur la géométrie et l'orientation de la molécule invitée incorporée.

Dans cette partie, nous avons calculé les déplacements chimiques des différents protons de TMZ libre et complexée en utilisant l'approche des Orbitales Atomiques Invariantes de Gauge (GIAO). Les calculs ont été effectués aux niveaux théoriques B3LYP et wB97X-D en utilisant l'ensemble de base moyen 6-31G(d) et les ensembles de base étendus 6-31+G(d) et 6-31+G(d,p). Les valeurs des déplacements chimiques isotropes ^1H (δ en ppm) ont été référencées au TetraMethylSilane (TMS) au même niveau théorique. L'effet de solvant D_2O sur les spectres

a été modélisé à l'aide du modèle IEFPCM, avec la constante diélectrique $\epsilon=78.36$. La Figure IV.5 présente le système de numérotation utilisée pour les calculs de RMN ^1H .

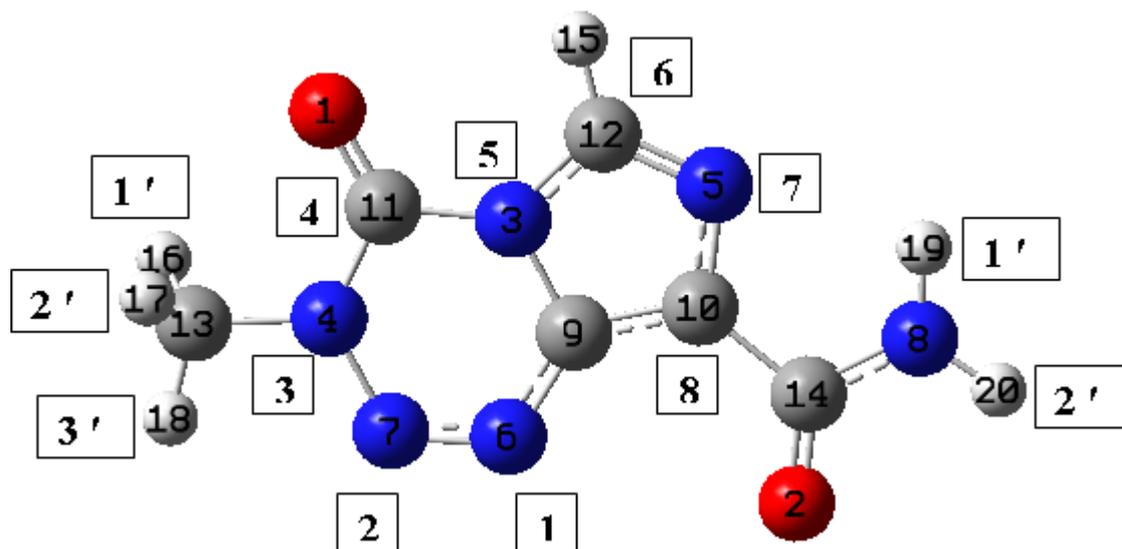


Figure IV. 4: La numérotation atomique adoptée dans les calculs de RMN ^1H .

Les résultats acquis des déplacements chimiques des protons de TMZ libre et complexée sont résumés dans le Tableau IV.7. Nous remarquons un changement dans toutes les valeurs de δ lors de l'inclusion dans la cavité CB[7], ce qui suggère la variation de l'environnement chimique.

Tableau IV. 7: Les valeurs de déplacement chimique en (ppm) de TMZ libre et complexée, calculées par la méthode GIAO au niveau théorique B3LYP et wB97X-D dans le D_2O .

Protons	B3LYP/6-31G(d)			wB97X-D/6-31G(d)// 6-31+G(d)//6-31+G(d,p)		
	δ TMZ libre	δ TMZ dans le complexe	$\Delta\delta$	δ TMZ libre	δ TMZ dans le complexe	$\Delta\delta$
H1'-Me	3.557	3.303	-0.254	3.528//3.694//4.185	3.729//3.470//3.994	0.201// -0.224// -0.191
H2'-Me	3.557	3.303	-0.254	3.528//3.694//4.185	3.312//3.470//3.994	-0.216// -0.224// -0.191
H3'-Me	3.873	4.733	0.860	3.922//4.059//4.597	4.468//5.233//5.923	0.546//1.174//1.326
H2'-Am	4.228	4.035	-0.193	4.303//4.840//5.700	3.924//4.454//5.224	-0.379// -0.386// -0.476
H1'-Am	6.243	6.978	0.735	6.222//6.474//7.564	6.207//7.497//8.851	-0.015// 1.023//1.287
H6	7.791	7.435	-0.356	7.855//8.044//8.722	7.589//6.806//7.617	-0.266// -1.238// -1.105

$$\Delta\delta = \delta_{\text{TMZ dans le complexe}} - \delta_{\text{TMZ libre}}$$

Me et Am sont les abréviations des groupes Méthyl et Amide.

En fait, une analyse minutieuse de la variation du déplacement chimique $\Delta\delta$ après complexation a montré que les valeurs les plus importantes sont obtenues pour les protons H3'-Me, H1'-Am et H6 (Fig. IV.6). En particulier, d'importants déplacements vers les champs faibles sont observés pour les protons H3'-Me et H1'-Am. Alors qu'un déplacement légèrement moins important vers les champs forts est particulièrement prévu pour le proton H6. Ceci indique que les protons susmentionnés représentent les sites d'interaction prédominants dans le complexe formé. En fait, le proton H1'-Am qui appartient au groupe amide forme la liaison hydrogène conventionnelle avec l'oxygène carbonyle O49 sur le bord de la première ouverture de CB[7]. Alors que le proton méthylique H3'-Me et le proton H6 du cycle imidazole sont impliqués dans les plus importantes liaisons hydrogène impropres avec les oxygènes carbonyles O9, O17 et O14, respectivement sur le bord opposé.

Toutes les méthodes utilisées ont prédit une structure optimale du complexe TMZ@CB[7] dans laquelle le proton H6 est encapsulé dans la cavité du macrocycle. Ce résultat est en parfait accord avec les données expérimentales de la RMN ^1H , démontrant un décalage clair vers les hauts champs pour le proton aromatique de TMZ lors de la complexation [1].

En outre, il convient de mentionner que la comparaison du déplacement chimique $\Delta\delta$ du même proton a révélé que parmi les méthodes DFT et DFT-D, wB97X-D avec les deux ensembles de base étendus 6-31+G(d) et 6-31+G(d,p) présentent les valeurs les plus élevées. Par conséquent, il semblerait que ces choix soient appropriés pour dériver les caractéristiques spectrales de notre complexe.

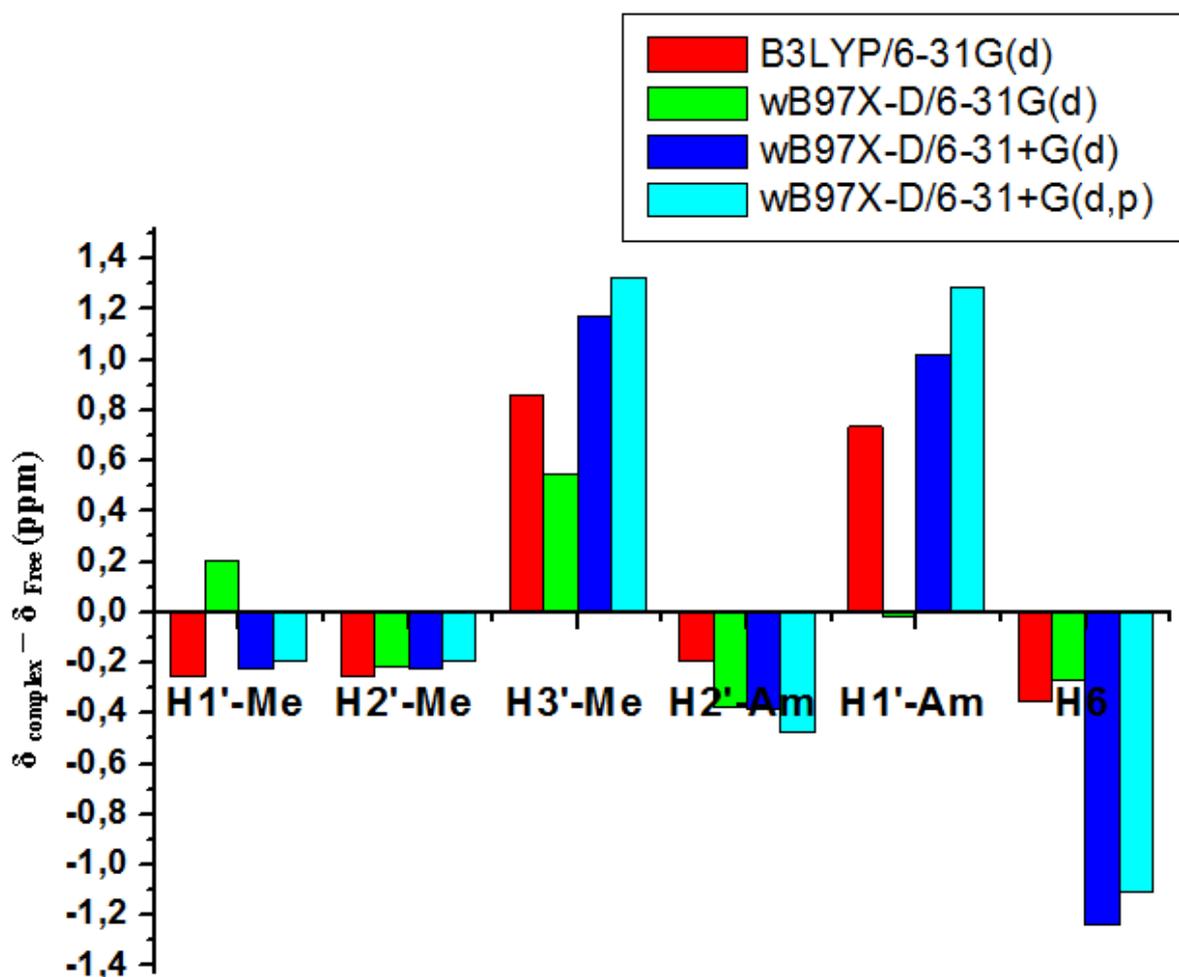


Figure IV. 5: La Variation du déplacement chimique RMN ^1H après complexation de l'invitée TMZ calculée par les méthodes B3LYP et wB97X-D.

IV.3.8.2 L'analyse spectrale UV-Vis

Pour étudier la nature des transitions électroniques, les spectres UV-Vis des complexes entièrement optimisés à l'état fondamental avec les méthodes B3LYP et wB97X-D au niveau 6-31G(d), 6-31+G(d) et 6-31+G (d, p) ont été réalisés en utilisant l'approche TD-DFT dans l'eau.

Les spectres d'absorption obtenus sont regroupés dans la Figure IV.7. Les résultats des longueurs d'onde (λ), les forces de l'oscillateur (f) et les énergies d'excitation (E) correspondants aux transitions électroniques sont indiqués dans le Tableau IV.8.

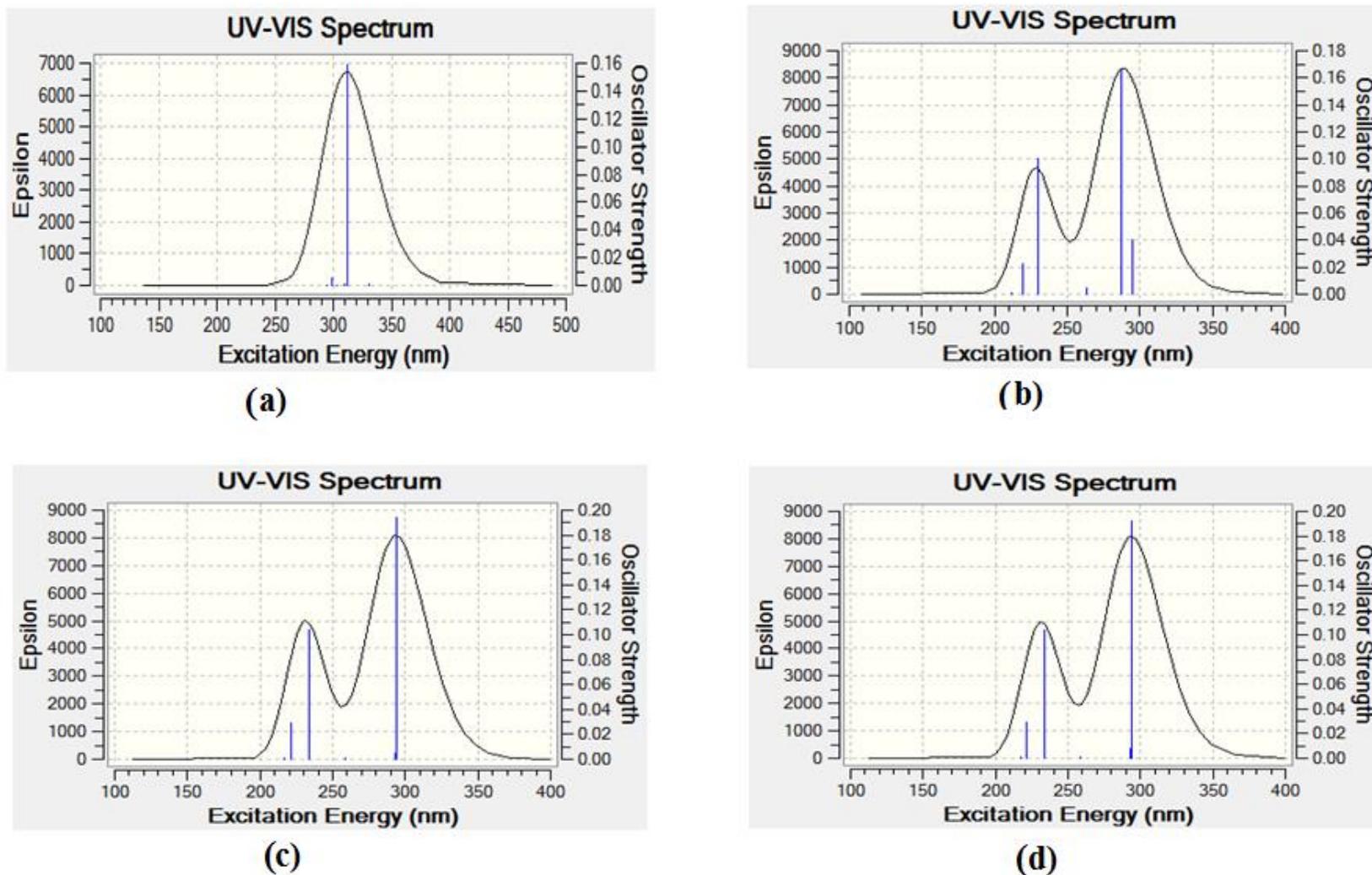


Figure IV. 6: Les spectres d'absorption des complexes TMZ@CB[7] calculé à partir de TD-DFT avec : (a) B3LYP/6-31G(d) ; (b) wB97X-D/6-31G(d) ; (c) wB97X-D/6-31+G(d) et (d) wB97X-D/6-31+G(d, p) respectivement.

Les calculs TD-DFT prédisent que la bande d'absorption la plus intense est centrée à 311.79 nm ($f=0.1587$) pour B3LYP/6-31G(d), 287.56 nm ($f=0.1670$) pour wB97X-D/6-31G(d), 293.60 et 293.74 nm pour wB97X-D/6-31+G(d) et wB97X-D/6-31+G (d, p), respectivement. Ces bandes d'absorption proviennent de la transition entre HOMO et LUMO avec des contributions allant de 68% à 94%.

Tableau IV. 8: Longueur d'onde (λ), énergies d'excitation (E), forces de l'oscillateur (f) et attribution des bandes obtenues dans les spectres électroniques des complexes TMZ@CB[7] dans l'eau à partir de TD-DFT.

Méthode de Calcul	λ (nm)	E (ev)	f	Configuration
B3LYP/6-31G(d)	311.79	3.9766	0.1587	H→L (90.46%)
wB97X-D/6-31G(d)	294.79	4.2059	0.0402	H-17→L (20.79%) ; H-3→L (19.03%) ; H→L (25.13%)
	287.56	4.3116	0.1670	H→L (68.50%)
	230.02	5.3900	0.1004	H→L+1 (88.06%)
	219.12	5.6583	0.0222	H-10→L (60.23%)
wB97X-D/6-31+G(d)	293.60	4.2229	0.1943	H→L (94.11%)
	233.44	5.3111	0.1042	H→L+1 (88.12%)
	221.47	5.5982	0.0294	H-14→L (26.05%) ; H-13→L (38.45%) ; H-9→L (11.36%)
wB97X-D/6-31+G(d,p)	293.74	4.2209	0.1920	H→L (92.90%)
	233.66	5.3062	0.1039	H→L+1 (88.09%)
	221.19	5.6053	0.0295	H-14→L (57.27%) ; H-13→L (13.26%)

En outre, il est intéressant de déterminer quelle fonctionnelle donne la description la plus précise des caractéristiques spectrales de notre complexe par comparaison avec les résultats expérimentaux [1] qui révèlent trois bandes d'absorption pour le complexe TMZ@CB[7], à λ max : 329 nm, 254 nm et 219 nm. Selon l'analyse minutieuse du Tableau IV.8 et de la Figure IV.7, nous pouvons exclure les méthodes B3LYP et wB97X-D/6-31G(d) car elles

prédisent une et quatre bandes d'absorption respectivement. Cependant, nous avons remarqué que les deux méthodes wB97X-D/6-31+G(d) et wB97X-D/6-31+G (d, p) ont montré la présence de trois bandes dont les positions sont les plus proches. En fait, elles sont centrées autour de $\lambda_{\text{max}} = 293 \text{ nm}$, 233 nm et 221 nm pour les deux méthodes.

Plus précisément, les calculs de wB97X-D/6-31+G(d) (wB97X-D/6-31+G(d,p)) montrent que la bande d'absorption calculée à 293.60 nm (293.74 nm) ayant une force d'oscillateur de 0.1943 (0.1920) peut correspondre à la bande forte centrée à 329 nm . Dans cette excitation, la configuration $H \rightarrow L$ 94.11% (92.90%) est responsable de cette absorption. Les orbitales moléculaires qui participent à ces transitions sont présentées dans la Figure IV.8. Les orbitales HOMO et LUMO sont principalement localisés sur la partie TMZ, ce qui montre que cette excitation représente un état d'excitation locale (LE). De même, la bande calculée à 233.44 nm (233.66 nm) ayant une force d'oscillateur de 0.1042 (0.1039) peut correspondre à la bande située à 254 nm . Cette transition est attribuée à $H \rightarrow L+1$ et caractérisée par une contribution de 88.12% (88.09%). Les orbitales HOMO et LUMO+1 sont principalement situées sur la partie TMZ, cette excitation est donc également considérée comme l'état LE. La dernière bande d'absorption calculée à 221.47 nm (221.19 nm) ayant une force d'oscillateur de 0.0294 (0.0295) est comparable à la large bande centrée à 219 nm expérimentalement. Dans cette excitation, les configurations $H-13 \rightarrow L$ 38.45% (13.26%) et $H-14 \rightarrow L$ 26.05% (57.27%) ayant la plus grande contribution peuvent être responsables de cette absorption. Les orbitales de l'état initial HOMO-13 et HOMO-14 sont principalement localisées à la fois dans TMZ et CB[7] alors que l'orbitale de l'état final LUMO est uniquement localisée sur TMZ. En conséquence, cette bande est issue de l'état de transfert de charge (TC) impliquant CB[7] comme donneur de charge et TMZ comme accepteur.

Enfin, nous pouvons affirmer que, de manière similaire aux résultats de RMN, la fonctionnelle corrigée à longue distance wB97X-D avec l'ensemble de base étendu 6-31+G(d) et 6-31+G (d, p) reproduit mieux la position et la forme des principales bandes d'absorption dans le spectre UV-Vis des complexes TMZ@CB[7]. Par conséquent, nous allons particulièrement concentrer notre suivante étude sur les structures correspondant à ces niveaux de théorie.

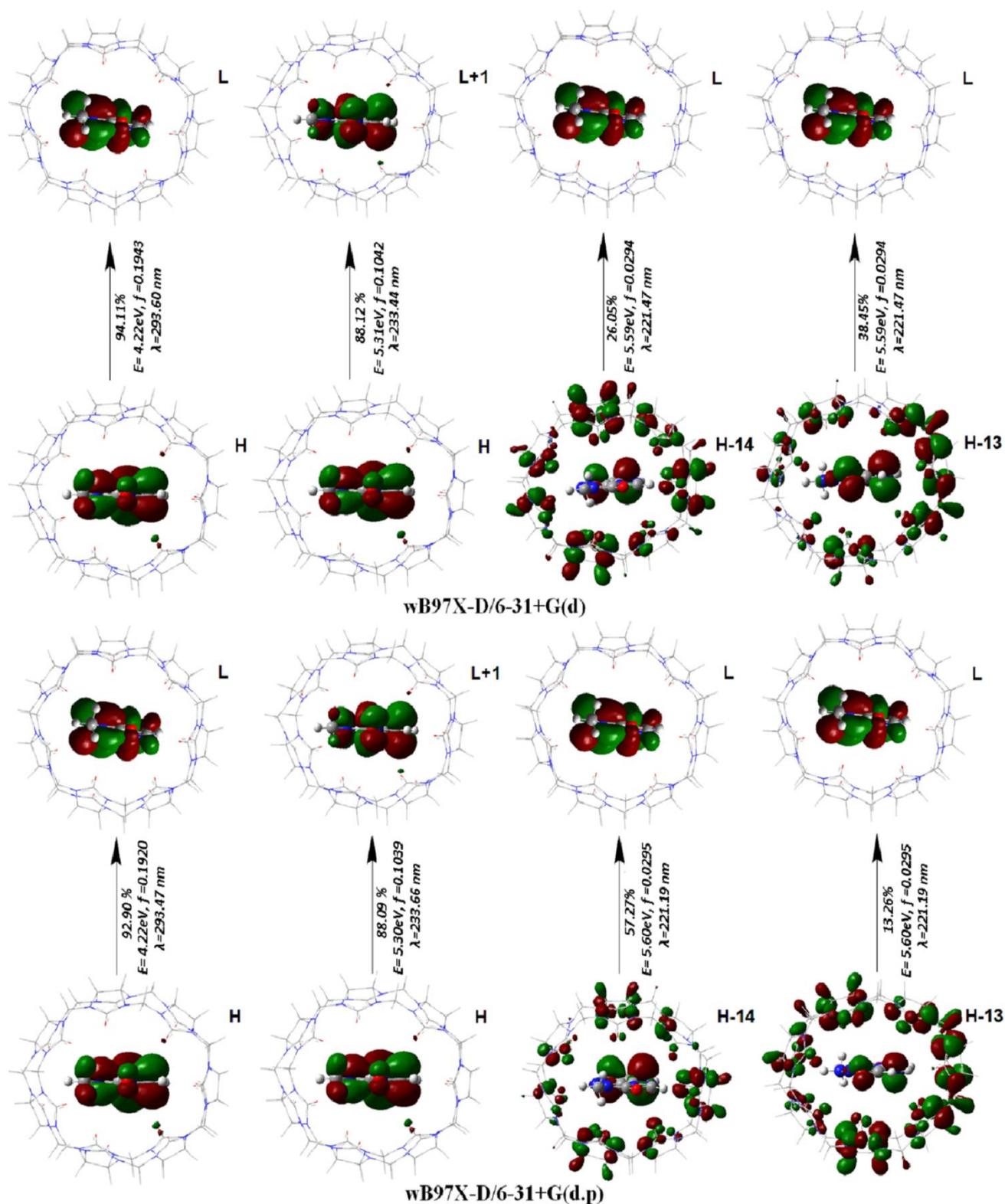


Figure IV. 8 : Les orbitales frontières impliquées dans les principales transitions électroniques du complexe TMZ@CB[7] calculées au niveau wB97X-D/6-31+G(d) et 6-31+G(d, p).

IV.3.9 Analyse du potentiel électrostatique moléculaire

Les cartes de potentiel électrostatique moléculaire (MESP) illustrent les distributions de charge de la molécule. Grâce à ces cartes, il est possible de visualiser les régions à charge variable d'une molécule. Les distributions de charge peuvent être utilisées pour déterminer comment les molécules interagissent entre elles. En fait, les différentes couleurs de la surface MEP de la molécule représentent des régions de potentiel électrostatique distinctes telles que le rouge : riche en électrons (charge partiellement négatif), le bleu : déficient en électron (charge partiellement positive), le bleu clair : légèrement déficient en électrons, le jaune : légèrement riche en électrons et le vert : neutre.

Dans cette partie, les structures obtenues à partir des ensembles de base wB97X-D/6-31+G(d) et 6-31+G (d,p) dans l'eau, ont été soumises à une cartographie du potentiel électrostatique moléculaire pour visualiser les régions électrophiles et nucléophiles ainsi que les interactions de liaison hydrogène dans les complexes TMZ@CB[7].

Les cartes de potentiel électrostatique moléculaire 3D sur l'isosurface de la densité totale d'électrons des deux ensembles de base étendus sont similaires. Comme le montre la Figure IV.9, le CB[7] libre présente une région de potentiel électrostatique positif (bleu) localisée sur tous les atomes d'hydrogène des unités glycoluriles, impliquant une cavité déficiente en électrons, tandis que la région négative (rouge) est observée autour des atomes d'oxygène des groupes carbonyles des portails du macrocycle, ce qui justifie leur identification comme sites accepteurs de liaisons hydrogène. Pour le TMZ, la région la plus riche en électrons (rouge) se concentre sur l'atome d'oxygène du groupe carboxamide, tandis que l'oxygène de la fraction tétrazinone présente une couleur jaune pâle caractérisant une zone de potentiel électrostatique moins négative. Cependant, tous les atomes d'hydrogène présentent une densité électronique positive et correspondent à la région déficiente en électrons. Ils décrivent alors les sites donneurs de la liaison hydrogène. Ces résultats indiquent clairement la grande prédisposition du CB[7] à former un complexe d'inclusion avec TMZ stabilisé par des liaisons hydrogène non covalentes dans lequel la molécule hôte agit comme donneur d'électrons et l'invitée comme accepteur d'électrons.

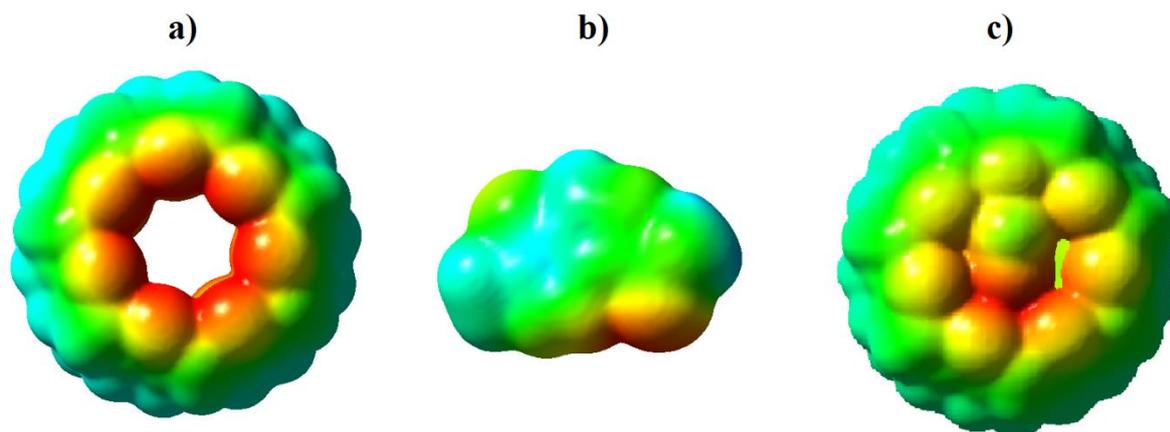


Figure IV.9 : Cartes de contour MESP 3D pour : a) CB[7], b) TMZ et c) Complexe TMZ@CB[7] calculé au niveau wB97X-D/6-31+G (d, p) dans l'eau.

IV.3.10 Etude des interactions intermoléculaires

Pour mieux comprendre le type des principales interactions intermoléculaires qui stabilisent notre complexe et pour décrire minutieusement leur nature et leur force, nous avons utilisé les analyses NBO, QTAIM et NCI-RDG. Les résultats obtenus ont finalement été comparés.

IV.3.10.1 Analyse des orbitales naturelles de liaisons (NBO)

L'analyse des orbitales naturelles de liaisons a été largement utilisée comme outil théorique pour étudier les interactions intra et intermoléculaires. Elle fournit également une base pratique pour étudier le transfert de charge ou les interactions conjuguées dans les systèmes moléculaires.

Dans l'approche NBO, les fonctions des ondes électroniques sont interprétées en termes d'un ensemble d'orbitales occupées de type Lewis (liantes ou doublet libre) et d'un ensemble d'orbitales localisées inoccupées de type non-Lewis (non-liantes ou Rydberg) [15] dans lesquelles la délocalisation de la densité électronique correspond à une interaction stabilisante donneur-accepteur [16]. Cette dernière est évaluée par la matrice de Fock de deuxième ordre. Pour chaque donneur (i) et accepteur (j), l'énergie de stabilisation $E^{(2)}$ associée à la délocalisation de i vers j est estimée par la théorie des perturbations du second ordre selon l'équation :

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = \frac{q_i F_{ij}^2}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (\text{IV. 8})$$

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

Plus la valeur $E^{(2)}$ est grande, plus l'interaction entre donneurs d'électrons et accepteurs d'électrons est intense.

A l'aide de programme NBO 3.1 [17], nous avons analysé le transfert de charges entre la molécule hôte et invitée en utilisant la méthode wB97X-D/ 6-31+G(d) // 6-31+G(d,p). Les énergies de stabilisation des interactions donneur-accepteur les plus importantes entre TMZ et CB[7] dans le vide et dans l'eau sont énumérées dans le Tableau IV.9 et (Tableau S1 annexe).

Comme on peut le voir pour le complexe TMZ@CB[7] dans le vide, lorsque CB[7] agit comme donneur d'électrons, les orbitales liantes $\pi_{C47-O14}$ et $\pi_{C44-O49}$ dans les unités glycoluriles jouent un rôle crucial comme donneur d'électrons aux orbitales anti-liantes voisine $\sigma^*_{C138-H141}$ dans le cycle imidazole et $\sigma^*_{N134-H145}$ dans le groupe amide de TMZ, respectivement. La densité d'électrons circule dans le sens opposé à celui de l'hyper conjugaison la plus courante : des orbitales pleines π aux orbitales vides σ^* , ce phénomène est particulièrement appelé hyper conjugaison négative. Il est engendré par le chevauchement des orbitales moléculaires et, comme indiqué dans la référence [18], il peut être impliqué en tant que responsable du caractère covalent et de directionabilité de la liaison H. L'énergie de stabilisation la plus importante est identifiée entre les orbitales $\pi_{C44-O49}$ et $\sigma^*_{N134-H145}$. Il correspond à 3.85 et 3.82 kcal/mol pour wB97X-D/6-31+G(d) et 6-31+G(d,p), respectivement.

En outre, il convient de souligner les diverses interactions non liantes-anti liantes, qui contribuent à la stabilisation du complexe. Nous avons distingué deux types d'interactions C-H...O et N-H...O, que nous avons classées en deux catégories : Celles de faible énergie stabilisatrice entre 0.5 kcal/mol et 2 kcal/mol typiques des liaisons hydrogène faibles et celles d'énergie supérieure à 2 kcal/mol correspondant aux liaisons hydrogène fortes [19]. Les deux liaisons hydrogène impropres C-H...O sont établies entre O9 et O15 du CB[7] et H144 et H142 du groupe méthyle du TMZ, respectivement. La troisième interaction est une liaison hydrogène conventionnelle qui se distingue entre le doublet libre LP(2) O49 de CB[7] et l'anti liante vacante $\sigma^*_{N134-H145}$. Toutes ces interactions correspondent à des liaisons hydrogène faibles. Cependant, la délocalisation électronique la plus importante se produit entre le doublet électronique LP(1) de l'oxygène O49 de CB[7] et l'anti liante du donneur de protons $\sigma^*_{N134-H145}$. Selon ses valeurs, correspondantes à 3.54 et 3.45 kcal/mol pour wB97X-D/6-31+G(d) et 6-31+G(d,p), respectivement, elle est classée comme une liaison H forte.

Tableau IV. 9: Energies de stabilisation $E^{(2)}$ en (kcal/mol) pour les interactions donneur-accepteur les plus importantes des complexes TMZ@CB[7] calculées par la méthode DFT-D, dans le vide et dans l'eau.

Donneur	Accepteur	$E^{(2)}$ wB97X-D/6-31+G(d)	$E^{(2)}$ wB97X-D/6-31+G(d,p)
Dans le vide			
BD(2) O ₁₄ – C ₄₇	BD*(1) C ₁₃₈ – H ₁₄₁	1.17	1.23
BD(2) C₄₄ – O₄₉	BD*(1) N₁₃₄ – H₁₄₅	3.85	3.82
LP(1) O ₉	BD*(1) C ₁₃₉ – H ₁₄₄	1.06	1.11
LP(1) O ₁₅	BD*(1) C ₁₃₉ – H ₁₄₂	0.50	0.54
LP(1) O₄₉	BD*(1) N₁₃₄ – H₁₄₅	3.54	3.45
LP(2) O ₄₉	BD*(1) N ₁₃₄ – H ₁₄₅	0.71	0.67
Total		10.83	10.82
Dans l'eau			
BD(2) O ₁₄ – C ₄₇	BD*(1) C ₁₃₈ – H ₁₄₁	1.59	1.66
BD(2) O ₁₇ – C ₈₀	BD*(1) C ₁₃₉ – H ₁₄₄	1.61	1.49
BD(2) C₄₄ – O₄₉	BD*(1) N₁₃₄ – H₁₄₅	6.79	6.70
LP(1) O ₉	BD*(1) C ₁₃₉ – H ₁₄₄	0.84	0.98
LP(1) O ₁₇	BD*(1) C ₁₃₉ – H ₁₄₄	2.33	2.12
LP(1) O₄₉	BD*(1) N₁₃₄ – H₁₄₅	7.38	7.36
Total		20.54	20.31

Pour le complexe TMZ@CB[7] dans l'eau, on observe des valeurs plus importantes des énergies de perturbation du second ordre $E^{(2)}$, elles correspondent à une délocalisation des électrons des orbitales liantes π C-O vers les orbitales anti-liantes σ^* C-H et σ^* N-H qui caractérisent également une hyper conjugaison négative. Les énergies d'interaction de ces contacts sont comprises entre 1.49 et 6.79 kcal/mol. Une analyse minutieuse des orbitales en interaction a révélé une délocalisation des électrons entre π O14-C47 \rightarrow σ^* C138-H141, π O17-C80 \rightarrow σ^* C139-144 et π C44-O49 \rightarrow σ^* N134-H145. Cette dernière est caractérisée par la plus grande valeur de $E^{(2)}$: 6.79 et 6.70 kcal/mol pour wB97X-D/6-31+G(d) et 6-31+G(d,p), respectivement.

En outre, comme établi dans le vide, on distingue deux types de liaisons hydrogène : La première est la C-H \cdots O impropre et la seconde est la N-H \cdots O conventionnelle. La plus pertinente est mise en évidence entre LP(1) O49 de l'unité glycoluril et l'orbitale anti-liante

σ^* N134-H145 du groupe amide de TMZ qui est plus énergétique que dans le vide. Selon sa valeur $E^{(2)}$ (7.38 et 7.36 kcal/mol), elle est classée comme liaison H conventionnelle forte.

D'autre part, selon les résultats de wB97X-D, l'interaction impropre rapportée C139-H144...O9 est classée comme une liaison H faible contrairement à la liaison forte C139-H144...O17.

À partir de cette analyse NBO, on peut affirmer que les forces motrices qui stabilisent le complexe TMZ@CB[7] sont principalement des liaisons H faibles et fortes.

IV.3.10.2 Analyse des atomes dans les molécules (QTAIM)

L'approche de la théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM) est l'un des moyens les plus efficaces pour la description des diverses interactions inter et intramoléculaires. Cette méthode définit précisément le critère d'existence de l'interaction interatomique par l'apparition d'un point critique de liaison (BCP) entre deux atomes. En particulier, les interactions des liaisons hydrogène qui peuvent être caractérisées et quantifiées efficacement par l'utilisation de divers paramètres topologiques des points critiques des liaisons : la densité électronique ρ , son Laplacien $\nabla^2\rho$ et la densité d'énergie électronique totale (H).

Pour la caractérisation des liaisons H (X-H...Y), Koch et Popelier [20] ont précisé que la valeur de la densité électronique au BCP (3, -1) devait être comprise entre 0.002 et 0.040 a.u et le Laplacien correspondant entre 0.024 et 0.139 a.u ou l'intervalle plus large 0.016-0.13 a.u [21].

Ainsi, selon Rozas et al [22], la classification des interactions est basée sur l'utilisation des critères suivants : (i) $\nabla^2\rho < 0$ et $H < 0$ sont des caractéristiques de liaisons H fortes à caractère covalent (ii) les liaisons H moyennes à caractère partiellement covalent sont définies par $\nabla^2\rho > 0$ et $H < 0$, (iii) $\nabla^2\rho > 0$ et $H > 0$ caractérisent les liaisons H faibles et sont principalement de nature électrostatique. Les interactions VdW sont identifiées par $\nabla^2\rho > 0$ et $H > 0$ et la distance entre les atomes en interaction est supérieure à la somme de leurs rayons de Van der Waals.

Nos calculs AIM effectués sur la base des structures optimisées au niveau wB97X-D/6-31+G(d) et 6-31+G(d,p) ont donné les graphes moléculaires représentés sur la Figure (IV.10. a, b). Leur inspection méticuleuse révèle l'existence de différents points critiques de liaison entre les atomes de l'hôte et l'invitée, impliquant l'établissement d'interactions intermoléculaires non covalentes. Les paramètres topologiques caractéristiques dont dépend la nature de ces interactions sont résumés dans le Tableau IV.10.

Comme on peut le voir, pour le complexe TMZ@CB[7] dans le vide, la densité électronique (ρ) et son Laplacien ($\nabla^2\rho$) sont respectivement compris entre 0.00438-0.01868 et 0.01875-0.06492 a.u pour le niveau wB97X-D/6-31+G(d), tandis que pour wB97X-D/6-31+G(d, p) les valeurs sont respectivement comprises entre 0.00468-0.01842 et 0.01937-0.05659 a.u. Cependant, dans l'eau, les valeurs correspondantes sont plus importantes : en fait, pour les résultats de wB97X-D/6-31+G(d), ρ varie de 0.00758 à 0.02701 a.u tandis que les valeurs de $\nabla^2\rho$ sont dans l'intervalle de 0.03025-0.09437 a.u. A partir des données de wB97X-D/6-31+G(d, p), les valeurs de ρ sont dans l'intervalle de 0.00453-0.02637 a.u, tandis que le Laplacien $\nabla^2\rho$ varie de 0.01948 à 0.08393 a.u. Selon ces résultats, les faibles valeurs de densité électronique ($\rho < 0,1$ au) et les valeurs positives pour son Laplacien sont caractéristiques des interactions à couche fermée (closed Shell) avec déplétion de la charge électronique entre les noyaux concernés.

Dans les deux milieux, nous avons distingué deux types d'interactions intermoléculaires stabilisatrices : C-H...O et N-H...O. Compte tenu des critères de Rosas et al. La classification suivante est adoptée :

- i) Toutes les liaisons H impropres, correspondant à des interactions C-H...O sont classées, dans le vide et dans l'eau, par les deux méthodes comme des liaisons H faibles, principalement de nature électrostatique ($H > 0$).
- ii) Pour les liaisons H conventionnelles, nous avons remarqué que les deux méthodes s'accordent sur l'existence d'une seule liaison H conventionnelle : N134-H145...O49 mais la classifiant différemment dans chaque milieu. En fait, dans l'eau, sa valeur H est prédite positive par les deux méthodes et correspond alors à une faible liaison H de nature électrostatique. Dans le vide, elle est classée comme une liaison H moyenne avec un caractère partiellement covalent par wB97X-D/6-31+G(d, p) conformément à la valeur négative de H. En revanche, une nature électrostatique pour une liaison H faible est établie dans le cas de wB97X-D/6-31+G(d).

Tableau IV. 10: Paramètres topologiques des interactions intermoléculaires les plus importantes dans le complexe TMZ@CB[7] Calculés par QTAIM dans le vide et l'eau au niveau DFT-D.

X	H...Y (BCP)	wB97X-D/6-31+G(d)					wB97X-D/6-31+G(d,p)				
		$\rho \times 10^3$ [au]	$\nabla^2 \rho \times 10^3$ [au]	$H \times 10^3$ [au]	-E [Kcal/mol]	$d_{H...A}$ [Å]	$\rho \times 10^3$ [au]	$\nabla^2 \rho \times 10^3$ [au]	$H \times 10^3$ [au]	-E [Kcal/mol]	$d_{H...A}$ [Å]
Dans le vide											
C139	H144...O17	4.38	18.75	1.01	0.833	2.80	4.68	19.37	0.98	0.901	2.77
C139	H142...O15	5.73	24.15	1.09	1.206	2.68	6.00	24.75	1.08	1.260	2.66
C138	H141...O13	6.37	24.72	1.15	1.214	2.67	6.56	25.11	1.15	1.248	2.66
C138	H141...O14	6.69	26.19	1.10	1.361	2.59	7.13	26.12	0.94	1.456	2.56
C139	H144...O9	10.56	41.09	1.32	2.394	2.40	10.93	41.09	1.25	2.437	2.38
N134	H145...O49	18.68	64.92	0.17	4.982	2.07	18.42	56.59	-0.11	4.511	2.07
Dans l'eau											
C139	H143...O18	–	–	–	–	–	4.53	19.48	0.97	0.917	2.85
C138	H141...O14	7.58	30.25	1.43	1.474	2.59	7.93	29.38	1.20	1.548	2.57
C139	H144...O9	10.06	37.99	1.18	2.238	2.45	10.63	38.42	1.06	2.342	2.42
C139	H144...O17	14.05	50.20	0.80	3.433	2.25	13.71	46.02	0.65	3.197	2.27
N134	H145...O49	27.01	94.37	0.03	7.382	1.90	26.37	83.93	0.21	6.446	1.90

De plus, l'énergie d'interaction de la liaison H (E_{int}) est utilisée comme une quantité appropriée pour estimer la force de l'interaction. Sa proportionnalité avec la densité d'énergie potentielle V au BCP a été introduite par Espinosa. Elle est exprimée par l'équation suivante [23] :

$$E_{\text{int}}(\text{a. u.}) = \frac{1}{2}V \approx E \left(\frac{\text{kcal}}{\text{mol}} \right) = 313.754 V \quad (\text{IV. 9})$$

D'après l'analyse des valeurs énergétiques d'Espinosa (E_{int}) présentées dans le Tableau IV.10, les calculs de l'AIM ont révélé que, pour le complexe d'inclusion dans le vide, des énergies des liaisons hydrogène variant de -0.833 à -4.982 kcal/mol et de -0.901 à -4.511 kcal/mol lorsqu'on utilise les méthodes wB97X-D/6-31+G(d) et wB97X-D/6-31+G(d,p), respectivement. Dans l'eau, les valeurs correspondantes sont respectivement dans l'intervalle [-1.474, -7.382] et [-0.917, -6.446] kcal/mol.

Eventuellement, nous soulignons que l'interaction intermoléculaire la plus forte prévue par les deux méthodes dans les deux milieux est la liaison H conventionnelle N134-H145...O49. Pour les liaisons H impropres, les deux méthodes wB97X-D ont prédit C139-H144...O9 et C139-H144...O17 comme étant les interactions les plus fortes dans le vide et l'eau, respectivement.

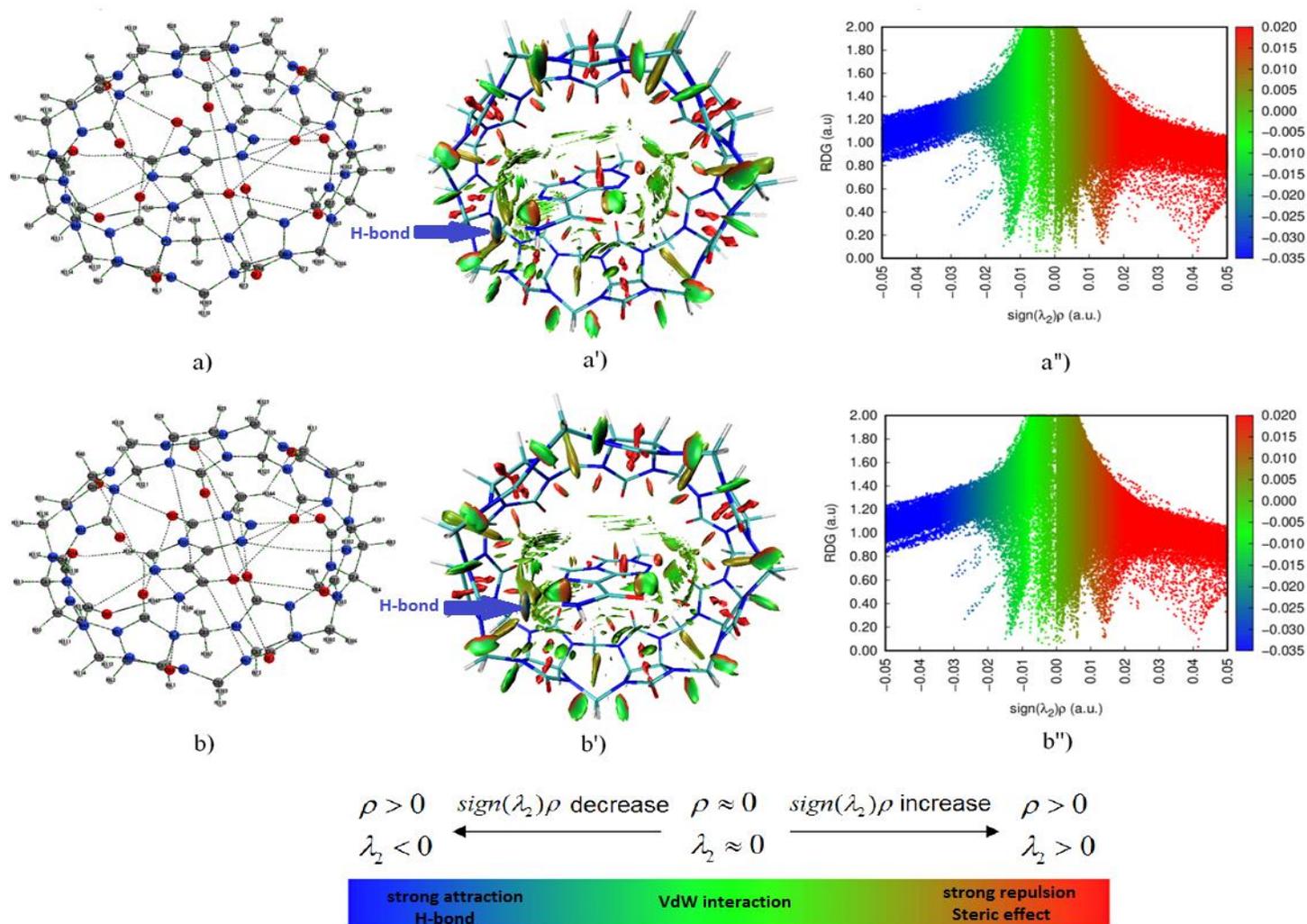


Figure IV.10 : Interactions non covalentes du complexe TMZ@CB[7] dans l'eau : (a, b) graphes moléculaires QAIM ; (a', b') isosurfaces RDG colorées et (a'', b'') diagrammes 2D, aux niveaux wB97X-D/6-31+G(d) et wB97X-D/6-31+G (d, p), respectivement.

En outre, nous avons également considéré la classification de ces interactions intermoléculaires selon les critères de Jeffrey [24] qui sont basés sur des caractéristiques énergétiques et géométriques : En fait, il a classé comme forte, l'interaction avec $15 < E_{\text{int}} < 40$ kcal/mol et $1.2 < d_{\text{H}\cdots\text{A}} < 1.5$ Å, modérée correspond à $4 < E_{\text{int}} < 15$ kcal/mol et $1.5 < d_{\text{H}\cdots\text{A}} < 2.2$ Å, tandis que faible est caractérisée par $E_{\text{int}} < 4$ kcal/mol et $d_{\text{H}\cdots\text{A}} > 2.2$ Å.

Ainsi, comme l'illustre la Figure. IV.11, les énergies d'interaction (E_{int}) modérément fortes se retrouvent pour la liaison H conventionnelle N-H---O (zone III) qui est classée similairement, selon les critères énergétiques et géométriques mentionnés ci-dessus. Alors que toutes les interactions impropres C-H---O avec ($E_{\text{int}} < 4$ kcal/mol) et $d_{\text{H}\cdots\text{A}} > 2,2$ Å, correspondent à des liaisons H faibles ou Van der Waals (zone I), à peine distinguables dans la classification de Jeffrey.

D'autre part, nous présentons également dans la même figure les profils de dépendance de l'énergie d'interaction E_{int} en fonction de la distance intermoléculaire $d_{\text{H}\cdots\text{A}}$ et de la densité électronique ρ . Comme on peut le voir, les graphes de la Figure (IV.11.a, a') révèlent clairement que la diminution de l'énergie d'interaction de la liaison H est associée à l'augmentation de la distance intermoléculaire. Les courbes de corrélation entre E_{int} et le $d_{\text{H}\cdots\text{A}}$ suivent une tendance exponentielle et présentent un coefficient de régression élevé (proche de l'unité). Ainsi, nous avons trouvé une très bonne corrélation qui est décrite par les expressions de régression suivantes : $E_{\text{int}} = 509.23 \exp(-2.23 \times d_{\text{H}\cdots\text{A}})$ avec $R^2 = 0.999$ pour wB97X-D/6-31+G(d) et $E_{\text{int}} = 293.21 \exp(-2.01 \times d_{\text{H}\cdots\text{A}})$ avec $R^2 = 0.997$ pour wB97X-D/6-31+G(d, p).

En complément, selon la Figure (IV.11.b, b'), il est remarquable que l'énergie d'interaction et la densité électronique progressent de la même manière. En conséquence, une meilleure corrélation linéaire entre l' E_{int} évalué et ρ a été trouvée. L'équation de régression linéaire est exprimée comme suit : $E_{\text{int}} = -0.83 + 303.80 \rho$ avec $R^2 = 0.999$ pour wB97X-D/6-31+G(d) et $E_{\text{int}} = -0.37 + 257.65 \rho$ avec $R^2 = 0.998$ pour wB97X-D/6-31+G(d, p).

Enfin, selon l'analyse détaillée précédente, nous résumons que de manière similaire aux résultats de NBO, deux types d'interactions intermoléculaires stabilisatrices coexistent dans le complexe TMZ@CB[7] : N-H \cdots O qui est caractérisé par une force élevée et la plus courte distance intermoléculaire et C-H \cdots O qui correspond à la force la plus faible et à la plus longue $d_{\text{H}\cdots\text{A}}$. Néanmoins, on peut affirmer que les interactions C-H \cdots O contribuent considérablement à la stabilité globale du complexe, compte tenu de leur nombre important.

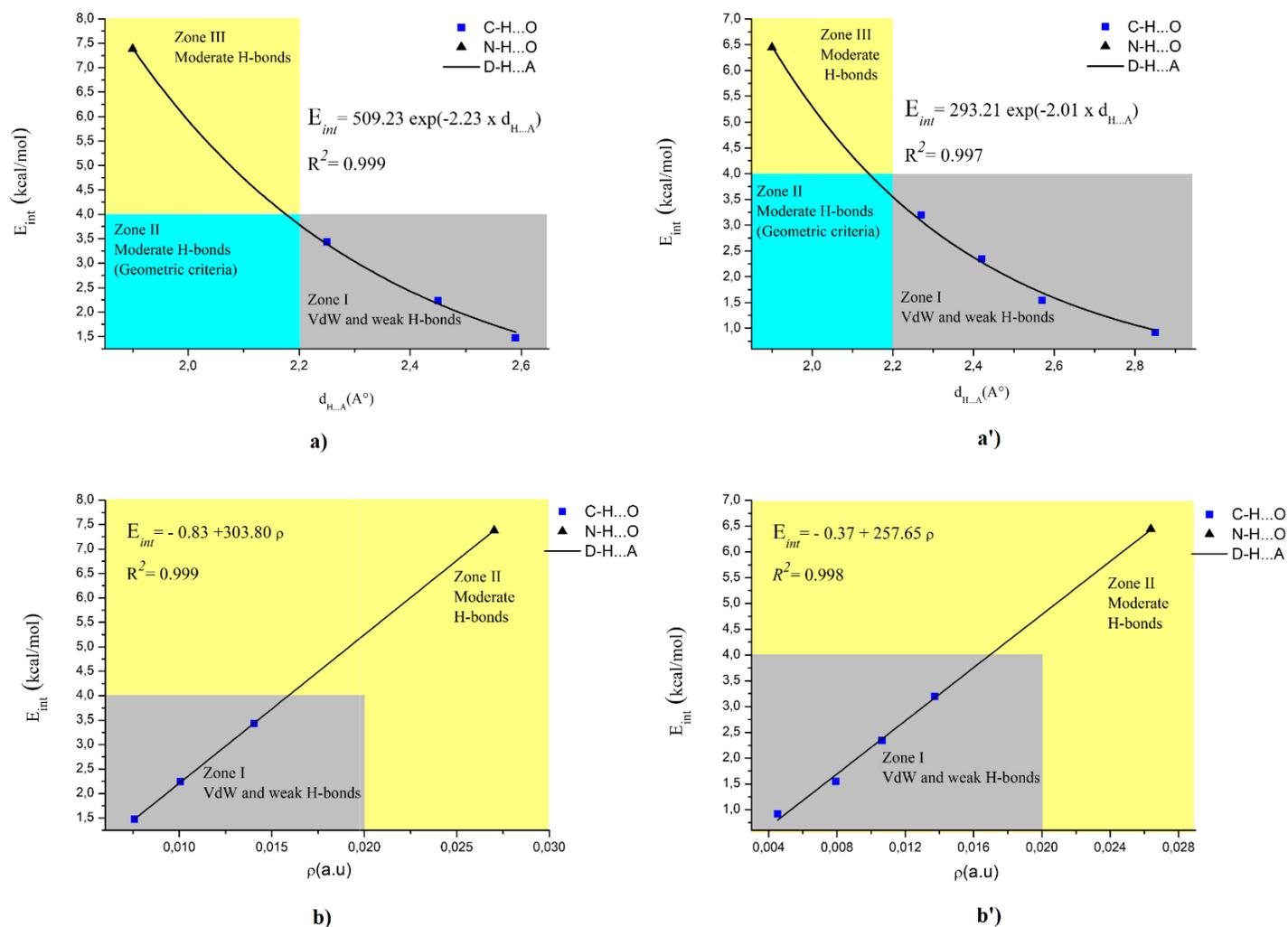


Figure IV. 11 : Corrélation entre l'énergie d'interaction intermoléculaire E_{int} (kcal/mol) et la distance intermoléculaire $d_{H...A}$ ou la densité électronique ρ (a.u.) au BCP, calculée dans l'eau avec : (a, b) wB97X-D /6-31+G(d) ; (a', b') wB97X-D/6-31+G (d, p).

IV.3.10.3 Analyse des interactions non covalentes (NCI-RDG)

L'avantage de l'analyse NCI-RDG réside dans sa capacité à fournir l'interaction dans l'espace réel, permettant ainsi une visualisation graphique des régions où se produisent des interactions non covalentes, ce qui facilite la compréhension de la nature de l'interaction dans différents types de systèmes [25]. De plus, il a été prouvé qu'elle est capable de reconnaître les interactions faibles mieux que l'analyse AIM [26, 27].

Selon la méthode NCI, la force et le type d'une interaction indiquée comme isosurfaces RDG peuvent être évalués selon $(\text{sign}\lambda_2)\rho$, où $(\text{sign}\lambda_2)\rho$ est la densité électronique multipliée par le signe de la seconde valeur propre de la matrice Hessienne (λ_2). Pour une interaction répulsive, $(\text{sign}\lambda_2)\rho$ sera supérieure à zéro et pour une interaction attractive $(\text{sign}\lambda_2)\rho$ sera toujours inférieure à zéro.

Les cartes d'isosurfaces RDG et les diagrammes 2D pour les complexes d'inclusion TMZ@CB[7] au niveau wB97X-D/6-31+G(d) et /6-31+G(d, p) sont représentées sur la Figure IV.10. La couleur de la surface est bleu-verte-rouge ; elle présente l'avantage de faciliter l'identification de la correspondance entre les isosurfaces RDG et les pics.

Comme on peut le voir sur la Figure (IV.10.a', b'), nous avons observé une zone en forme de disque bleu entre le N-H de la partie amide de TMZ et l'atome d'oxygène des portails carbonyles dans CB[7], indiquant l'existence d'une liaison H. Elle correspond à la liaison hydrogène N134-H145...O49 mise en évidence dans l'analyse NBO et QTAIM précédentes. De plus, on peut remarquer à partir du tracé 2D (RDG en fonction du signe $(\lambda_2)\rho$) représenté sur la Figure. IV.10.a", b" que le pic est situé autour de -0.020 a.u. Alors que les isosurfaces situées entre l'invitée et la cavité CB[7] dans les espaces intermoléculaires, traduites en zones de disque vert confirment l'existence d'interactions de Van der Waals, correspondant à la plage de -0.015 a.u à 0.005 a.u. En outre, les interactions déstabilisantes (répulsion stérique) sont également observées sous forme de zone de disque rouge au milieu de l'anneau tétrazinone ainsi qu'au milieu de chaque unité glycoluril. Le pic correspondant dans le diagramme est situé approximativement dans la région comprise entre 0.015 a.u et 0.025 a.u.

Ces résultats ont mis en évidence l'existence de divers types d'interactions faibles entre la molécule hôte et la molécule invitée et mettent en lumière la concordance sans équivoque entre le QTAIM et le NCI-RDG.

IV.4 Conclusion

Ce chapitre a été consacré à l'investigation computationnelle du complexe d'inclusion TMZ@CB[7]. Notre objectif était d'avoir une idée sur la structure de ce complexe et d'étudier les interactions impliquées lors de sa formation. Pour atteindre notre objectif un ensemble de calculs théoriques a été effectué sur notre système moléculaire. Des études structurales et électroniques ont été menées dans le vide et dans l'eau. Nous avons utilisé les fonctionnelles DFT/B3LYP et DFT-D/wB97X-D corrigées de la dispersion avec les ensembles de base 6-31G(d), 6-31 + G(d) et 6-31+ G(d,p). Toutes les méthodes concordent sur la structure optimale 3D, dans laquelle on observe une inclusion totale du TMZ dans la cavité CB[7]. L'étude des paramètres géométriques de la molécule invitée avant et après complexation a montré qu'il y a un changement, indiquant que le TMZ a subi une déformation au niveau des liaisons et des angles après la complexation. Ainsi, un effet déstabilisant de la solvation a été mis en évidence et confirmé par des analyses d'orbitales moléculaires frontières et des descripteurs de réactivité globale. En plus, le transfert de charge dans le complexe formé a été analysé à partir des charges NBO et le potentiel électrostatique moléculaire (MESP).

La nature et la force des interactions impliquées dans le complexe d'inclusion TMZ@CB[7] sont parfaitement analysées et étudiées en combinant les analyses NBO, QTAIM et NCI-RDG. Les deux modèles : NBO et QTAIM corroborent sur la conclusion globale révélant que les liaisons H conventionnelles N-H...O et impropres C-H...O sont principalement les forces motrices stabilisant le complexe TMZ@CB[7]. Selon l'analyse NBO, ces interactions sont classées selon l'énergie de stabilisation $E^{(2)}$ en interactions fortes et faibles. De plus, on constate que la liaison conventionnelle N-H...O est la plus forte. Alors que, dans le cadre de l'analyse topologique QTAIM, nous avons classé ces interactions à couche fermée et distingué deux types de liaisons H : à caractère électrostatique ou de nature partiellement covalente. Ainsi, la force des interactions dépend de la distance intermoléculaire ($d_{H...A}$). Par conséquent, plus la distance est courte plus la liaison H est forte. En outre, les énergies de toutes les interactions non covalentes établies entre l'hôte et l'invitée sont estimées à l'aide de l'équation d'Espinosa. Cette dernière a révélé une bonne corrélation entre l'énergie d'interaction E_{int} et la distance de liaison intermoléculaire ainsi que la densité électronique. D'autre part, la méthode NCI-RDG a été utilisée pour révéler et distinguer les régions à faible interaction ; elle a démontré l'existence non seulement des liaisons H attractives mais aussi de liaisons dispersives de VdW ainsi que de forces de répulsion stérique.

Enfin, une comparaison a été effectuée entre les résultats spectroscopiques expérimentaux et computationnels. Les déplacements chimiques en RMN du ^1H calculés en utilisant la méthode GIAO ainsi que les spectres UV-visible théoriques calculés à partir de l'approche TD-DFT ont montré de bonnes corrélations avec les données expérimentales où une meilleure reproduction a été obtenue avec la fonctionnelle wB97X-D et les ensembles de base étendus.

Références bibliographiques

- [1] Appel, E. A., Rowland, M. J., Loh, X. J., Heywood, R. M., Watts, C., & Scherman, O. A. (2012). *Chem. Commun.*, 48(79), 9843-9845.
- [2] Seridi, L., & Boufelfel, A. (2013). *J. Mol. Liq.*, 188, 13-21.
- [3] Seridi, L., Boufelfel, A., & Soltani, S. (2016). *J. Mol. Liq.*, 221, 885-895.
- [4] Seridi, L., & Boufelfel, A. (2018). *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 90(3), 287-304.
- [5] Wolinski, K., Hinton, J. F., & Pulay, P. (1990). *J. Am. Chem. Soc.*, 112(23), 8251-8260.
- [6] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., X. Li, H.P.H., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J.A., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J.M., Klene, M., Knox, J.E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, O., Foresman, J.B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J., Fox, D.J.: *Gaussian, Inc.*, Wallingford (2009).
- [7] Dennington, R., Keith, T., Millam, J.: *GaussView*. Version 5. Shawnee Mission, KS (2009).
- [8] Keith, T.A.: *AIMAll*. Version (10.05.04). TK Gristmill Software (1997–2010).
- [9] Lu, T., & Chen, F. (2012). *J. Comput. Chem.*, 33(5), 580-592.
- [10] Humphrey, W., Dalke, A., & Schulten, K. (1996). *J. Mol. Graphics.*, 14(1), 33-38.
- [11] Karelson, M., Lobanov, V. S., & Katritzky, A. R. (1996). *Chem. Rev.*, 96(3), 1027-1044.
- [12] Rao, S. S., Lande, D. N., & Gejji, S. P. (2016). *J. Mol. Liq.*, 216, 298-308.
- [13] Padmanabhan, J., Parthasarathi, R., Subramanian, V., & Chattaraj, P. K. (2007). *J. Phys. Chem. A.*, 111(7), 1358-1361.
- [14] Tamer, Ö., Avci, D., & Atalay, Y. (2014). *J. Appl. Spectroscopy.*, 80(6), 971-982.
- [15] Weinhold, F., Landis, C.R. (2001). *Chem. Educ. Res. Pract.*, 2, 91–104.
- [16] Reed, A.E., Curtiss, L.A., Weinhold, F. (1988). *Chem. Rev.*, 88, 899–926.
- [17] Glendening, E.D., Reed, A.E., Carpenter, J.E., Weinhold, F.: *NBO* Version 3.1.
- [18] Alabugin, I.V., Gilmore, K.M., Peterson, P.W. (2011). *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, 1, 109–141.
- [19] Uccello-Barretta, G., Balzano, F., Sicoli, G., Frígolola, C., Aldana, I., Monge, A., Paolino, D., Guccione, S. (2004). *Bioorg. Med. Chem.*, 12, 447–458.
- [20] Koch, U., Popelier, P.L.A. (1995). *J. Phys. Chem.*, 99, 9747–9754.

- [21] Kolandaivel, P., Nirmala, V. (2004). *J. Mol. Struct.*, 694, 33–38.
- [22] Rozas, I., Alkorta, I., Elguero, J. (2000). *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 11154–11161.
- [23] Espinosa, E., Molins, E., Lecomte, C. (1998). *Chem. Phys. Lett.*, 285, 170–173 (1998).
- [24] Jeffrey, G.A. (1997). *An Introduction to Hydrogen Bonding*. Oxford University Press, Oxford.
- [25] Venkataramanan, N.S., Suvitha, A. (2017). *J. Phys. Chem. B.*, 121, 4733–4744.
- [26] Venkataramanan, N.S., Suvitha, A., Kawazoe, Y. (2017). *J. Mol. Graph. Model.*, 78, 48–60.
- [27] Venkataramanan, N.S., Suvitha, A. (2018). *J. Mol. Graph. Model.*, 81, 50–59.

Chapitre V

*Étude computationnelle du
complexe de Transfert de
Charge $MNZ \rightarrow DDQ$*

V.1 Objectifs de l'étude

Le sujet de la complexation des médicaments par transfert de charge a attiré beaucoup d'attention ces dernières années en raison de leurs propriétés physiques et chimiques importantes. Particulièrement, la chimie de leurs interactions a reçu une attention considérable en pharmacologie, chimie, biologie et médecine. Donc comprendre ces interactions est important pour la compréhension de la liaison médicament-récepteur et le mécanisme d'action de la drogue ainsi que pour obtenir des estimations quantitatives de médicaments.

Le Métronidazole est un médicament antibiotique qui a été justement, sujet d'une étude expérimentale réalisée par M.S. Refat et al [1] exploitant la réaction de complexation avec quelques accepteurs σ et π en vue de la compréhension de la liaison médicament-récepteur. C'est ce qui nous a motivées pour mener cette étude théorique sur les complexes de transfert de charge entre le Métronidazole (MNZ) en tant que donneur et l'accepteur organique 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ).

Ainsi l'objectif de notre étude est de compléter le travail expérimental, en prédisant par des calculs computationnels, à un niveau DFT, la configuration la plus stable du complexe formé et sa géométrie structurale. Ainsi que d'étudier le processus de transfert de charge en se concentrant principalement sur l'analyse des différents descripteurs de réactivité, la densité d'état et le MESP qui définit les sites électrophiles et nucléophiles dans le système titré et finalement d'explorer les interactions stabilisantes dans les systèmes étudiés en utilisant différentes approches théoriques (QTAIM, NCI-RDG et IGM).

V.2 Méthodologie de calcul suivie

Les structures initiales du donneur MNZ, de l'accepteur DDQ et de leurs complexes CT ont été optimisées avec la fonctionnelle hybride d'échange-corrélation B3LYP et sa fonctionnelle corrigée à longue portée, la méthode d'atténuation de Coulomb CAM-B3LYP.

Nous avons utilisé les ensembles de base 6-311G (d, p) et 6-311+G (d, p) et effectué les calculs dans deux milieux : le vide et le chloroforme. Pour l'optimisation du complexe, nous avons considéré deux modèles : les géométries parallèles et en forme de T. Le conformère le plus stable est identifié en comparant les énergies ; il correspond à la structure avec la valeur d'énergie minimale. Un calcul de fréquences nous permet de vérifier que les valeurs propres de la matrice Hessienne sont toutes positives et de conclure qu'il s'agit bien d'un minimum.

Pour caractériser l'interaction entre le donneur et l'accepteur dans les géométries optimisées, nous avons évalué les énergies de complexation et d'interaction, en utilisant les équations suivantes :

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{MNZ}} + E_{\text{DDQ}}) \quad (\text{V. 1})$$

E_{Complexe} est l'énergie du complexe optimisé, alors que E_{MNZ} et E_{DDQ} correspondent respectivement à celle du Métronidazole et de DDQ considérés avant complexation.

$$E_{\text{interaction}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{MNZ}}^{\text{complexe}} + E_{\text{DDQ}}^{\text{complexe}}) \quad (\text{V. 2})$$

Où $E_{\text{MNZ}}^{\text{Complexe}}$ et $E_{\text{DDQ}}^{\text{Complexe}}$ correspondent respectivement à l'énergie de MNZ et DDQ dans le complexe optimisé.

Le transfert de charge dans le complexe formé a été analysé à partir des charges Mulliken, les orbitales moléculaires frontières (FMO), la densité d'état (DOS), les descripteurs de réactivité globale et locale et les cartes de potentiel électrostatique moléculaire (MESP).

De plus, nous avons utilisé l'approche (TD-DFT) pour étudier le spectre d'absorption électronique du complexe le plus stable dans le chloroforme en employant les méthodes B3LYP/6-311+G (d,p) et CAM-B3LYP/6-311+G (d,p), respectivement. Puis, nous complétons la caractérisation spectrale par la détermination des fréquences vibrationnelles IR. Les résultats obtenus ont finalement été comparés aux données expérimentales. On note que l'effet du solvant pour tous les calculs dans le chloroforme ($\epsilon=4.81$) a été réalisé en utilisant le modèle IEFPCM et que tous les calculs précédents ont été effectués en utilisant le programme Gaussian 09 avec l'interface graphique Gauss View.

Enfin, pour caractériser et explorer la nature des interactions intermoléculaires stabilisant notre complexe, nous avons effectué l'analyse QTAIM en utilisant le logiciel AIMAll, les analyses NCI-RDG et IGM en utilisant le programme Multiwfn et le logiciel VMD.

V.3 Résultats et discussions

V.3.1 Structure géométrique optimale du complexe MNZ→DDQ

Les figures V.1 et V.2 représentent les structures géométriques 3D des conformères les plus stables des complexes de Transfert de Charge MNZ→DDQ obtenus dans le vide et dans le chloroforme, respectivement. Elles ont été prédites suite à une comparaison énergétique des différents conformères issus de divers rapprochements. Comme on peut le constater, nous avons

remarqué une grande similarité entre la forme générale des structures obtenues par les deux méthodes DFT et les deux ensembles de base, dans chaque milieu. En effet, l'accepteur DDQ subit une forte inclinaison par rapport au plan du donneur MNZ. La structure du complexe révèle que le groupement Nitro de MNZ est disposé face au noyau aromatique de DDQ du côté des groupements C10=O4 et C12=Cl2. Ainsi, le groupement hydroxyle O15-H35 du donneur est localisé à proximité du groupe cyano C14-N6 de l'accepteur.

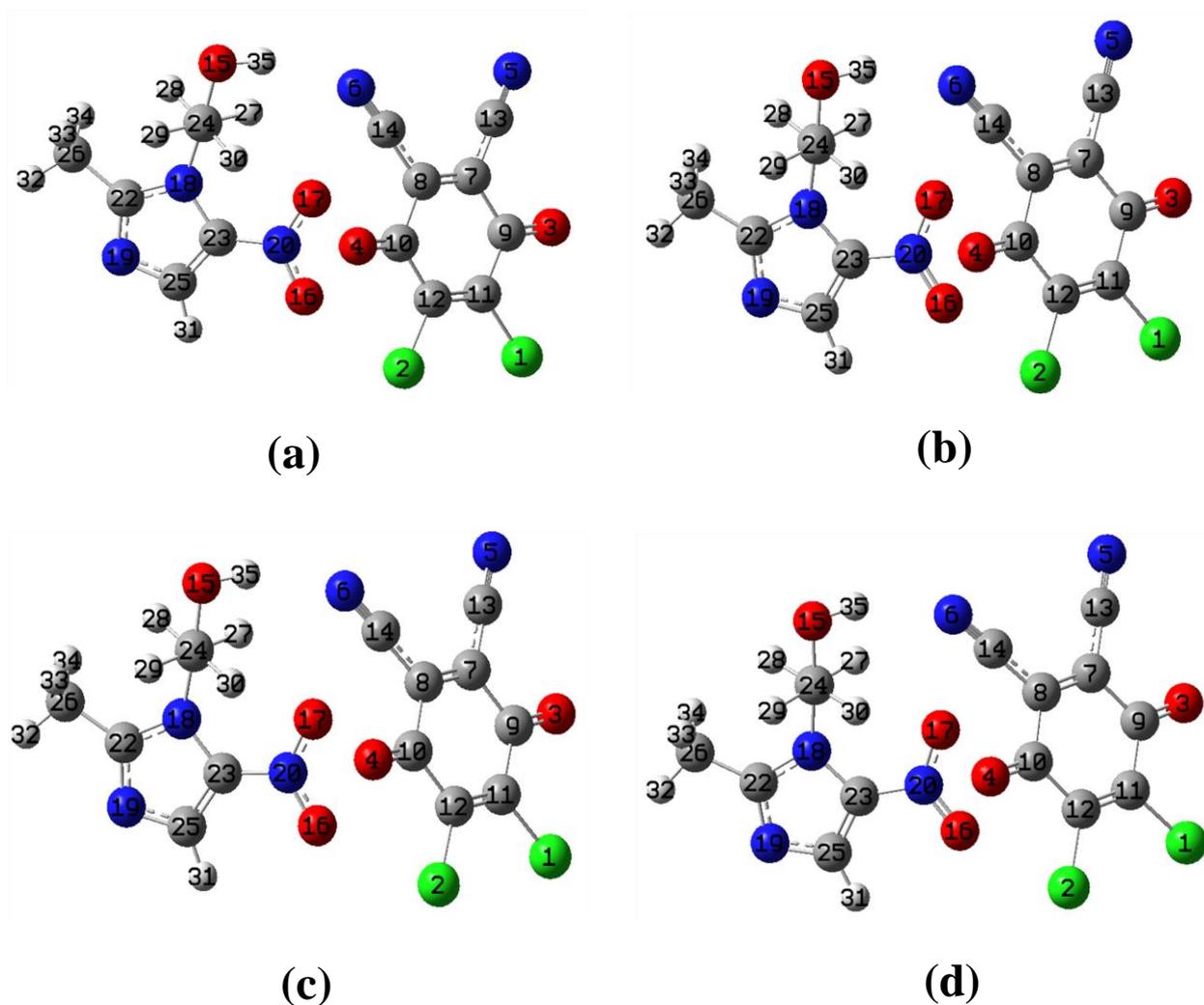


Figure V. 1: Structures géométriques des complexes MNZ→DDQ les plus stables obtenues à partir de : (a) B3LYP/6-311G (d,p) ; (b) CAM-B3LYP/6-311G (d,p) ; (c) B3LYP/6-311+G (d, p) et (d) CAM-B3LYP/6-311+G (d,p) dans le vide.

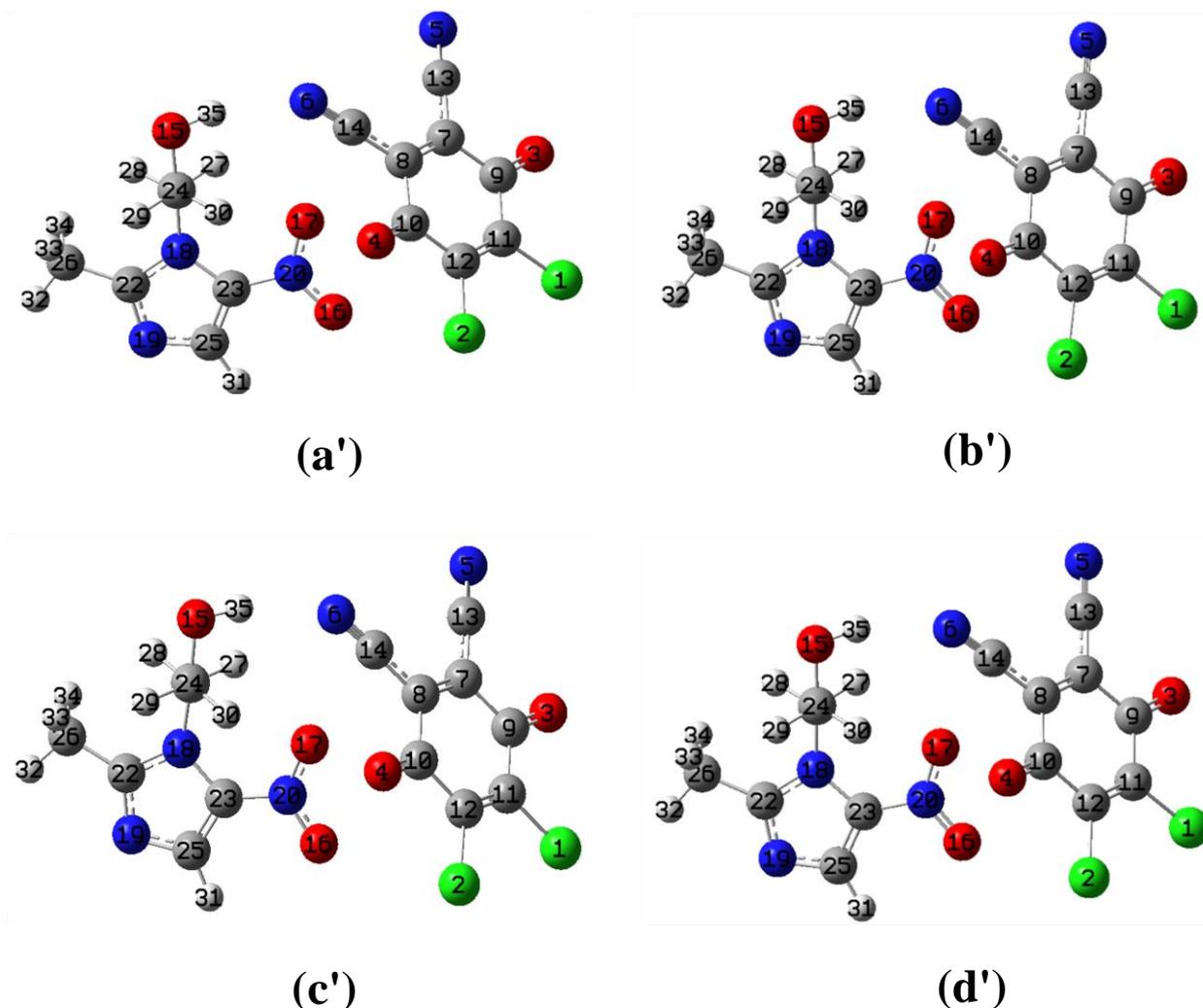


Figure V. 2: Structures géométriques des complexes MNZ→DDQ les plus stables obtenues à partir de : (a') B3LYP/6-311G (d,p) ; (b') CAM-B3LYP/6-311G (d,p) ; (c') B3LYP/6-311+G (d, p) et (d') CAM-B3LYP/6-311+G (d,p) dans le chloroforme.

Le Tableau V.1 récapitule les différentes valeurs énergétiques caractéristiques des structures optimales dans les deux milieux. Nous avons remarqué que toutes les énergies de complexation obtenues sont négatives, ce qui signifie que la complexation de MNZ avec DDQ est thermodynamiquement favorable.

L'énergie de complexation évaluée dans le vide avec l'ensemble de base 6-311G(d,p), 6-311+G(d,p) est de -9.59 et -8.75 kcal/mol pour B3LYP et -11.88, -10.81 kcal/mol pour CAM-B3LYP, respectivement. Par comparaison des différents résultats obtenus dans le vide avec ceux acquis dans le chloroforme, on constate que les énergies de complexation ont augmenté

de -5.93, -4.63 pour B3LYP et -8.06, -6.48 kcal/mol pour CAM-B3LYP, respectivement, ce qui pourrait être interprété par une légère déstabilisation du complexe en solution.

En se référant aux valeurs de l'énergie d'interaction, on remarque que celles-ci suivent le même profil que celle de complexation, révélant une interaction plus importante entre les deux partenaires dans le vide.

Il est important de mentionner que la méthode d'atténuation de coulombs CAM-B3LYP a donné la même tendance pour les valeurs énergétiques que la fonctionnelle conventionnelle d'échange-corrélation B3LYP. Cependant, elles sont plus importantes. Ceci est attribué au fait que la fonctionnelle CAM-B3LYP considère les corrections à longue portée pour décrire les interactions mutuelles impliquées dans le système moléculaire.

Tableau V. 1: Energies caractéristiques des complexes MNZ→DDQ calculées par les méthodes DFT dans le vide et dans le chloroforme.

Energies (kcal/mol)	Vide			Chloroforme		
	MNZ	DDQ	MNZ→DDQ	MNZ	DDQ	MNZ→DDQ
B3LYP/6-311G(d,p)						
E	-391592.32	-932034.01	-1323635.92	-391598.44	-932040.09	-1323644.46
E complexation			- 9.59			- 5.93
E interaction			- 10.29			- 6.39
B3LYP/6-311+G(d,p)						
E	-391602.96	-932042.40	-1323654.11	-391610.06	-932049.14	-1323663.83
E complexation			- 8.75			- 4.63
E interaction			- 9.26			- 4.85
CAM-B3LYP/6-311G(d,p)						
E	-391421.12	-931872.63	-1323305.63	-391427.27	-931878.96	-1323314.29
E complexation			- 11.88			- 8.06
E interaction			- 12.71			- 8.64
CAM-B3LYP/6-311+G(d,p)						
E	-391432.00	-931881.17	-1323323.98	-391439.11	-931888.18	-1323333.77
E complexation			- 10.81			- 6.48
E interaction			- 11.44			- 6.83

V.3.2 Paramètres géométriques du complexe de transfert de charge

Pour déterminer les sites les plus affectés au cours de la formation du complexe de transfert de charge entre la molécule MNZ et la molécule DDQ, on a identifié dans les deux milieux (vide et chloroforme), les déviations des paramètres géométriques (longueurs de liaison, les angles de valence et les angles dièdres) de chacun des deux partenaires, à l'état libre et complexé. Les résultats obtenus par les méthodes DFT sont récapitulés dans les Tableaux V.2 et V.3, respectivement.

La modification des paramètres géométriques après complexation est une indication directe de l'interaction entre les molécules. La comparaison entre les paramètres géométriques des molécules libres MNZ, DDQ et du complexe MNZ→DDQ obtenus dans le vide et dans le chloroforme a indiqué que presque toutes les longueurs de liaisons ont subi une modification après formation du complexe. En effet, nous avons constaté une diminution dans les longueurs des liaisons C-C de la DDQ lors de la formation du CTC. Par exemple, les liaisons C8-C7, C11-C9, C12-C10 dans le complexe MNZ→DDQ sont plus courtes que dans la DDQ libre. De même, les longueurs des liaisons C12-C12 et C14-N6 ont diminué. En plus, nous avons observé un allongement des liaisons H35-O15, C25-C23, C22-N19, N20-O17, N20-O16 et C21-N18 de MNZ ainsi qu'une diminution des longueurs des liaisons C25-N19, C23-N20 et C22-N18 lors de la complexation. Ce fait révèle la participation de la fraction imidazole et du groupement Nitro dans le processus de transfert de charge.

De plus, il est clair que les deux molécules ont changé leurs arrangements spatiaux car la modification des paramètres géométriques n'est pas observée sur les longueurs de liaisons seulement. En effet, l'inspection des angles de valence et des angles dièdres a montré une grande variation ce qui implique que la structure du donneur et de l'accepteur est significativement modifiée lors de la formation du complexe. À ce propos, les angles de valence qui ont subi un changement significatif sont les suivants : C21-C24-O15 et O15-C24-H29 pour MNZ et O16-N20-O17, O16-N20-C23, N6-C14-C8 pour DDQ. Alors que les angles dièdres mis en évidence sont C21-C24-O15-H35, H29-C24-O15-H35, H30-C24-O15-H35 pour MNZ et N6-C14-C8-C7, N6-C14-C8-C10, N5-C13-C7-C8, N5-C13-C7-C9 pour DDQ.

Tableau V. 2: Paramètres géométriques les plus affectés de MNZ libre, DDQ libre et complexe MNZ→DDQ obtenus par les méthodes DFT dans le vide.

Paramètres géométriques	B3LYP/6-311G(d,p) // B3LYP/6-311+ G(d,p)			CAM-B3LYP/6-311G(d,p) // CAM-B3LYP/6-311+ G(d,p)		
	MNZ→DDQ	MNZ	DDQ	MNZ→DDQ	MNZ	DDQ
Longueurs de liaisons (Å°)						
H35-O15	0.966//0.967	0.962//0.962		0.964//0.965	0.960//0.960	
C25-C23	1.381//1.382	1.377//1.378		1.372//1.373	1.368//1.368	
C25-N19	1.349//1.348	1.354//1.353		1.346//1.345	1.351//1.351	
C24-O15	1.411//1.413	1.418//1.420		1.404//1.406	1.410//1.412	
C23-N20	1.411//1.410	1.423//1.421		1.409//1.408	1.422//1.420	
C22-N18	1.363//1.363	1.366//1.366		1.355//1.355	1.359//1.358	
C22-N19	1.333//1.334	1.329//1.330		1.325//1.326	1.320//1.322	
C21-N18	1.472//1.473	1.468//1.469		1.465//1.466	1.461//1.462	
N20-O17	1.242//1.242	1.236//1.237		1.230//1.231	1.225//1.226	
N20-O16	1.228//1.230	1.225//1.227		1.218//1.220	1.215//1.216	
C14-N6	1.153//1.153		1.154//1.154	1.145//1.146		1.147//1.147
C12-C10	1.493//1.492		1.495//1.495	1.491//1.490		1.493//1.492
C12-C12	1.715//1.715		1.717//1.717	1.705//1.705		1.708//1.707
C11-C9	1.493//1.493		1.495//1.495	1.491//1.491		1.493//1.492
C11-C11	1.718//1.717		1.717//1.717	1.709//1.708		1.708//1.707
C8-C7	1.351//1.352		1.354//1.355	1.339//1.339		1.342//1.342
Angles de valence (°)						
C21-C24-O15	109.84//110.04	110.16//110.41		109.70//109.90	110.06//110.34	
C21-C24-H29	109.40//109.53	109.98//110.05		109.40//109.49	109.95//110.01	
O15-C24-H29	107.70//107.53	106.56//106.41		107.98//107.88	106.76//106.62	
H29-C24-H30	107.89//107.89	108.38//108.31		107.78//107.79	108.34//108.25	
C26-C22-N18	124.07//124.08	123.98//124.02		123.82//123.84	123.73//123.77	
C24-C21-H27	110.07//110.43	109.75//110.13		110.11//110.48	109.79//110.18	

Chapitre V Etude Computationnelle du Complexe de Transfert de Charge MNZ→DDQ

O16-N20-O17	123.50//123.42	124.47//124.35	123.48//123.37	124.62//124.49	
O16-N20-C23	117.81//117.81	116.85//117.01	117.86//117.91	116.87//117.04	
N6-C14-C8	116.85//177.99		179.93//179.97	178.02//178.20	179.69//179.68
C12-C10-C8	116.87//117.03		117.08//117.20	116.98//117.13	117.14//117.26
C14-C8-C10	115.67//115.82		116.06//116.21	115.55//115.69	116.00//116.16
C9-C7-C8	121.07//120.99		121.31//121.24	121.07//120.98	121.33//121.26
Angles dièdres (°)					
H30-C24-O15-H35	31.74// 30.16	44.33// 42.91	29.92// 26.95	43.91// 42.38	
H29-C24-O15-H35	150.33// 148.43	162.75//160.92	148.51//145.25	162.40//160.44	
C21-C24-O15-H35	-90.58// -92.32	-77.96// -79.65	-92.31// -95.41	-78.28// -80.10	
H29-C24-C21-N18	-58.59// -57.60	-60.91// -61.34	-58.60// -57.69	-61.03// -61.42	
C25-C23-N20-O16	-04.95// -03.58	02.88// 01.39	-06.55// -05.84	03.55// 02.23	
C25-C23-N18-C21	175.53// 176.33	179.12//178.72	174.82//175.28	179.25//178.97	
N20-C23-N18-C21	-05.99// -05.18	-00.96// -01.57	-06.72// -06.52	-00.56// -00.96	
N19-C22-N18-C21	-175.90// -176.62	-179.07// -178.72	-175.27// -175.69	-179.20// -178.96	
C26-C22-N18-C21	04.66// 04.08	01.82// 02.21	05.05// 04.69	01.57// 01.85	
H28-C21-N18-C23	161.12//159.73	157.90// 158.57	162.27//161.64	158.01//158.52	
H27-C21-N18-C23	43.72// 42.52	40.44// 41.28	44.75// 44.31	40.51// 41.19	
C24-C21-N18-C23	-78.54// -80.03	-81.28// -80.77	-77.48// -78.22	-81.23// -80.87	
N6-C14-C8-C7	115.43// 115.20		-00.53// 01.74	119.42//119.82	-00.00// -00.03
N6-C14-C8-C10	-64.14// -64.48		179.46// -178.25	-60.20// -59.82	179.99//179.96
N5-C13-C7-C8	20.55// 20.24		00.68// -00.00	12.14// 14.22	-00.01// -00.01
N5-C13-C7-C9	-160.52// -161.08		-179.31//179.99	-168.90// -167.20	179.98//179.98
C11-C12-C10-C8	03.77// 03.11		00.00// 00.03	03.22// 02.35	00.00// -00.00
C11-C12-C10-O4	-175.02// -175.91		179.99//179.96	-175.71// -176.78	179.99// -179.99
C12-C12-C10-C8	-177.50// -177.78		-179.99// -179.96	-177.92// -178.39	-179.99//179.99
C12-C12-C10-O4	03.70// 03.18		-00.00// -00.03	03.13// 02.46	-00.00//00.00
C12-C10-C8-C7	-04.52// -04.04		-00.00// -00.03	-03.83// -03.22	-00.00//00.00
C12-C10-C8-C14	175.06// 175.65		179.99//179.96	175.79//176.43	179.99// -179.99
O4-C10-C8-C7	174.30// 175.00		-179.99// -179.97	175.12//175.93	-179.99//179.99
O4-C10-C8-C14	-06.11// -05.29		00.00//00.03	-05.24// -04.40	00.00// -00.00

Tableau V. 3: Paramètres géométriques les plus affectés de MNZ libre, DDQ libre et complexe MNZ→DDQ obtenus par les méthodes DFT dans le chloroforme.

Paramètres géométriques	B3LYP/6-311G(d,p) // B3LYP/6-311+ G(d,p)			CAM-B3LYP/6-311G(d,p) // CAM-B3LYP/6-311+ G(d,p)		
	MNZ→DDQ	MNZ	DDQ	MNZ→DDQ	MNZ	DDQ
Longueurs de liaisons (Å°)						
H35-O15	0.966//0.967	0.963//0.963		0.965//0.966	0.961//0.962	
C25-C23	1.381//1.382	1.379//1.380		1.372//1.372	1.369//1.370	
C25-N19	1.349//1.349	1.352//1.351		1.346//1.346	1.350//1.349	
C24-O15	1.416//1.419	1.420//1.423		1.409//1.412	1.413//1.415	
C23-N20	1.410//1.409	1.417//1.413		1.408//1.406	1.416//1.413	
C22-N18	1.361//1.361	1.363//1.362		1.354//1.353	1.356//1.355	
C22-N19	1.336//1.337	1.333//1.335		1.327//1.329	1.324//1.327	
C21-N18	1.472//1.473	1.469//1.471		1.465//1.466	1.462//1.464	
N20-O17	1.241//1.241	1.236//1.237		1.230//1.230	1.225//1.226	
N20-O16	1.230//1.233	1.230//1.233		1.220//1.222	1.219//1.221	
C14-N6	1.152//1.153		1.153//1.154	1.145//1.146		1.146//1.146
C12-C10	1.492//1.491		1.493//1.492	1.490//1.489		1.491//1.490
C12-C12	1.716//1.716		1.717//1.716	1.706//1.706		1.708//1.707
C11-C9	1.492//1.491		1.493//1.492	1.490//1.489		1.491//1.490
C11-C11	1.718//1.717		1.717//1.716	1.709//1.708		1.708//1.707
C8-C7	1.350//1.351		1.352//1.352	1.338//1.338		1.340//1.340
Angles de valence (°)						
C21-C24-H29	109.59//109.71	109.91//110.00		109.56//109.69	109.87//109.96	
O15-C24-H29	107.47//107.23	106.58//106.45		107.80//107.62	106.77//106.65	
H29-C24-H30	108.01//108.04	108.40//108.34		107.92//107.94	108.34//108.28	
O16-N20-O17	123.36//123.29	123.88//123.68		123.35//123.27	124.07//123.88	
O16-N20-C23	117.80//117.67	117.02//117.23		117.86//117.90	117.01//117.22	
N6-C14-C8	177.90//178.55		179.95//179.97	178.15//178.17		179.79//179.80

Chapitre V Etude Computationnelle du Complexe de Transfert de Charge MNZ→DDQ

C12-C10-C8	116.86//117.05		117.12//117.24	116.96//117.08	117.16//117.29
C14-C8-C10	115.78//115.98		116.01//116.16	115.66//115.86	115.94//116.10
Angles dièdres (°)					
H30-C24-O15-H35	35.16// 35.38	46.47// 44.85		32.58// 31.55	46.46// 44.73
H29-C24-O15-H35	153.54//153.43	164.81//162.75		150.99// 149.64	164.85//162.67
C21-C24-O15-H35	-87.16// -87.12	-75.96// -77.84		-89.60// -90.78	-75.90// -77.89
C25-C23-N18-C21	176.52//178.17	179.13//178.73		175.97// 177.13	179.27//179.05
N20-C23-N18-C21	-05.07// -02.55	-01.14// -01.89		-05.24// -04.13	-00.71// -01.16
N19-C22-N18-C21	-176.78// -178.25	-179.10// -178.75		-176.33// -177.34	-179.24// -179.04
H28-C21-N18-C23	160.98// 157.15	158.13// 158.73		161.55// 159.75	158.20//158.59
H27-C21-N18-C23	43.74// 40.13	40.85// 41.63		44.19// 42.63	40.88//41.48
C24-C21-N18-C23	-78.47// -82.35	-81.23// -80.74		-77.91// -79.85	-81.22// -80.91
N6-C14-C8-C7	108.43//110.20		178.82// -179.21	112.73// 103.93	-00.04// 00.07
N6-C14-C8-C10	-71.53// -69.80		-01.18// 00.78	-67.29// -75.96	179.95// -179.91
N5-C13-C7-C8	47.73// 38.31		-178.66// -179.56	13.79// 16.04	00.00// 00.36
N5-C13-C7-C9	-133.32// -142.61		01.34// 00.43	-167.07// -165.40	-179.99// -179.64
C11-C12-C10-C8	04.42// 03.13		00.04// 00.00	04.25// 03.83	-00.00// -00.05
C11-C12-C10-O4	-174.35// -176.06		179.96//179.99	-174.74// -175.25	179.99// -179.93
C12-C12-C10-C8	-177.06// -177.74		-179.95// -179.99	-177.17// -177.26	179.99//179.94
C12-C12-C10-O4	04.14// -03.67		-00.04// -00.01	03.82// 03.63	-00.00// 00.07
C12-C10-C8-C7	-05.23// -03.67		-00.04// -00.00	-04.75// -04.74	00.00// 00.05
C12-C10-C8-C14	174.73//176.32		179.95//179.99	175.26// 175.15	-179.99// -179.94
O4-C10-C8-C7	173.57//175.54		-179.96// -179.99	174.27// 174.37	-179.99//179.93
O4-C10-C8-C14	-06.44// -04.44		00.04// 00.01	-05.70// -05.72	00.00// -00.07

V.3.3 Calcul des orbitales frontières et des descripteurs de réactivité globale :

Les paramètres électroniques calculés, tels que l'énergie des orbitales moléculaires frontières (E_{HOMO} , E_{LUMO}) et l'écart énergétique HOMO-LUMO (E_{gap}), constituent un moyen précieux pour évaluer la réactivité et la stabilité des systèmes moléculaires [2]. De plus, il permet de caractériser les propriétés optiques et la dureté- mollesse chimique de la molécule. Une molécule ayant un faible E_{gap} se distingue par une réactivité chimique élevée, une faible stabilité cinétique et est une molécule molle, tandis qu'une molécule dure a un E_{gap} élevé [3].

En outre, nous avons étudié les orbitales frontières HOMO et LUMO dans chaque milieu pour chaque un des partenaires libres ainsi que leur complexe et calculé la différence énergétique entre ces orbitales frontières. Les résultats correspondants obtenus par les méthodes B3LYP et CAM-B3LYP dans le vide et dans le chloroforme sont résumés dans le tableau V.4.

On constate dans les deux milieux, que les orbitales frontières caractéristiques des complexes ont des valeurs énergétiques très proches de l'HOMO de MNZ et de LUMO de DDQ. Ceci confirme l'occurrence du transfert de charge entre l'HOMO du donneur qui représente le nucléophile et LUMO de l'accepteur qui représente l'électrophile comme le montre clairement la figure V.3.

Ainsi, chaque complexe est caractérisé par un gap énergétique le moins important comparativement aux partenaires libres. Cela reflète la plus grande réactivité chimique et la plus faible stabilité cinétique des complexes MNZ→DDQ.

De plus, les écarts énergétiques HOMO-LUMO les plus importants prédits par la fonctionnelle CAM-B3LYP sont dus à une plus grande contribution de l'échange exact Hartree-Fock (HF) (65%). Ces résultats sont en accord avec une étude antérieure comparable [4], qui stipule que l'augmentation du pourcentage d'échange HF dans les fonctionnelles DFT entraîne une augmentation de l'écart entre HOMO et LUMO.

Le spectre de densité d'états (DOS) obtenu à partir du programme GaussSum illustré dans la figure V.3 montre également la différence entre les écarts énergétiques des complexes MNZ→DDQ dans le chloroforme au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) et CAM-B3LYP/6-311+G(d,p).

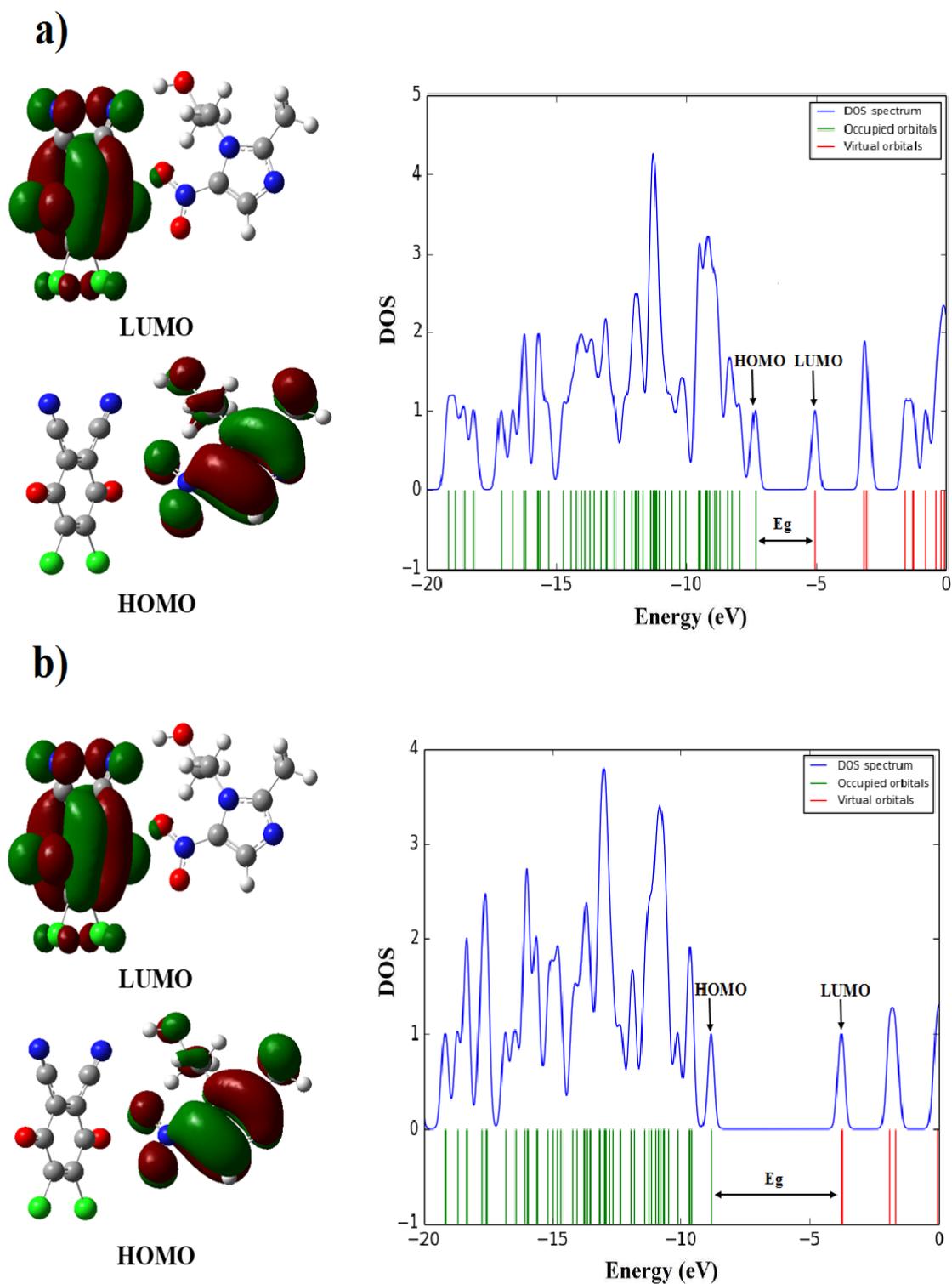


Figure V. 3: Distribution de densité électronique des orbitales frontières HOMO, LUMO dans le complexe MNZ→DDQ et le spectre de densité d'états DOS obtenus dans le chloroforme au niveau : a) B3LYP/6-311+G(d,p) et b) CAM-B3LYP/6-311+G(d,p).

Par ailleurs, nous avons calculé plusieurs descripteurs de réactivité globale tels que le potentiel chimique électronique μ , la dureté chimique η et l'indice d'électrophilicité globale ω selon les équations suivantes :

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

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

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

Les résultats obtenus par les méthodes DFT dans le vide et dans le chloroforme sont donnés dans le tableau V.4.

Les valeurs du potentiel chimique électronique des complexes MNZ→DDQ sont négatives dans le vide et dans le chloroforme, ce qui suggère la spontanéité du phénomène de complexation.

Le potentiel chimique électronique est lié au transfert de charge d'un système de potentiel chimique supérieur vers un système de potentiel chimique inférieur. Il faut également noter que μ (MNZ) est supérieure à μ (DDQ) dans les deux environnements, ce qui implique que le transfert de charge suivra le sens décroissant de potentiel c.-à-d. de MNZ vers DDQ.

La dureté chimique η peut être définie comme la résistance d'un système moléculaire au transfert d'électrons qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte, on peut donc parler d'une mesure de la réactivité chimique. En comparant les résultats obtenus pour les complexes à ceux des MNZ et DDQ libres, nous avons remarqué qu'ils présentent les valeurs de dureté chimique les plus faibles, ce qui se traduit aussi par leur plus grande réactivité chimique.

En revanche, le caractère électrophile, exprimant la tendance à accepter des électrons pour se stabiliser, est plus important pour DDQ et le complexe MNZ→DDQ.

Tableau V. 4: Orbitales moléculaires frontières et paramètres électroniques de MNZ, DDQ et complexe MNZ→DDQ obtenus par les méthodes DFT dans le vide et dans le chloroforme.

Paramètres	Vide			Chloroforme		
	MNZ	DDQ	MNZ→DDQ	MNZ	DDQ	MNZ→DDQ
B3LYP/6-311G(d,p) // B3LYP/6-311+G(d,p)						
E _{HOMO} ^a	- 7.20 // -7.39	- 8.60 // - 8.66	- 7.42 // - 7.58	- 7.13 // - 7.31	- 8.30 // - 8.43	- 7.24 // -7.37
E _{LUMO} ^b	- 2.62 // -2.92	- 5.27 // - 5.39	- 5.00 // - 5.14	- 2.68 // - 2.99	- 5.02 // - 5.14	- 4.89 // -5.04
E gap ^c	- 4.58 // -4.47	- 3.33 // - 3.27	- 2.42 // - 2.44	- 4.45 // - 4.32	- 3.28 // - 3.29	- 2.35 // - 2.32
μ ^d	- 4.91 // -5.16	- 6.94 // -7.03	- 6.21 // - 6.36	- 4.90 // - 5.15	- 6.66 // - 6.79	- 6.07 // - 6.21
η ^e	2.29 // 2.24	1.67 // 1.64	1.21 // 1.22	2.23 // 2.16	1.64 // 1.65	1.18 // 1.16
ω ^f	5.26 // 5.94	14.46 // 15.07	15.94 // 16.58	5.38 // 6.14	13.52 // 13.97	15.61 // 16.62
CAM-B3LYP/6-311G(d,p) // CAM-B3LYP/6-311+G(d,p)						
E _{HOMO} ^a	- 8.66 // - 8.84	- 10.07 // - 10.13	- 8.88 // - 9.04	- 8.59 // - 8.76	- 9.76 // - 9.80	- 8.69 // - 8.83
E _{LUMO} ^b	- 1.26 // - 1.59	- 4.04 // - 4.17	- 3.79 // - 3.91	- 1.33 // - 1.67	- 3.78 // - 3.91	- 3.65 // - 3.78
E gap ^c	- 7.40 // - 7.25	- 6.03 // - 5.96	- 5.09 // - 5.13	- 7.26 // - 7.09	- 5.98 // -5.89	- 5.04 // - 5.05
μ ^d	- 4.96 // - 5.22	- 7.05 // -7.15	- 6.33 // - 6.48	- 4.96 // - 5.22	- 6.77 // - 6.86	- 6.17 // - 6.31
η ^e	3.70 // 3.63	3.01 // 2.98	2.54 // 2.57	3.63 // 3.55	2.99 // 2.95	2.52 // 2.53
ω ^f	3.32 // 3.75	8.26 // 8.58	7.89 // 8.17	3.39 // 3.84	7.66 // 7.98	7.55 // 7.87

^a Énergie de l'orbitale moléculaire occupée la plus élevée HOMO (eV).

^b Énergie de l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse LUMO (eV).

^c Écart énergétique entre les orbitales HOMO-LUMO (eV)

^d Potentiel chimique électronique (eV).

^e Dureté chimique (eV).

^f indice global d'électrophilicité (eV)

V.3.4 Charges atomiques de Mulliken

Un autre moyen préliminaire attestant la formation d'un complexe à partir de deux réactifs libres, est la comparaison des charges Mulliken correspondantes des différents atomes. La Figure V.4 illustre les résultats montrant les modifications des charges obtenus dans le chloroforme au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) et CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) pour MNZ libre, DDQ libre et de leurs complexes MNZ→DDQ.

En concordance avec la numérotation des atomes donnée dans la Figure V.2. Les atomes de carbone de la DDQ libre C9, C10, C13 et C14 attachés à l'oxygène O3, O4 et à l'azote N5, N6 ont des charges négatives. Tandis que les atomes de carbone restants C11 et C12 attachés aux atomes de chlore Cl1 et Cl2 ont des charges positives.

Il a été constaté que la charge négative de l'atome O15 dans le MNZ diminue lors de la complexation, ce qui est associé à une augmentation de la charge positive de l'atome H35. D'un autre côté, une diminution de la charge négative de l'atome N6 est observée. Par conséquent, l'atome de carbone attaché C14 devient plus négatif. Cette variation de charge montre la possibilité de l'interaction $O15-H35 \cdots N6 \equiv C14$ de se produire dans les complexes MNZ→DDQ.

De plus, le signe de charge des atomes O16 et O17 a changé pendant la complexation et ceci est accompagné par l'enrichissement de l'atome N20 de MNZ. En même temps, on observe une diminution de la charge des atomes C7, C8, C11 ainsi qu'une augmentation de la charge des atomes C12 de la DDQ. Par conséquent, la modification des charges atomiques de Mulliken après complexation reflète directement l'interaction interatomique entre molécules formant le complexe.

Il est également intéressant de mentionner que la somme des charges de la DDQ et de le MNZ complexées correspond à -0.0828 e et +0.0828 e, respectivement pour la méthode B3LYP/6-311+G(d,p) et à -0.0913 e et +0.0913 e pour la méthode CAM-B3LYP/6-311+G(d,p). Ces résultats supportent le transfert de charge électronique de MNZ à DDQ lors de la formation du complexe.

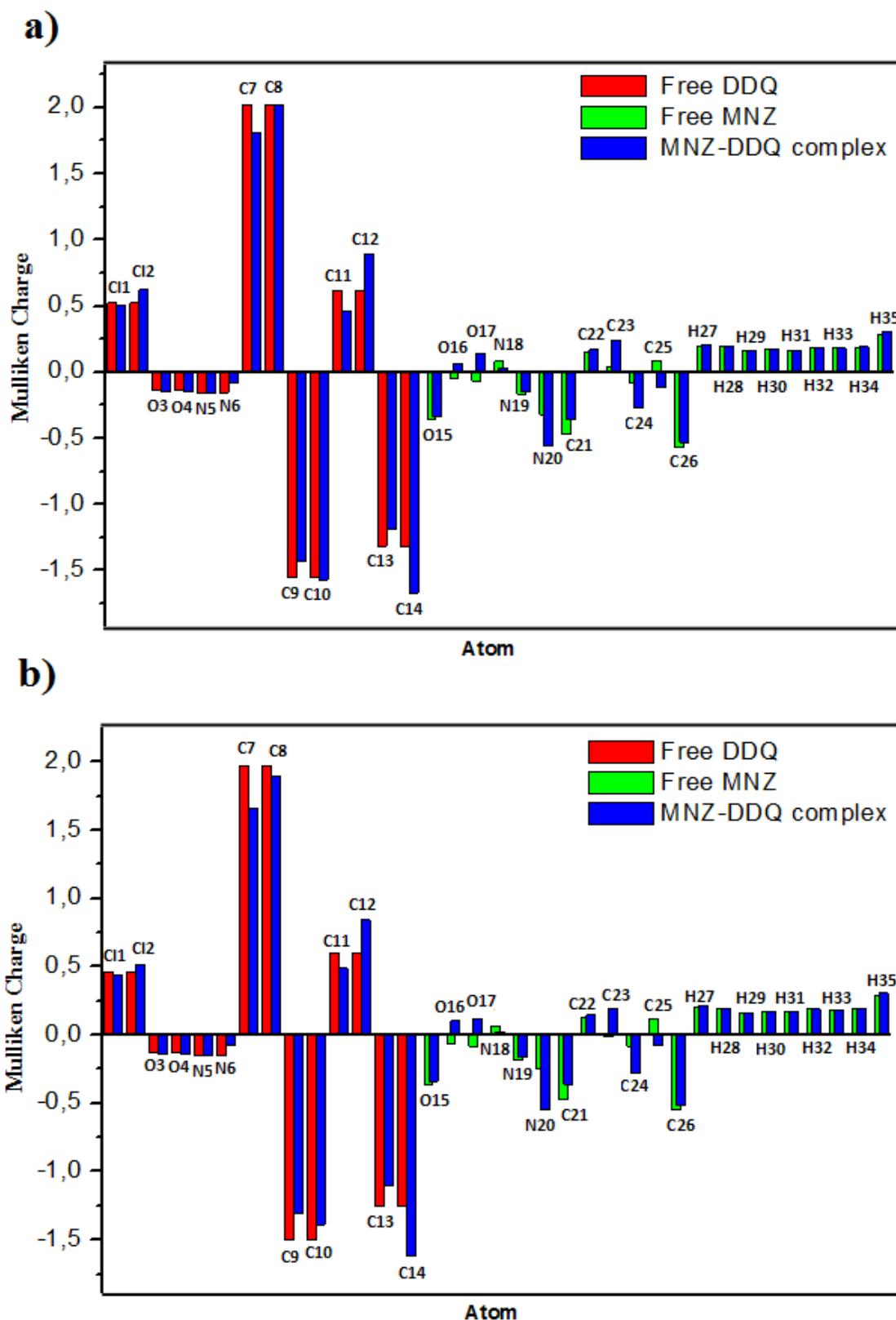


Figure V. 4: Charges Mulliken du MNZ libre, DDQ libre et MNZ→DDQ complexe calculées dans le chloroforme au niveau (a) B3LYP/6-311+G(d,p) et (b) CAM-B3LYP/6-311+G(d,p).

V.3.5 Analyse du potentiel électrostatique moléculaire

Les cartes de potentiel électrostatique moléculaire sont des outils très utiles pour la prédiction des centres déficients et riches en électrons dans le système donneur-accepteur [5]. Par conséquent, ces dernières années, il a été largement utilisé dans ce type d'études [6-8] pour comprendre les sites électrophiles et nucléophiles.

Les différentes valeurs du potentiel électrostatique sont représentées par différentes couleurs : le rouge représente les régions du potentiel électrostatique négatif (riche en électrons), le bleu représente les régions du potentiel électrostatique le plus positif (déficient en électrons) et le vert représente la région du potentiel zéro (neutre).

Les cartes de potentiel électrostatique moléculaire des molécules DDQ, MNZ et de leur complexe sont représentées dans la Figure V.5. L'illustration cartographique du DDQ libre montre une région de potentiel électrostatique positif (bleu) dans le centre du noyau benzénique avec une valeur de surface maximale de (0.0542 a.u) due à l'effet de retrait des électrons du groupe cyano $C\equiv N$. D'autre part, la région négative (rouge) est localisée autour des atomes d'azote et d'oxygène des groupes cyano et carboxyle. Pour le MNZ, on remarque que la région la plus électronégative est concentrée uniquement sur l'atome d'azote N19 dans le cycle imidazole et sur le groupe Nitro, qui agit efficacement comme donneur d'électrons. Alors que l'atome d'hydrogène du groupe hydroxyéthyle porte une densité électronique positive et peut être impliqué dans la formation de liaisons H. De ce fait, la possibilité d'une interaction électrostatique entre l'azote du DDQ et l'hydrogène du MNZ peut être prédite.

De plus, nous avons remarqué que lors de rapprochement des deux partenaires, la zone négative du groupement Nitro dans le MNZ s'est transformée en zone neutre (verte), ce qui est indicatif d'un processus de transfert de charge entre le groupe NO_2 du donneur et le cycle benzénique déficiente en électrons de l'accepteur DDQ.

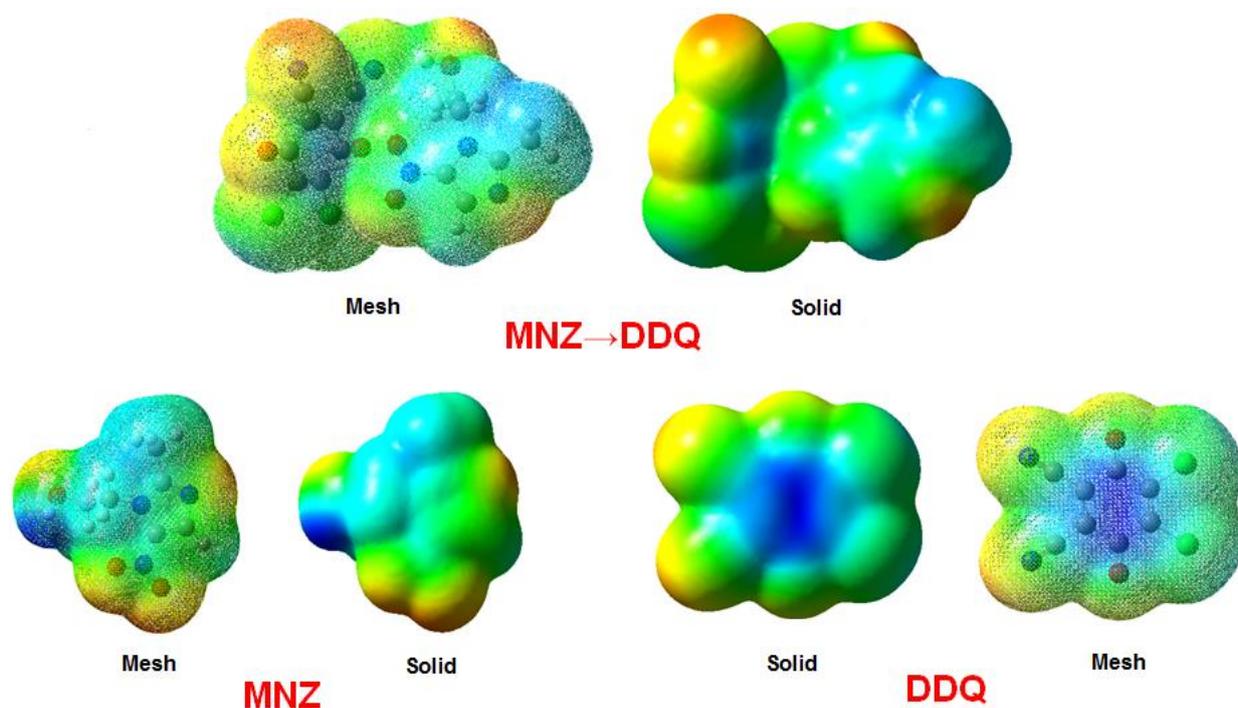


Figure V. 5: Cartes de potentiel électrostatique moléculaire de MNZ, DDQ et MNZ→DDQ.

V.3.6 Analyse des descripteurs de réactivité locaux

La fonction de Fukui est un descripteur de réactivité locale qui précise où la densité d'une espèce chimique change lorsque le nombre d'électrons est modifié. Elles offrent la possibilité d'identifier les sites les plus réactifs d'un système moléculaire qui sont vulnérables aux attaques électrophiles ou nucléophiles. Ce descripteur est calculé de la façon suivante :

$$\text{Pour une attaque électrophile : } f_j^-(\mathbf{r}) = q_j(N-1) - q_j(N) \quad (\text{V. 6})$$

$$\text{Pour une attaque nucléophile : } f_j^+(\mathbf{r}) = q_j(N) - q_j(N+1) \quad (\text{V. 7})$$

Avec q_j est la charge atomique de l'atome numéro j dans l'espèce chimique neutre (N), anionique ($N+1$) ou cationique ($N-1$). L'indice de Fukui pour l'attaque nucléophile $f_j^+(\mathbf{r})$ représente un site qui peut recevoir une densité d'électrons, devenant ainsi le plus électrophile. Alors que l'indice de Fukui pour l'attaque électrophile $f_j^-(\mathbf{r})$ représente un site qui est capable de céder la densité électronique. Il s'agit donc du site le plus nucléophile.

En revanche, le descripteur dual Δf rassemble simultanément les deux informations, il s'obtient facilement suivant la relation :

$$\Delta f_j(\mathbf{r}) = f_j^+(\mathbf{r}) - f_j^-(\mathbf{r}) \quad (\text{V. 8})$$

Si $\Delta f > 0$, le site a un caractère électrophile et lorsque $\Delta f < 0$, le site a un caractère nucléophile.

Dans cette étude, nous avons utilisé l'analyse de population naturelle (NPA) pour calculer les fonctions de Fukui condensées et le descripteur dual au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) et CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) dans le chloroforme. Les résultats obtenus sont résumés dans les Tableaux V.5 et V.6. Alors que les graphes de la variation du descripteur dual Δf en fonction des atomes pour MNZ, DDQ libres et complexés dans le chloroforme sont représentés dans la Figure V.6.

Au niveau B3LYP/6-311+G(d,p), l'analyse des données (Tableau V.5) montre que pour le MNZ libre, les plus petites valeurs négatives et les plus grandes valeurs positives du descripteur dual sont obtenues pour les atomes C23 et N20, respectivement. Ces atomes sont les sites les plus réactifs pour les attaques électrophiles et nucléophiles, respectivement. De même, les atomes O17 et O16 sont des sites possibles pour une attaque nucléophile tandis que les atomes C22 et O15 sont des sites possibles pour une attaque électrophile. Les valeurs Δf correspondantes sont respectivement : 0.1353, 0.1163, -0.0718 et -0.0397.

Dans le complexe MNZ→DDQ, nous constatons que le processus de transfert de charge diminue la réactivité chimique intrinsèque vis-à-vis des attaques nucléophiles de 98.00% en N20 et vis-à-vis des attaques électrophiles de 12.96% en C23, par rapport à la molécule libre. D'autre part, une augmentation importante de l'attaque électrophile de 6.28 % en C22 et de 39.59 % en O15 est observée. Il est également pertinent de noter qu'il y a un changement radical dans la réactivité locale des atomes O16 et O17 du groupe Nitro. Ceci est dû au fait que ces atomes deviennent un site favorable pour l'attaque électrophile ($\Delta f = -0.1067$ et -0.1058) lors de la complexation. Tous ces changements sont clairement montrés dans (Fig V.6.a).

Concernant la molécule DDQ libre, les valeurs les plus faibles de Δf sont observées pour les atomes C11 et C12, alors que les valeurs les plus élevées sont attribuées aux atomes C9 et C10, qui se trouvent dans le même environnement. Ces résultats suggèrent que C9 et C10 sont des sites électrophiles où une attaque nucléophile peut se produire. Alors que les C11 et C12 sont des sites nucléophiles où une attaque électrophile est favorisée.

Dans le complexe MNZ→DDQ, les valeurs du descripteur dual de la majorité des atomes ont changé par rapport au DDQ libre. En fait, O3 et O4 deviennent les sites électrophiles les plus réactifs. Alors que C13 et C14 deviennent les sites nucléophiles les plus réactifs et la réactivité chimique intrinsèque de N6 a augmenté vis-à-vis de l'attaque nucléophile de 2.71 %.

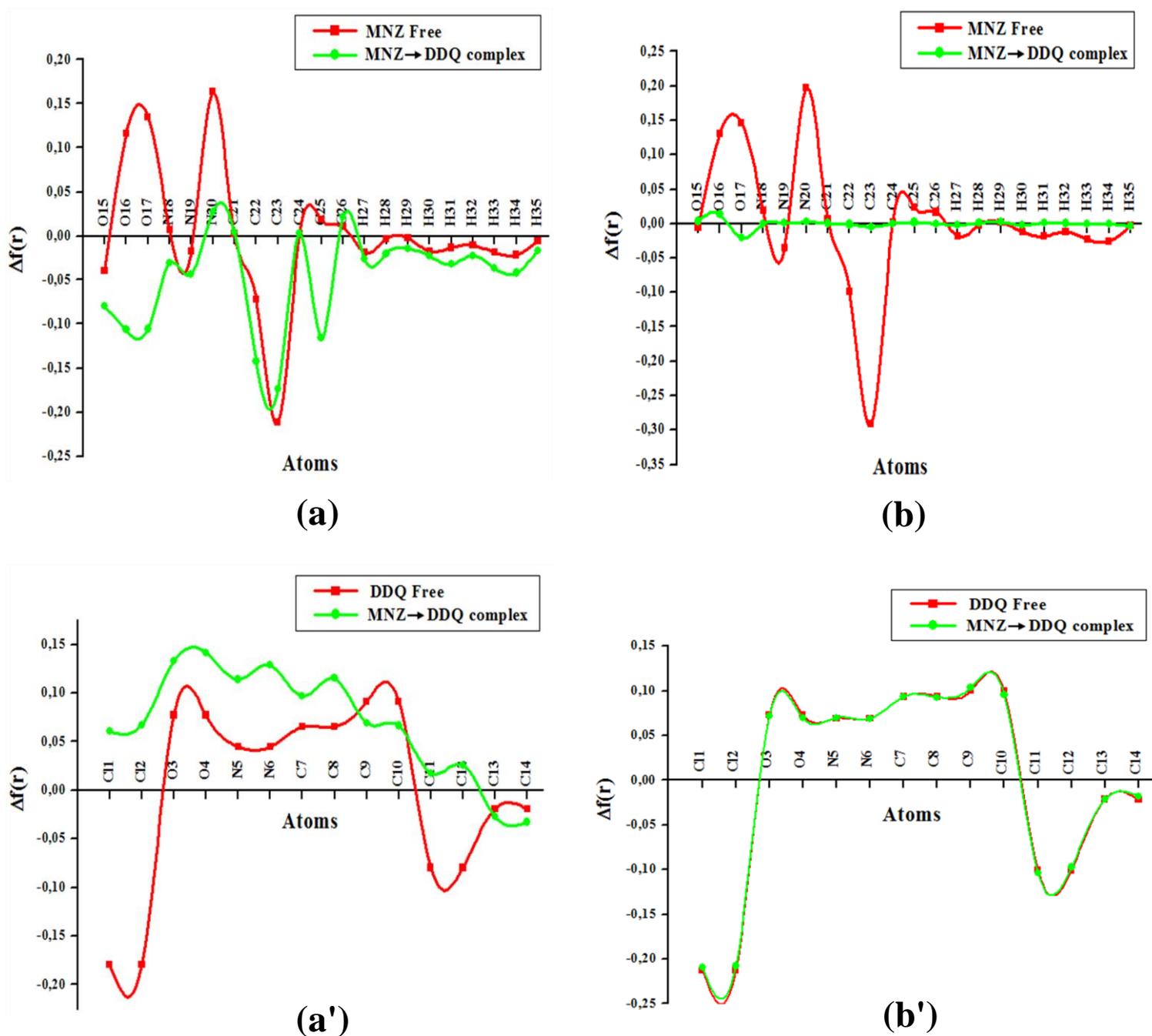


Figure V. 6: Variation de Δf pour le MNZ libre et complexé (a, b) et pour le DDQ libre et complexé (a', b') calculés dans le chloroforme au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) et CAM-B3LYP/6-311+G(d,p), respectivement.

Tableau V. 5: Fonctions de Fukui condensées et descripteur dual de MNZ libre, DDQ libre et complexe MNZ→DDQ obtenus au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) dans le chloroforme.

MNZ libre / MNZ→DDQ complexe				DDQ libre / MNZ→DDQ complexe			
Atomes	$f_j^-(r)$	$f_j^+(r)$	$\Delta f_j(r)$	Atomes	$f_j^-(r)$	$f_j^+(r)$	$\Delta f_j(r)$
O15	0.0537 / 0.0889	0.0140 / 0.0093	-0.0397 / -0.0795	C11	0.2502 / 0.0079	0.0704 / 0.0691	-0.1797 / 0.0612
O16	0.1131 / 0.1089	0.2295 / 0.0021	0.1163 / -0.1067	C12	0.2502 / 0.0024	0.0705 / 0.0698	-0.1797 / 0.0674
O17	0.0881 / 0.0784	0.2235 / -0.0273	0.1353 / -0.1058	O3	0.0659 / 0.0096	0.1431 / 0.1423	0.0772 / 0.1326
N18	0.0267 / 0.0295	0.0334 / -0.0015	0.0067 / -0.0311	O4	0.0659 / -0.0038	0.1431 / 0.1380	0.0772 / 0.1418
N19	0.0578 / 0.0514	0.0400 / 0.0076	-0.0178 / -0.0437	N5	0.0806 / 0.0114	0.1255 / 0.1254	0.0448 / 0.1139
N20	-0.0285 / -0.0249	0.1349 / 0.0027	0.1635 / 0.0276	N6	0.0806 / -0.0067	0.1255 / 0.1221	0.0448 / 0.1288
C21	-0.0081 / -0.0039	-0.0061 / 0.0001	0.0019 / 0.0041	C7	0.0405 / 0.0099	0.1056 / 0.1065	0.0651 / 0.0966
C22	0.1623 / 0.1521	0.0905 / 0.0091	-0.0718 / -0.1429	C8	0.0405 / -0.0123	0.1056 / 0.1029	0.0651 / 0.1152
C23	0.1983 / 0.1726	-0.0137 / -0.0010	-0.2120 / -0.1736	C9	-0.0252 / -0.0029	0.0662 / 0.0664	0.0914 / 0.0693
C24	-0.0013 / -0.0025	0.0004 / 0.0000	0.0018 / 0.0025	C10	-0.0252 / -0.0024	0.0662 / 0.0639	0.0914 / 0.0664
C25	0.1301 / 0.1248	0.1486 / 0.0095	0.0185 / -0.1153	C11	0.1010 / 0.0014	0.0211 / 0.0192	-0.0798 / 0.0177
C26	-0.0250 / -0.0231	-0.0143 / -0.0018	0.0107 / 0.0213	C12	0.1010 / -0.0036	0.0211 / 0.0222	-0.0798 / 0.0258
H27	0.0220 / 0.0232	0.0030 / -0.0032	-0.0189 / -0.0265	C13	-0.0131 / -0.0051	-0.0322 / -0.0320	-0.0191 / -0.0268
H28	0.0223 / 0.0242	0.0184 / 0.0043	-0.0038 / -0.0199	C14	-0.0131 / 0.0029	-0.0322 / -0.0299	-0.0191 / -0.0328
H29	0.0142 / 0.0197	0.0116 / 0.0054	-0.0026 / -0.0143				
H30	0.0131 / 0.0174	-0.0045 / -0.0054	-0.0176 / -0.0228				
H31	0.0369 / 0.0346	0.0234 / 0.0022	-0.0135 / -0.0323				
H32	0.0262 / 0.0257	0.0152 / 0.0031	-0.0109 / -0.0226				
H33	0.0424 / 0.0389	0.0236 / 0.0021	-0.0187 / -0.0368				
H34	0.0466 / 0.0446	0.0251 / 0.0027	-0.0215 / -0.0418				
H35	0.0085 / 0.0103	0.0028 / -0.0067	-0.0057 / -0.0170				

Au niveau CAM-B3LYP/6-311+G(d,p), des résultats similaires ont été obtenus pour les MNZ et DDQ isolés. Cependant, nous avons remarqué pour le MNZ complexée une diminution significative dans les valeurs Δf par rapport aux MNZ libre. Pour ces raisons, la réactivité chimique intrinsèque vis-à-vis de l'attaque nucléophile est réduite de 99.39% à O16. En outre, le site le plus électrophile s'est déplacé de N20 à O16 au regard des valeurs Δf . De plus, le site le plus nucléophile s'est déplacé de l'atome C23 à O17 en raison du changement drastique de la réactivité locale de ce dernier.

Concernant le DDQ complexée, comme on peut l'observer dans la (Fig V.6.b'), les attaques nucléophiles et électrophiles sont les mêmes que celles obtenues dans le DDQ libre avec une légère différence dans les valeurs des indices de Fukui. En fait, le processus de transfert de charge diminue la réactivité chimique intrinsèque vis-à-vis des attaques électrophiles de 1.66 % et 2.02 % au niveau des atomes C11 et C12, respectivement, et vis-à-vis des attaques nucléophiles de 5.68 % au niveau du C10, par rapport à la molécule libre. Il augmente également la réactivité chimique intrinsèque vis-à-vis des attaques nucléophiles de 1.54 % en C9.

Tableau V. 6: Fonctions de Fukui condensées et descripteur dual de MNZ libre, DDQ libre et complexe MNZ→DDQ obtenus au niveau CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) dans le chloroforme.

MNZ libre / MNZ→DDQ complexe				DDQ libre / MNZ→DDQ complexe			
Atomes	$f_j^-(r)$	$f_j^+(r)$	$\Delta f_j(r)$	Atomes	$f_j^-(r)$	$f_j^+(r)$	$\Delta f_j(r)$
O15	0.0181 / 0.0059	0.0130 / 0.0093	-0.0050 / 0.0034	C11	0.2778 / 0.2732	0.0646 / 0.0636	-0.2132 / -0.2096
O16	0.1145 / -0.0123	0.2457 / 0.0015	0.1311 / 0.0139	C12	0.2778 / 0.2722	0.0646 / 0.0645	-0.2132 / -0.2077
O17	0.0912 / -0.0079	0.2376 / -0.0285	0.1463 / -0.0205	O3	0.0749 / 0.0755	0.1479 / 0.1475	0.0730 / 0.0719
N18	0.0132 / -0.0003	0.0324 / -0.0013	0.0192 / -0.0010	O4	0.0749 / 0.0722	0.1479 / 0.1421	0.0730 / 0.0698
N19	0.0674 / 0.0066	0.0323 / 0.0074	-0.0350 / 0.0007	N5	0.0554 / 0.0542	0.1244 / 0.1244	0.0689 / 0.0701
N20	-0.0412 / 0.0013	0.1553 / 0.0036	0.1966 / 0.0023	N6	0.0554 / 0.0525	0.1244 / 0.1214	0.0689 / 0.0688
C21	-0.0135 / -0.0005	-0.0066 / -0.0001	0.0069 / 0.0004	C7	0.0206 / 0.0207	0.1140 / 0.1143	0.0934 / 0.0936
C22	0.1816 / 0.0112	0.0831 / 0.0100	-0.0984 / -0.0011	C8	0.0206 / 0.0190	0.1140 / 0.1118	0.0934 / 0.0927
C23	0.2533 / 0.0016	-0.0381 / -0.0028	-0.2915 / -0.0044	C9	-0.0294 / -0.0321	0.0704 / 0.0715	0.0999 / 0.1037
C24	-0.0015 / 0.0005	0.0003 / 0.0003	0.0018 / -0.0001	C10	-0.0294 / -0.0294	0.0704 / 0.0664	0.0999 / 0.0958
C25	0.1286 / 0.0096	0.1519 / 0.0115	0.0233 / 0.0019	C11	0.1185 / 0.1197	0.0177 / 0.0156	-0.1008 / -0.1040
C26	-0.0308 / -0.0022	-0.0141 / -0.0021	0.0166 / -0.0001	C12	0.1185 / 0.1152	0.0177 / 0.0179	-0.1008 / -0.0972
H27	0.0196 / -0.0011	0.0011 / -0.0030	-0.0185 / -0.0019	C13	-0.0180 / -0.0177	-0.0393 / -0.0389	-0.0212 / -0.0211
H28	0.0203 / 0.0038	0.0185 / 0.0047	-0.0018 / 0.0008	C14	-0.0180 / -0.0183	-0.0393 / -0.0365	-0.0212 / -0.0181
H29	0.0094 / 0.0033	0.0116 / 0.0055	0.0022 / 0.0022				
H30	0.0053 / -0.0044	-0.0065 / -0.0064	-0.0118 / -0.0020				
H31	0.0406 / 0.0013	0.0223 / 0.0024	-0.0183 / 0.0011				
H32	0.0265 / 0.0028	0.0142 / 0.0032	-0.0123 / 0.0004				
H33	0.0435 / 0.0028	0.0207 / 0.0023	-0.0227 / -0.0005				
H34	0.0479 / 0.0034	0.0223 / 0.0028	-0.0256 / -0.0005				
H35	0.0054 / -0.0028	0.0024 / -0.0066	-0.0030 / -0.0038				

V.3.7 Investigations des interactions intermoléculaires

Afin de mettre en lumière le type des principales interactions intermoléculaires stabilisant notre complexe et de décrire minutieusement leur nature et leur force, nous avons utilisé les analyses QTAIM, NCI-RDG et IGM. Les résultats obtenus ont finalement été comparés.

V.3.7.1 Analyse des atomes dans les molécules (QTAIM)

La théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM) est l'un des outils théoriques les plus populaires actuellement utilisés pour analyser et décrire la nature et la force des différents types de liaisons chimiques en termes de distribution de la densité électronique.

Nos calculs AIM aux niveaux B3LYP et CAM-B3LYP avec l'ensemble de base 6-311+G (d,p) dans le chloroforme ont donné les graphes moléculaires présentés dans la figure V.7. L'inspection minutieuse de ces graphes moléculaires révèle l'existence de différents points critique des liaisons (BCP) entre les atomes du donneur et de l'accepteur. Les paramètres topologiques et géométriques caractéristiques dont dépend la nature des interactions sont résumés dans le Tableau V.7.

Comme on peut le voir, nous avons distingué deux types d'interactions intermoléculaires stabilisantes : $X-H\cdots Y$ et $X-C\cdots Y$.

En considérant le premier type, nous avons remarqué que $O15-H35\cdots N6$ est caractérisé par des valeurs de densité électronique (ρ) correspondant à 0.017884 et 0.018801 a.u, respectivement pour B3LYP et CAM-B3LYP, tandis que les valeurs du laplacien $\nabla^2\rho$ sont de 0.064350 et 0.068499 a.u, respectivement. Par conséquent, ces interactions satisfont aux critères de Koch et Popelier [9]. Il faut également noter que toutes les distances de liaison $d(H\cdots Y)$ sont inférieures à la somme des rayons de van der Waals de l'hydrogène et de l'azote (2.75 Å), où $r_{vdw}(H) = 1.20$ Å, et $r_{vdw}(N) = 1.55$ Å [10] et l'angle défini entre $X-H\cdots Y$, est dans tous les cas supérieur à 90° , ce qui satisfait les critères géométriques définissant la liaison hydrogène. De plus, la densité d'énergie électronique totale (H) étant positive, en considérant les critères de Rosas et al [11], ces interactions seront classées dans la catégorie des interactions faibles principalement de nature électrostatique et correspondent à une liaison hydrogène conventionnelle.

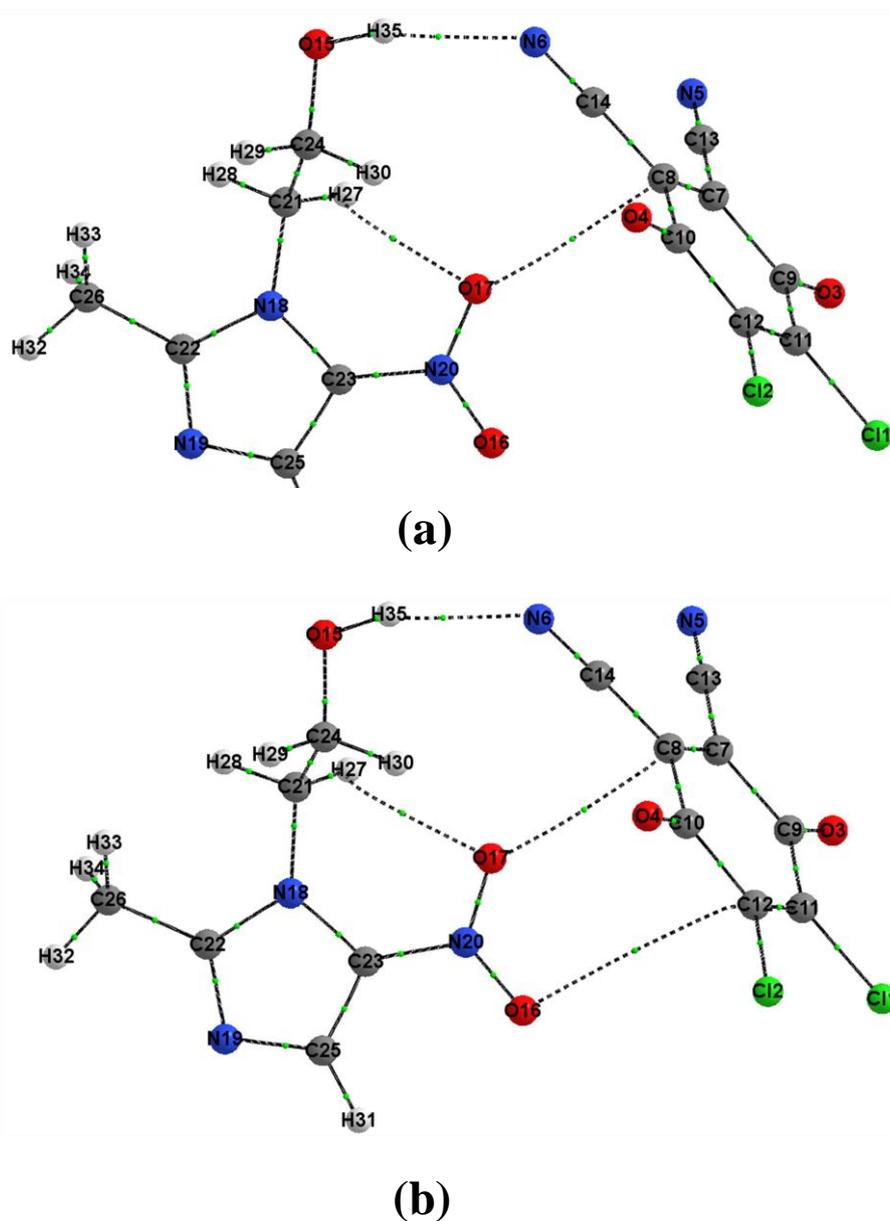


Figure V. 7: Graphes moléculaires des complexes MNZ→DDQ obtenus par QTAIM aux niveaux (a) B3LYP/6-311+G(d, p) et (b) CAM-B3LYP/6-311+G(d, p).

Le deuxième type d'interaction stabilisante $X-C\cdots Y$ n'est pas une liaison hydrogène, il correspond aux interactions $C7-C8\cdots O17$ révélées par les deux méthodes DFT et $C11-C12\cdots O16$ détectées uniquement au niveau CAM-B3LYP. Selon l'analyse géométrique, les distances des liaisons ($C\cdots O$) sont comprises entre 2.87 et 3.53 Å et l'angle $X-C\cdots Y$ est dans l'intervalle 105.5-110.1°. On note également que la distance de liaison caractérisant l'interaction $C11-C12\cdots O16$ est supérieure à la somme des rayons de van der Waals du carbone

et de l'oxygène (3.27 Å), où $r_{vdW}(C) = 1.77$ Å, et $r_{vdW}(O) = 1.50$ Å, ce qui est a priori en faveur d'une interaction de type VdW.

En fait, de nombreuses études théoriques ont rapporté une gamme comparable de valeurs pour ce type d'interaction. Mani et Arunan [12] ont précédemment mentionné une valeur de 2.985-3.803 Å avec MP2 pour le contact ($D\cdots C$) dans les complexes $D\cdots CH_3-X$, où $X = OH, F, Cl, Br, NH_2, NO_2$, et NF_2 et D est lié de manière covalente à l'atome Y avec $D = O, S, F, Cl, Br, N$ et P . Puis Varadwaj et al. [13] ont établi pour le contact ($O\cdots C$) dans les complexes $CO\cdots CH_3-X$ où $X = NO_2, CN, F, Cl, Br, OH, CF_3, CCl_3$ et NH_2 une valeur de 3.350 - 3.748 Å en utilisant la DFT avec la fonctionnelle PBE0. De même, Azofra et ses collègues [14] ont démontré, sur la base de calculs DFT, que ce type d'interactions est largement présent dans les carbohydrates en tant que forces stabilisatrices sous la forme d' $O\cdots C$ (sp^3) et classent ces interactions en trois groupes sur la base de l'atome attaché au C ($O\cdots C-X$, $X = O, H$ et C). Ils attribuent à la distance interatomique $O\cdots C$ (sp^3) une valeur comprise entre 2.8 et 3.2 Å en utilisant les fonctionnelles B3LYP et M06-2X.

La nature de nos contacts $C\cdots O$ n'est pas encore clairement identifiée. Nous concentrons donc notre attention sur les propriétés topologiques des points critiques rapportées dans le Tableau V.7. L'ordre de grandeur de la densité de charge ρ au BCP ($C\cdots O$) correspond à 0.008510 a.u pour B3LYP et appartient à la gamme 0.003565- 0.010937 a.u pour la méthode CAM-B3LYP, tandis que la valeur de $\nabla^2\rho$ est de 0.031426 a.u et varie dans l'intervalle 0.012015-0.041035 a.u, respectivement. Aussi, les valeurs de la densité d'énergie électronique totale (H) sont positives. Par conséquent, les petites valeurs de ρ , les signes positifs de $\nabla^2\rho$ et de H impliquent que les contacts $C\cdots O$ sont des interactions à couche fermée.

Par comparaison avec les études précédentes, Mani et Arunan ont rapporté des valeurs de 0.0035–0.0081 et 0.0140–0.0459 a.u pour ρ et $\nabla^2\rho$ respectivement. D'autre part, Varadwaj et al ont constaté que les valeurs de la densité de charge ρ pour les ($O\cdots C$) varient entre 0.0018 et 0.0029 a.u tandis que le Laplacien de la densité de charge $\nabla^2\rho$ pour les liaisons correspondantes varie entre +0.0088 et +0.0143 a.u. D'après ces travaux précités, l'interaction $X-C\cdots Y$ est connue sous le nom de "**liaison carbone**". De plus, sur la base du descripteur proposé par Espinosa et al. [15] ces liaisons carbone sont considérées comme étant de nature électrostatique puisque dans tous les cas, le rapport $|V(r)|/G(r) < 1$ au BCP ($C\cdots O$). Cela correspond précisément aux interactions VdW.

Tableau V. 7: Paramètres géométriques et topologiques des interactions intermoléculaires dans les complexes MNZ→DDQ obtenus par analyse QTAIM à partir de méthodes DFT dans le chloroforme.

X	H...Y (BCP) C...Y	$\rho(r) \times 10^3$ ^a	$\nabla^2\rho(r) \times 10^3$ ^b	$H(r) \times 10^3$ ^c	$d_{H...Y}$ ^d C...Y	$\angle X-H...Y$ ^e $\angle X-C...Y$	$\lambda_1 \times 10^3$ ^f	$\lambda_2 \times 10^3$ ^f	$\lambda_3 \times 10^3$ ^f	ϵ ^g	$ V(r) /G(r)$
B3LYP/6-311+G (d, p)											
C7	C8...O17	+8.510	+31.426	+1.284	2.98	107.6	-5.353	-4.303	+41.082	+0.243	0.804
O15	H35... N6	+17.884	+64.350	+2.725	2.10	163.6	-21.481	-21.120	+106.951	+0.017	0.796
CAM-B3LYP/6-311+G (d, p)											
C11	C12...O16	+3.565	+12.015	+0.573	3.53	105.5	-1.929	-1.274	+15.218	+0.514	0.764
C7	C8...O17	+10.937	+41.035	+1.493	2.87	110.1	-7.225	-5.227	+53.488	+0.382	0.829
O15	H35... N6	+18.801	+68.499	+2.694	2.08	160.3	-22.793	-22.417	+113.708	+0.016	0.813

^a Densité électronique (ρ) en a.u

^b Laplacien de la densité électronique ($\nabla^2\rho$) en a.u

^c Densité d'énergie électronique totale (H) en a.u

^d Distance de la liaison intermoléculaire (Å)

^e Angle de la liaison intermoléculaire (°)

^f Valeurs propres hessiennes (λ_i) de la densité électronique au BCP en a.u

^g Indice d'ellipticité

Selon la théorie de Bader, l'ellipticité ε est un autre facteur pertinent pour évaluer la stabilité de la liaison, qui est calculée par la relation $\varepsilon = |\lambda_1|/|\lambda_2| - 1$, où λ_1 et λ_2 sont des valeurs propres négatives de la matrice Hessienne correspondante au BCP. Les contacts à forte ellipticité sont potentiellement instables. En effet, la valeur de ε est une mesure du caractère π de la liaison [16].

Comme on peut le voir dans le Tableau V.7, parmi les deux types de contacts, aucun ne présente une ellipticité marquante, puisque la magnitude de la courbure négative dominante (λ_1) n'est pas très éloignée de celle de la courbure négative douce (λ_2) dans chaque cas. Par conséquent, les petites valeurs d'ellipticité obtenues pour toutes les interactions, en particulier pour l'interaction de liaison H, indiquent la stabilité de ces contacts.

Finalement, il est important de souligner que les valeurs des paramètres topologiques obtenues par la méthode d'atténuation de coulombs CAM-B3LYP sont plus importantes que celles prédites par la fonctionnelle hybride B3LYP.

V.3.7.2 Analyse des interactions non covalentes (NCI-RDG)

Nous avons utilisé l'analyse NCI-RDG pour discerner la nature des interactions entre le donneur MNZ et l'accepteur DDQ. Elle fournit une représentation détaillée des interactions non covalentes de nature attractive (liaison hydrogène), dispersive (Van der Waals) et répulsive dans l'espace réel basée sur la densité électronique [17].

Les tracés 2D RDG et 3D NCI pour les complexes étudiés obtenus à partir des niveaux B3LYP/6-311+G(d,p) et CAM-B3LYP/6-311+ G(d,p) sont représentés dans la Figure V.8. La couleur de la surface est bleu-verte-rouge ; elle présente l'avantage de faciliter l'identification de la correspondance entre les isosurfaces RDG et les pics.

D'après la figure V.8 a, b, nous constatons que le complexe MNZ→DDQ est caractérisé par l'existence de larges isosurfaces vertes situées entre le groupe Nitro du donneur et le cycle aromatique de l'accepteur, qui sont caractéristiques des interactions intermoléculaires de type Van der Waals. Le pic correspondant dans le diagramme (Fig V. 8 a', b') est situé approximativement dans la région entre -0.010 et 0.005 a.u. De plus, il révèle l'apparition de disques rouges au milieu des deux cycles imidazole et benzène, ce qui explique l'existence des forces de répulsion stérique, correspondant à la plage entre 0.010 et 0.025 a.u. Alors que le disque bleu est observé entre le O-H de MNZ et l'atome d'azote du groupe cyano de DDQ, indiquant l'existence d'une liaison H. Il correspond à la liaison hydrogène O15-H35...N6 mise

en évidence dans l'analyse QTAIM précédente. Elle est visualisée par le pic situé autour de -0.020 a.u.

Ces résultats sont concordants avec ceux de l'analyse AIM et représentent une deuxième confirmation que les liaisons H intermoléculaires et les interactions de Van der Waals sont les principales forces stabilisant le complexe MNZ→DDQ.

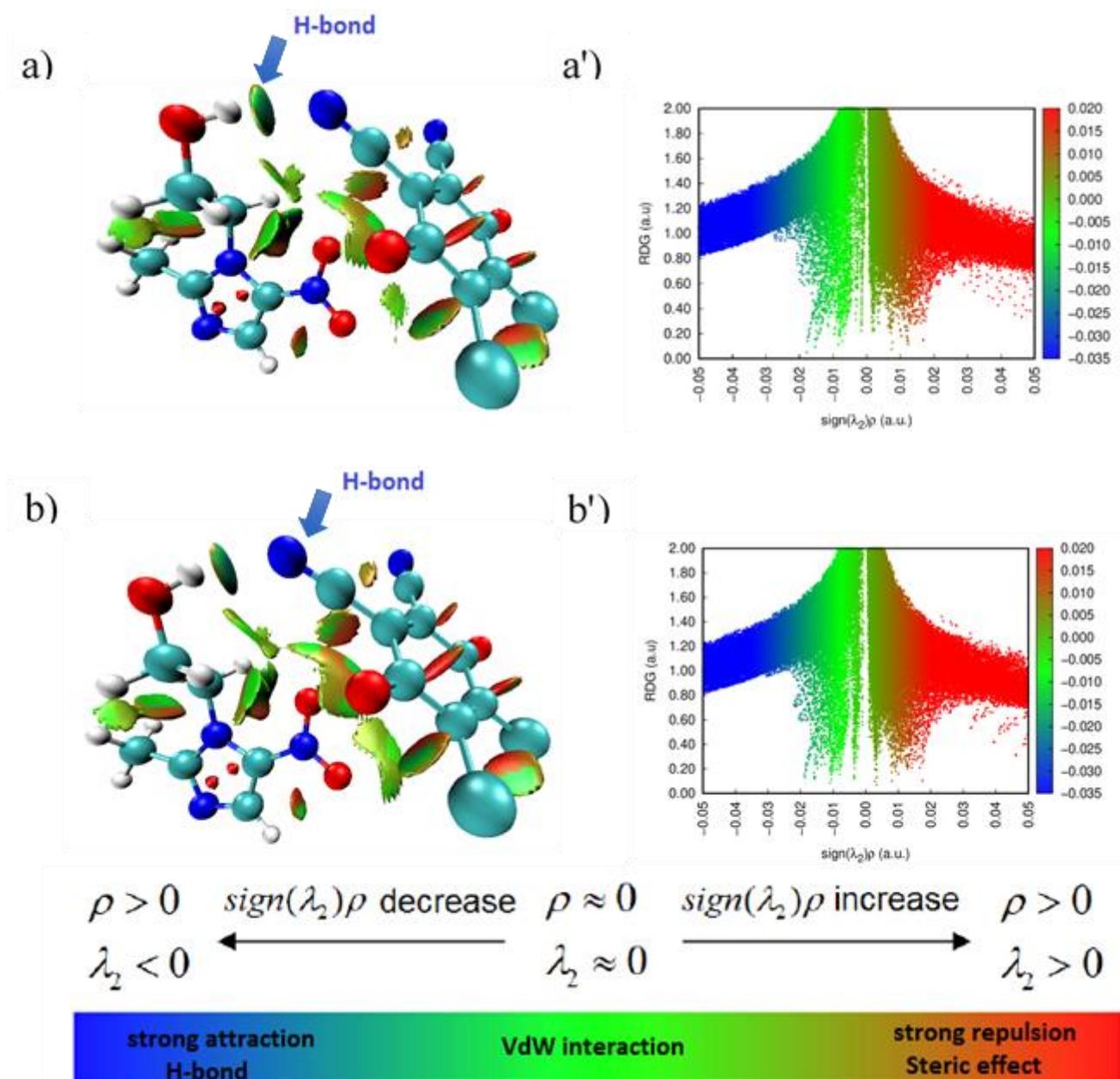


Figure V. 8: Interactions non covalentes du complexe MNZ→DDQ dans le chloroforme : (a, b) isosurfaces RDG colorées et (a', b') diagrammes 2D, aux niveaux B3LYP/6-311+G(d, p) et CAM-B3LYP/6-311+G(d, p), respectivement.

V.3.7.3 L'analyse du modèle du gradient indépendant (IGM)

En plus des approches topologiques QTAIM et NCI-RDG, les forces motrices stabilisant le complexe MNZ→DDQ sont également analysées en utilisant l'analyse du modèle du gradient indépendant (IGM), basée aussi sur la densité électronique.

Contrairement à l'analyse du gradient de densité réduite (NCI-RDG), l'IGM présente l'avantage de représenter les interactions covalentes et non covalentes séparément dans deux régions intra et intermoléculaires comme suit :

$$\delta g^{IGM} = \delta g^{Intra} + \delta g^{Inter} \quad (V.9)$$

Il est également important de noter que le δg inter est uniquement considéré dans ce travail.

La figure V.9 (a, b) démontre les isosurfaces 3D de δg inter pour les complexes MNZ→DDQ, qui représentent les zones d'interactions non covalentes entre les molécules MNZ et DDQ. La région entre le groupe hydroxyéthylique (O-H) de MNZ et l'atome d'azote du groupe cyano de DDQ a une couleur bleue apparente. Ce qui indique l'existence d'une attraction électrostatique plus forte (la formation d'une liaison hydrogène). De plus, il existe une grande zone de couleur verte située entre le groupe Nitro du donneur et le cycle benzénique de l'accepteur, qui doit être interprétée comme une interaction de Van der Waals.

Les diagrammes de δg inter et δg intra en fonction du signe $(\lambda^2) \rho$ pour les complexes MNZ→DDQ calculés dans le chloroforme au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) et CAM-B3LYP/6-311+ G(d,p) sont présentés sur la figure V.9 (a', b'), dans laquelle les points rouges et noirs correspondent à δg inter et δg intra, respectivement.

De cette figure, nous constatons qu'il y a un pic rouge intense remarquable qui apparaît sur la région négative où le signe $(\lambda^2) \rho$ est environ -0.02 a.u avec la valeur de δg inter approximativement égale à 0.054 a.u impliquant l'existence d'interactions attractives plus fortes telles que la liaison hydrogène. Alors que le pic rouge moins intense apparaît sur la région positive, où signe $(\lambda^2) \rho$ est autour de +0.02 a.u avec une hauteur d'environ 0.029 a.u indiquant des interactions répulsives correspondant à des régions stériques faibles entre MNZ et DDQ. En outre, un troisième pic très proche de zéro est observé dans la région où signe $(\lambda^2) \rho$ est environ -0.01 a.u et δg inter autour de 0.022 a.u révèle l'existence d'interactions dispersives VdW.

Les résultats acquis prouvent que les liaisons hydrogène et les interactions de Van der Waals gouvernent la stabilité du complexe. Sur la base de ces résultats, les analyses NCI-RDG et IGM sont en bon accord avec les résultats de l'analyse topologique QTAIM.

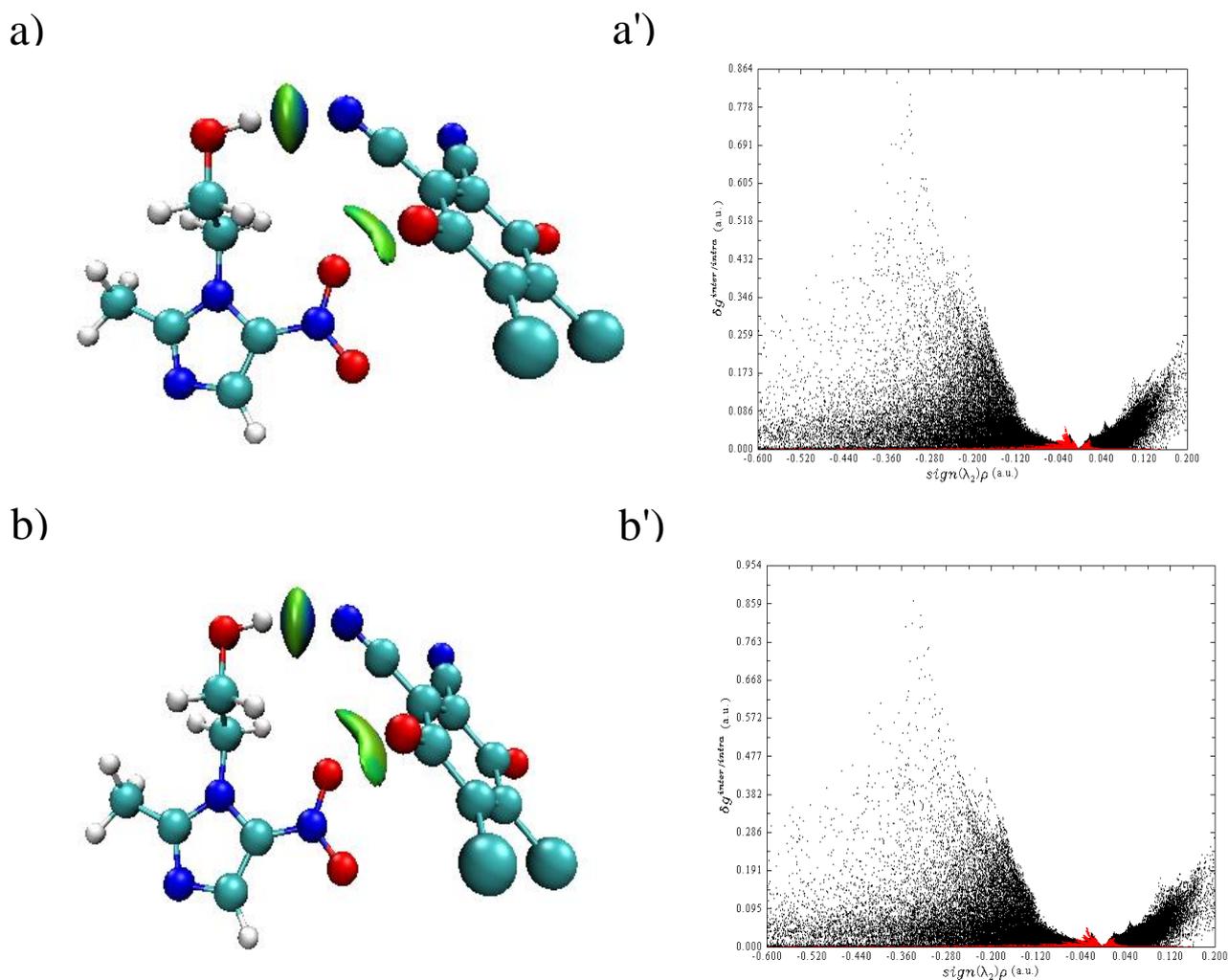


Figure V. 9: l'isosurfaces 3D obtenus par IGM (a, b) et les diagrammes 2D de δg^{inter} et δg^{intra} en fonction du signe $(\lambda_2)\rho$ (a', b') pour les complexes MNZ→DDQ calculés dans le chloroforme au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) et CAM-B3LYP/6-311+G(d,p), respectivement.

V.3.8 Les analyses spectrales

V.3.8.1 L'analyse UV-Vis

Des calculs TD-DFT ont été effectués sur les structures de l'état fondamental entièrement optimisées, en utilisant B3LYP et CAM-B3LYP au niveau 6-311+G(d,p), afin d'étudier la nature des transitions électroniques observées dans les spectres UV-Vis du complexe MNZ→DDQ.

Comme on peut le voir sur la Figure V.10, les spectres obtenus pour la DDQ libre, la MNZ libre et le complexe MNZ→DDQ dans le chloroforme diffèrent dans leur forme et la position des bandes caractéristiques lorsque les méthodes de calcul changent. Cependant, elles s'accordent, toutes deux, sur l'apparition de nouvelles bandes d'absorption lors de la complexation, ce qui indique l'établissement d'interactions entre MNZ et DDQ.

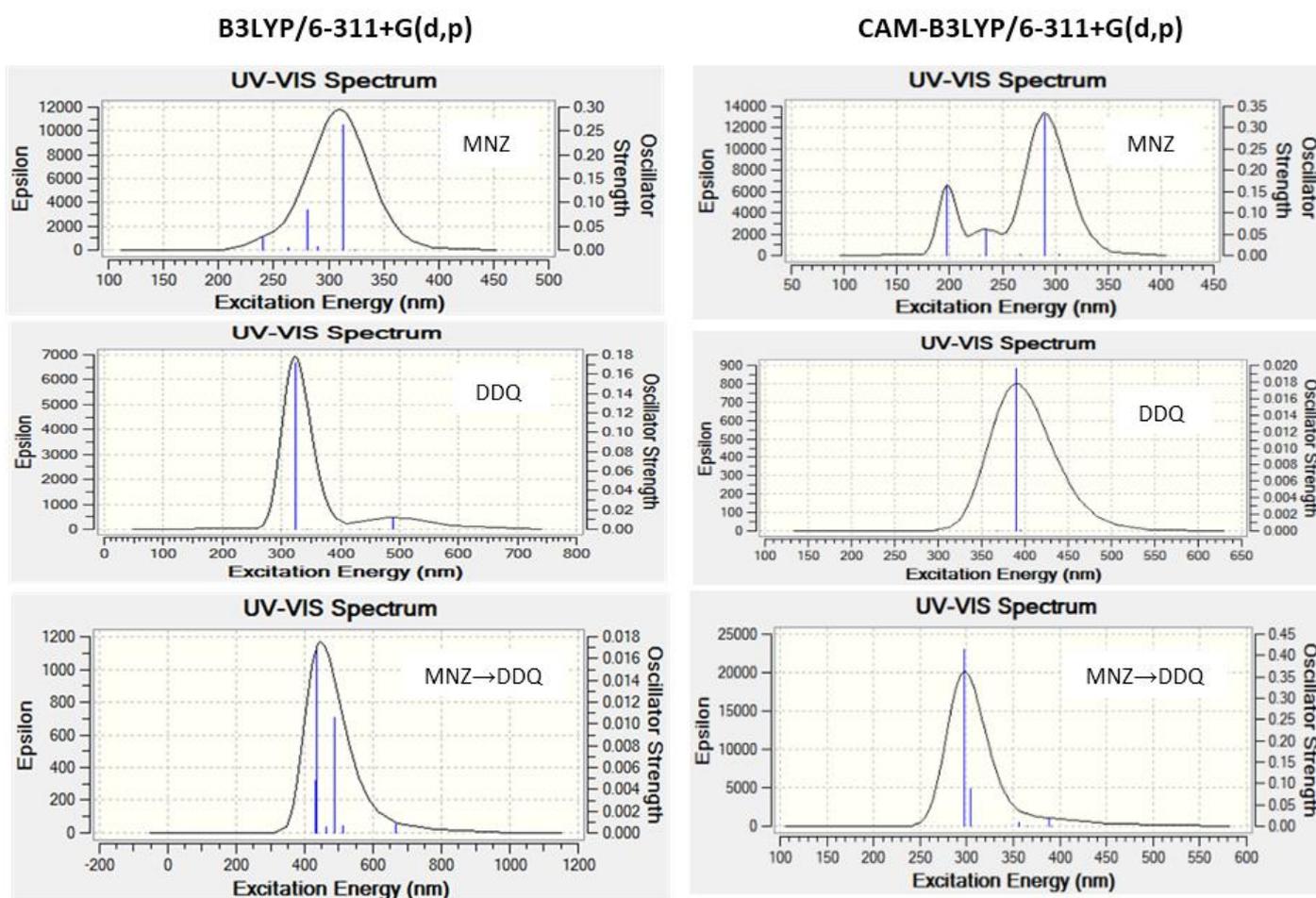


Figure V. 10: Spectre d'absorption de MNZ libre, DDQ libre et complexe MNZ→DDQ calculé par TD-DFT au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) et CAM-B3LYP/6-311+G(d,p).

Dans le Tableau V.8, nous avons rapporté les résultats obtenus des énergies d'excitation, des longueurs d'onde et des forces d'oscillateur ($f > 0.005$) pour MNZ→DDQ. Nous avons remarqué que la méthode B3LYP/6-311+G(d,p) prédit deux transitions pour le complexe étudié à 489.19 nm et 433.84 nm avec des forces d'oscillation de 0.0106 et 0.0169 respectivement. Aussi, nous avons constaté que la bande de plus haute énergie à 433.84 nm est attribuée à HOMO-3→ LUMO (61.41%), HOMO-8 → LUMO (22.27%) et HOMO-4 → LUMO (12.70%), tandis que la bande d'absorption à 489.19 nm caractérise principalement la transition HOMO-2 → LUMO (98.58%). Ces bandes d'absorption sont totalement différentes de celles du MNZ libre (313 nm, 280 nm et 240 nm) et du DDQ libre (323 nm).

Dans le cas de CAM-B3LYP, les calculs TDDFT ont montré principalement quatre transitions pour le complexe MNZ→DDQ à 388.85 nm, 355.86 nm, 304.78 nm et 296.59 nm avec des énergies d'excitation de 3.18 eV, 3.48 eV, 4.06 eV et 4.18 eV respectivement. La première provient d'HOMO-2→LUMO (91.93%) et la deuxième est attribuée à HOMO → LUMO (98.73%) tandis que pour la troisième, les configurations HOMO-7→LUMO+1(23.96%), HOMO-5→ LUMO+1 (17.29%) et HOMO → LUMO+1 (15.87%) sont responsables de cette absorption. La dernière bande d'absorption correspond à la transition HOMO→LUMO+1 (73.02%). De plus, nous avons noté que les transitions caractéristiques des partenaires libres ont été observées à (290 nm, 234 nm, 197 nm) et (390 nm) pour MNZ et DDQ respectivement.

Tableau V. 8: Longueur d'onde (λ), énergies d'excitation (E), forces d'oscillateur (f) et attributions des bandes obtenues dans les spectres électroniques du complexe MNZ→DDQ dans le chloroforme à partir de calculs TDDFT.

Méthode de Calcul	λ (nm)	E (ev)	$f(>0.005)$	Configuration (> 10%)
B3LYP/6-311+G(d,p)	489.19	2.53	0.0106	H -2 → L (98.58%)
	433.84	2.85	0.0169	H -3→ L (61.41%) ; H-8 → L (22.27%) ; H-4 → L (12.70%)
CAM-B3LYP/6-311+G(d,p)	388.85	3.18	0.0195	H -2 → L (91.93%)
	355.86	3.48	0.0079	H → L (98.73%)
	304.78	4.06	0.0868	H -7 → L+1 (23.96%) ; H-5 → L +1 (17.29%) ; H → L+1(15.87%)
	296.59	4.18	0.4158	H → L+1 (73.02%)

Les compositions des orbitales moléculaires occupées et virtuelles sont très pertinentes pour attribuer le caractère du transfert d'électrons. Si l'orbitale occupée est basée sur le donneur et l'orbitale virtuelle est basé sur l'accepteur, la transition est appelée CT, tandis qu'elle est considérée comme une transition interne au donneur ou à l'accepteur, lorsque les OM occupées et virtuelles sont situées sur le même fragment [8].

La figure V.11 illustre les tracés des orbitales moléculaires impliquées dans les bandes de transitions électroniques ci-dessus. On peut voir sur cette figure que la bande large à 433.84 nm ($f = 0.0169$) représente une transition CT. Elle possède également le caractère $\pi \rightarrow \pi^*$ puisque les orbitales occupées HOMO-3 et HOMO-4 sont situées sur la fraction imidazole du donneur MNZ et l'orbitale virtuelle LUMO est incluse sur le cycle aromatique de DDQ. Alors que la bande large à 296.59 nm ($f = 0.4158$) est considérée comme une transition interne, les orbitales moléculaires occupées HOMO et inoccupées LUMO+1 sont localisées toutes deux sur le donneur.

De plus, il est important de décider laquelle des fonctionnelles fournit la description la plus précise des caractéristiques spectrales de notre complexe par rapport aux résultats expérimentaux [1], qui montrent deux bandes d'absorption larges à 400 nm et λ_{max} 525 nm indiquant la formation du complexe CT.

Sur la base de l'analyse approfondie précédente, on peut affirmer que la méthode B3LYP/6-311+G(d,p) est celle qui donne les résultats les plus proches des résultats expérimentaux. Par conséquent, nous allons particulièrement concentrer notre étude suivante sur les structures correspondant à ce niveau de théorie.

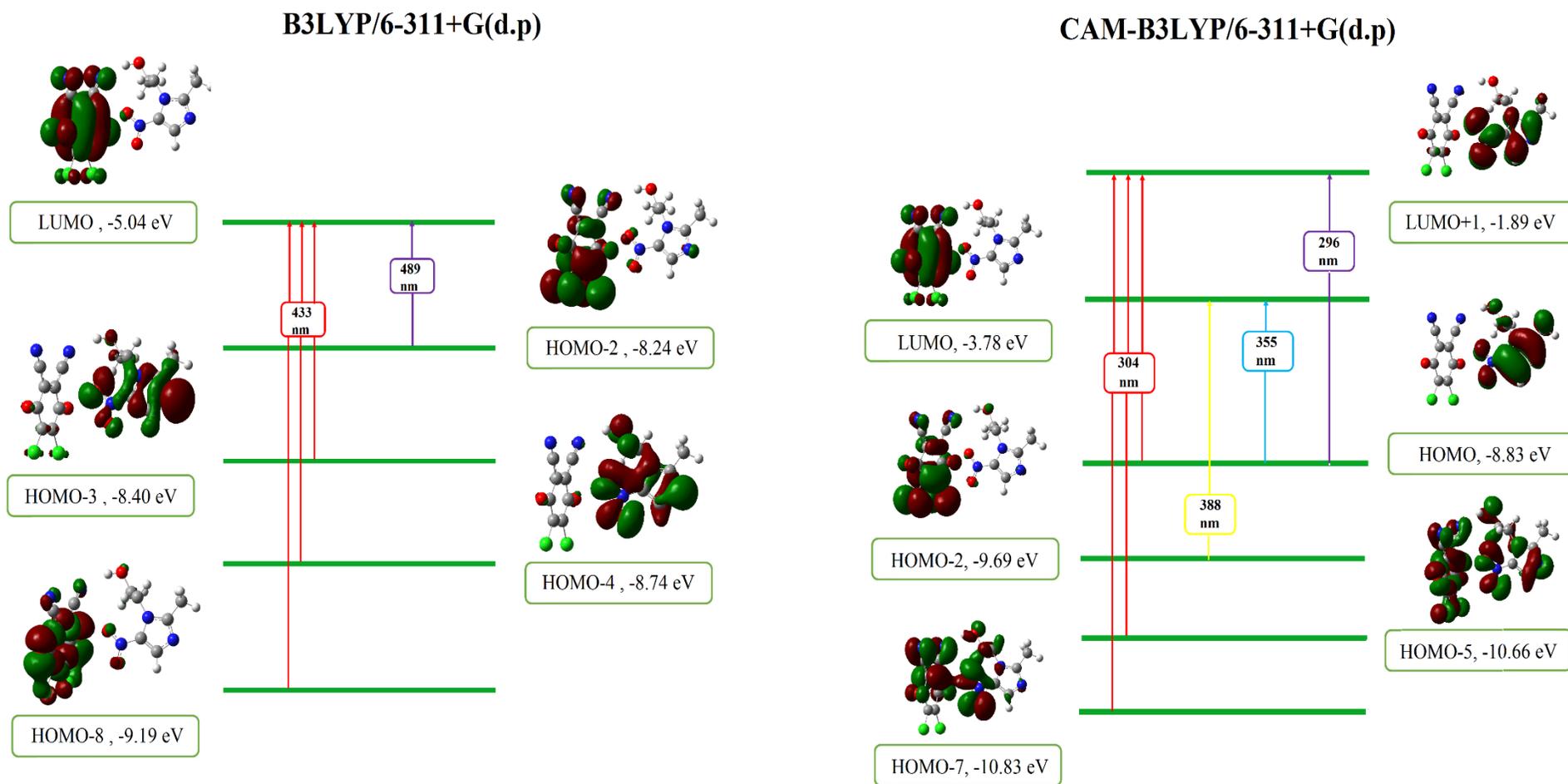


Figure V. 11: Orbitales moléculaires impliquées dans les principales transitions électroniques du complexe MNZ→DDQ calculées dans le chloroforme au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) et CAM-B3LYP/6-311+G(d,p).

V.3.8.2 L'analyse IR

La spectrophotométrie IR est utilisée depuis plusieurs années pour l'identification de la formation des complexes de transfert de charge. Ainsi la complexation est confirmée par l'apparition ou la disparition des bandes ainsi que la modification de l'intensité ou le déplacement des bandes caractéristiques.

Dans notre étude, Les nombres d'onde vibrationnels de MNZ, DDQ et du complexe MNZ→DDQ ont été calculés au niveau théorique B3LYP/6-311+G(d,p) dans le chloroforme. Les spectres infrarouges obtenus sont présentés dans la Figure V.12.

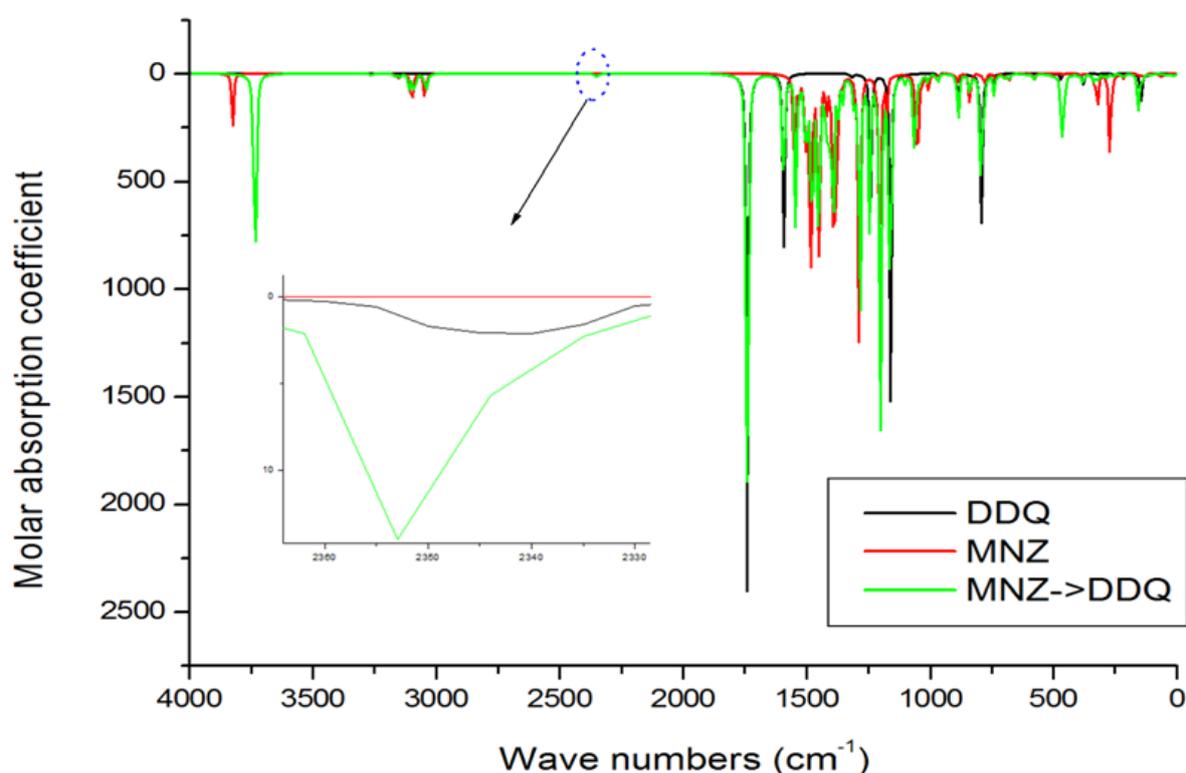


Figure V. 12: Spectres IR simulé du MNZ libre, DDQ libre et du complexe MNZ→DDQ obtenus au niveau B3LYP/6-311+G(d, p).

La comparaison entre les spectres IR des réactifs libres et de leur complexe correspondant MNZ→DDQ permet de relever des modifications en fréquence et intensité des bandes caractéristiques. En effet, le spectre de DDQ libre montre une bande large correspondant aux vibrations d'élongation $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ à 2347.33 et 2337.89 cm^{-1} alors que dans le spectre IR du complexe CT, ces vibrations sont déplacées à 2351.58 et 2340.53 cm^{-1} . De plus, La bande caractéristique du groupe $\nu(\text{O-H})$ observée à 3823.57 cm^{-1} dans le donneur libre MNZ est déplacée vers une valeur de nombre d'onde inférieure (3733.82 cm^{-1}) dans le complexe formé,

et son intensité est augmentée. Ces résultats confirment la formation de la liaison H (Fig V.7) et impliquent clairement le rôle de groupe $C\equiv N$ de l'accepteur et le groupe O-H du donneur dans le processus de complexation.

En outre, les bandes caractéristiques du groupe Nitro pour le donneur libre MNZ, observées à 1547.54, 1387.40 et 734.35 cm^{-1} attribuées aux vibrations d'élongation asymétriques $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$, symétriques $\nu_{\text{sy}}(\text{NO}_2)$ et de balancement $\omega(\text{NO}_2)$ sont encore déplacées à 1542.27, 1393.35 et 738.82 cm^{-1} et sont affectées par un effet hyperchrome lors de la complexation ; ceci est très probablement dû aux interactions CT intermoléculaires.

De même, les vibrations d'élongation $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{O})$ et $\nu(\text{C}=\text{C})$ pour le DDQ libre, qui sont apparues à 1741.84 et 1591.37 cm^{-1} respectivement sont légèrement déplacées après la complexation vers des valeurs de nombres d'onde supérieurs à 1743.69 et 1592.88 cm^{-1} respectivement, et ont subi un effet hypochrome. Alors que les bandes attribuées à $\nu(\text{C}-\text{Cl})$ apparaissant respectivement à 884.72 et 791.81 cm^{-1} sont restées inchangées.

Par ailleurs, les attributions détaillées des fréquences vibrationnelles théoriques et expérimentales [1] pour les modes normaux sont résumés dans le Tableau V.9. L'étude comparative est réalisée sur la base des vibrations caractéristiques des groupes Hydroxyle, Cyano, Carbonyle et Nitro. Les résultats pour le complexe CT sont les suivants :

- **Vibrations O-H**

Les vibrations d'élongation O-H sont rapportées dans la littérature dans la région 3600-3550 cm^{-1} [18,19]. Pour les composés proposés, la vibration d'élongation O-H a été observée expérimentalement à 3232 cm^{-1} . Cette bande a été assignée à 3733.82 cm^{-1} dans le spectre IR théorique.

Les vibrations de déformation O-H dans le plan (β) et hors le plan (γ) apparaissent généralement dans la région de 1440-1260 et 700-600 cm^{-1} [19], respectivement. Les valeurs théoriques des vibrations de déformation O-H dans le plan et hors-plan sont 1411.23 cm^{-1} et 461.79 cm^{-1} respectivement. Alors que le nombre d'onde expérimentale correspondant est respectivement de 1273 cm^{-1} et 671 cm^{-1} .

- *Vibrations C≡N*

Les vibrations d'élongation C≡N sont généralement comprises entre 2220–2240 cm⁻¹ [20-22]. Pour les composés étudiés, les bandes de (C≡N) sont observées à 2235 et 2211 cm⁻¹. Les nombres d'onde calculés correspondants sont de 2351.58 et 2340.53 cm⁻¹ respectivement.

- *Vibrations C=O*

La vibration d'élongation C=O se présente comme un pic très intense et étroit dans la gamme de 1800-1600 cm⁻¹ [23, 24]. Dans l'étude actuelle, les bandes calculées à 1743.69 and 1738.63 cm⁻¹ sont attribuées aux modes d'élongation C=O et leurs valeurs observées dans le spectre IR expérimentale sont 1718 et 1697 cm⁻¹.

- *Vibrations du groupe Nitro*

Les vibrations d'élongation asymétriques et symétriques du groupe NO₂ sont rapportées dans la littérature dans la région de 1625-1540 cm⁻¹ et 1400-1360 cm⁻¹ [23, 25, 26] respectivement. Dans cette étude, Les bandes vibrationnelles ν_{as} (NO₂) et ν_{sy} (NO₂) calculées ont été obtenues à 1542.27 cm⁻¹ et 1393.35 cm⁻¹. Alors que les bandes observées dans le spectre FT-IR apparaissent à 1546 cm⁻¹ et 1371 cm⁻¹.

Les vibrations de déformation du groupe NO₂ inclut les vibrations de cisaillement (dans le plan), de balancement (hors du plan) et de rotation (dans le plan) sont attendues généralement à un nombre d'onde inférieur à 900 cm⁻¹ [22, 23, 27, 28]. Les pics expérimentaux correspondants sont observés à 795 cm⁻¹, 775 cm⁻¹ et (526 cm⁻¹, 505 cm⁻¹) respectivement. Ces bandes ont été assignées respectivement à 838.80 cm⁻¹, 738.82 cm⁻¹ et 578.33 cm⁻¹ dans le spectre IR théorique.

A première vue, nous avons remarqué que les nombres d'onde calculés sont surestimés par rapport aux valeurs expérimentales correspondantes. Cette divergence peut s'expliquer par plusieurs facteurs, le premier étant l'environnement. Les expériences ont été réalisées à l'état solide alors que les calculs théoriques ont été effectués en solution (chloroforme). Le deuxième facteur est l'anharmonicité. En effet, la valeur expérimentale est un nombre d'onde anharmonique, alors que la valeur calculée est un nombre d'onde harmonique.

Pour surmonter cet inconvénient, l'anharmonicité des fréquences fondamentales peut être prise en compte en corrigeant les fréquences harmoniques calculées. Le facteur d'échelle correspondant à la méthode B3LYP/6-311+G(d,p) correspond à 0,9679 [29].

Par conséquent, les nombres d'onde mis à l'échelle sont plus proches des valeurs expérimentales. Donc, nous considérons que la méthode B3LYP/6-311+G(d,p) a permis un accord raisonnable et satisfaisant avec les données expérimentales, ce qui reflète sa pertinence pour l'évaluation des fréquences vibrationnelles.

Tableau V. 9: Les fréquences vibrationnelles du MNZ libre, DDQ libre et du complexe MNZ→DDQ calculées au niveau B3LYP/6-311+G (d,p) et résultats expérimentaux pour le complexe de transfert de charge.

Nombre d'onde calculé par B3LYP/6-311+G(d,p) (cm ⁻¹)			Nombre d'onde observé (cm ⁻¹) [1]	Attributions
MNZ	DDQ	MNZ→DDQ	MNZ→DDQ	
3823.57	-	3733.82 (3613.96)	3232	v (O-H)
3261.94	-	3260.88 (3156.21)	-	v (C-H) ; aromatique
3101.93		3108.71 (3008.92)	-	v _{sy} (C-H) + v _{as} (C-H); CH ₂ +CH ₃
3087.23		3096.95 (2997.54)		
3046.86		3041.14 (2943.52)		
3039.88		3040.05 (2942.46)		
-	2347.33 2337.89	2351.58 (2276.09) 2340.53 (2265.40)	2235, 2211	v (C≡N)
-	1741.84	1743.69 (1687.72)	1718	v _{as} (C=O)
-	1738.89	1738.63 (1682.82)	1697	v _{sy} (C=O)
1547.54	-	1542.27 (1492.76)	1546, 1452	v _{as} (NO ₂) + v (C=C) (dans l'anneau), aromatique
1501.27	-	1502.25 (1454.03)	1504	v (C=N)
-	1591.37	1592.88 (1541.75)	-	v (C=C)
1450.06 1416.20	-	1474.66 (1427.32) 1449.29 (1402.77) 1415.04 (1369.62)	1414	δ (C-H)
1393.31	-	1411.23 (1365.93)	1273	β (O-H)
1387.40	-	1393.35 (1348.63)	1371	v _{sy} (NO ₂)
1286.87	-	1284.86 (1243.62)	1273	v _{as} (C-N)
-	1242.42	1245.83 (1205.84)	-	v (C-C)
1203.90		1199.91 (1161.39)	1075	v _{sy} (C-N)
1175.40	-	1177.58 (1139.78)	-	β (C-H)
1052.05	-	1062.48 (1028.37)	-	v (C-O)
1034.74	-	1037.74 (1004.43)	1190	v (C-C)
1007.63	-	1009.58 (977.17)	964, 887	roc (CH ₂) + γ (C-H)

972.12		970.68 (939.52)		
-	884.72 791.81	884.97 (856.56) 792.59 (767.15)	887, 829, 738	v (C-Cl)
890.15	-	890.69 (862.10)	868	γ (C-H)
839.58	-	838.80 (811.87)	795	scis (NO ₂)
779.08	-	777.68 (752.72)	775	roc (CH ₂)
734.35	-	738.82 (715.10)	775	ω (NO ₂)
700.39	-	699.65 (677.19)	688	γ (C-N)
576.48	-	578.33 (559.77)	526, 505	roc (C-NO ₂)
322.11	-	461.79 (446.97)	671	γ (O-H), Vibrations du squelette

v-élongation ; sy- symétrique ; as- asymétrique ; β -déformation dans le plan ; δ - déformation ; γ -déformation hors le plan ; scis- cisaillement (scissoring) ; ω - balancement (wagging) ; roc-rotation (rocking).

Remarque : Les valeurs entre parenthèses sont les nombres d'onde calculées mis à l'échelle.

V.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons rapporté l'étude théorique de complexe de transfert de charge MNZ→DDQ. La chimie quantique a été utilisée afin d'explorer et comprendre le processus de formation de ce complexe et d'analyser au niveau moléculaire les interactions mises en jeu entre les différents partenaires impliqués dans sa formation.

Au début, des analyses énergétiques et structurales ont été réalisées à un niveau DFT dans le vide et le chloroforme en utilisant les fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP avec les bases 6-311G(d,p) et 6-311+G(d,p). Les résultats obtenus montrent que la méthode d'atténuation de coulomb CAM-B3LYP a donné les valeurs énergétiques les plus importantes. De plus, une grande variation dans les paramètres géométriques des molécules MNZ et DDQ après complexation a été révélée ce qui est une confirmation directe de l'interaction entre ces molécules. Aussi, la nature du transfert de charge pendant la complexation a été clarifiée par le biais des charges de Mulliken, des orbitales moléculaires frontières, des descripteurs de réactivité globale et de la densité d'états (DOS). Ces analyses montrent que lors de la complexation, la charge passe du MNZ au DDQ. Nous avons également exploité le potentiel électrostatique moléculaire (MESP) et les descripteurs de réactivité locale tels que les fonctions de Fukui, pour identifier le comportement électrophile et nucléophile de différents sites dans le système traité.

En outre, en explorant la topologie de la densité électronique dans les régions interatomiques, à l'aide de la théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM), nous

avons identifié les interactions intermoléculaires qui stabilisent le complexe MNZ→DDQ : la liaison hydrogène conventionnelle O–H---N et la liaison carbone C–C---O, classées comme des interactions à couche fermée, de nature électrostatique selon le descripteur d'Espinosa $|V(r)|/G(r)$. L'analyse des interactions non covalentes (NCI-RDG) a complété la tâche et a distingué les interactions stabilisantes (liaison H), faibles délocalisées (VdW) et déstabilisantes (répulsion stérique). La méthode du gradient indépendant (IGM) a révélé indépendamment les interactions intermoléculaires et est en accord avec les résultats de QTAIM et NCI-RDG.

Finalement, une comparaison a été effectuée entre les résultats spectroscopiques expérimentaux et théoriques. Le spectre UV-visible théorique du complexe a été réalisé en utilisant l'approche TD-DFT avec les deux fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP en employant l'ensemble de base étendues 6-311+G(d,p). Les résultats théoriques révèlent qu'un bon accord avec les spectres expérimentaux est obtenu avec la méthode B3LYP/6-311+G (d,p). De même, les fréquences de vibration ont été calculées au même niveau théorique et les valeurs mises à l'échelle ont été comparées aux données expérimentales. En fait, un bon accord a été trouvé ce qui confirme la fiabilité de la méthode choisie.

Références bibliographiques

- [1] Refat, M. S., Saad, H. A., & Adam, A. M. A. (2015). *Spectrochim. Acta Part A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, *141*, 202-210.
- [2] Allal, H., Belhocine, Y., Rahali, S., Damous, M., & Ammouchi, N. (2020). *J. Mol. Model.*, *26*(6), 1-12.
- [3] Sheikhi, M., Shahab, S., Filippovich, L., Dikusar, E., & Khaleghian, M. (2018). *Chin. J. Struct. Chem.*, *8*, 1201-1222.
- [4] Vessally, E., Soleimani-Amiri, S., Hosseinian, A., Edjlali, L., & Bekhradnia, A. (2017). *Phys. E Low-Dimensional Syst. Nanostructures.*, *87*, 308-311.
- [5] Khan, A. A., Ahmad, R., & Ahmad, I. (2020). *J. Mol. Liq.*, *309*, 113008.
- [6] Amalanathan, M., Joe, I. H., & Rastogi, V. K. (2013). *Spectrochim. Acta Part A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, *108*, 256-267.
- [7] Shehab, O. R., & Mansour, A. M. (2013). *J. Mol. Struct.*, *1047*, 121-135.
- [8] Al-Ahmary, K. M., Soliman, S. M., Mekheimer, R. A., Habeeb, M. M., & Alenezi, M. S. (2017). *J. Mol. Liq.*, *231*, 602-619.
- [9] Koch, U., & Popelier, P. L. (1995). *J. Phys. Chem.*, *99*(24), 9747-9754.
- [10] Bondi, A. V. (1964). *J. Phys. Chem.*, *68*(3), 441-451.
- [11] Rozas, I., Alkorta, I., & Elguero, J. (2000). *J. Am. Chem. Soc.*, *122*(45), 11154-11161.
- [12] Mani, D., & Arunan, E. (2013). *Phys. Chem. Chem. Phys.*, *15*(34), 14377-14383.
- [13] Varadwaj, P. R., Varadwaj, A., & Jin, B. Y. (2014). *Phys. Chem. Chem. Phys.*, *16*(32), 17238-17252.
- [14] Azofra, L. M., Quesada-Moreno, M. M., Alkorta, I., Avilés-Moreno, J. R., López-González, J. J., & Elguero, J. (2014). *New J. Chem.*, *38*(2), 529-538.
- [15] Espinosa, E., Alkorta, I., Elguero, J., & Molins, E. (2002). *J. Chem. Phys.*, *117*(12), 5529-5542.
- [16] Bader, R. F. W., Slee, T. S., Cremer, D., & Kraka, E. (1983). *J. Am. Chem. Soc.*, *105*(15), 5061-5068.
- [17] Afonin, A. V., Pavlov, D. V., & Vashchenko, A. V. (2019). *J. Mol. Struct.*, *1176*, 73-85.
- [18] Colthup, N.B., Daly, L.H., & Wiberley, S.E. (1990). *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*. Academic Press, New York
- [19] Smith, B.C. (1996). *Infrared Spectral Interpretation*. CRC Press, Boca Raton, FL
- [20] Dollish, F.R., Fateley, W.G., & Bentley, F.F. (1997). *Characteristic Raman Frequencies on Organic Compounds*. John Wiley, New York

- [21] Lin-Vien, D., Colthup, N. B., Fateley, W. G., & Grasselli, J. G. (1991). *The handbook of infrared and Raman characteristic frequencies of organic molecules*. Academic Press, New York
- [22] Bellamy, L.J. (1975). *The Infrared Spectra of Complex Molecules*. Wiley, New York
- [23] Varsanyi, G. (1969). *Vibrational Spectra of Benzene Derivatives*. Academic Press, New York
- [24] Socrates, G. (2001). *Infrared and Raman Characteristic Group Wave Numbers – Tables and Charts*. Third ed., John Wiley and sons, New York
- [25] Socrates, G. (1980). *Infrared Characteristic Group Frequencies*. John Wiley & Sons, New York
- [26] Roeges, N.P.G. (1999). *A Guide to the Complete Interpretation of Infrared spectra of Organic Structure*. Wiley, New York
- [27] Wojtkowaik, B., & Chabanel, M. (1977). *Spectrochimie Moleculaire -Technique et documentation*. Paris
- [28] Baraistka, H., Labudzinska, A., & Terpinski, J. (1987). *Laser Raman Spectroscopy: Analytical Applications*. PWN-Polish Scientific Publishers/Ellis Harwood Limited Publishers
- [29] Andersson, M. P., & Uvdal, P. (2005). *J. Phys. Chem. A*, 109(12), 2937-2941.



Conclusion Générale

Conclusion Générale

La présente thèse, regroupe les résultats obtenus des études théoriques de l'interaction hôte-Invité entre le médicament anticancéreux Témazolomide (TMZ) et le Cucurbit[7]uril (TMZ@CB[7]) ainsi que du complexe de transfert de charge formé entre le médicament antibiotique Métronidazole (MNZ) et l'accepteur : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ). Les complexes étudiés ont une stœchiométrie 1 :1.

Dans le premier volet relatif aux complexes d'inclusion, l'interaction hôte-invité a été étudiée dans le vide et dans l'eau aux niveaux théoriques : DFT/B3LYP et DFT-D/ wB97X-D avec les ensembles de base 6-31G(d), 6-31+G(d) et 6-31+G(d,p).

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

- L'inspection des structures géométriques les plus stables des complexes d'inclusion obtenues à partir des ensembles de base moyens et étendus ont révélé une insertion profonde du cycle imidazole du TMZ dans la cavité hydrophobe CB[7], le groupe amide est lié à l'oxygène du portail par une interaction N-H...O, tandis qu'une partie seulement de la fraction tétrazine et le groupe méthyle débordent à l'extérieur de la cavité.
- L'analyse énergétique, montre une plus forte affinité d'interaction entre TMZ et CB[7] dans le vide où une déformation considérable de la molécule hôte a été observée.
- Les investigations des orbitales frontières HOMO et LUMO de TMZ libre et complexé ont montré qu'aucun changement significatif ne sera observé dans le spectre électronique de la molécule invitée suite à sa complexation dans le CB[7].
- A partir des descripteurs de la réactivité globale et de l'analyse du transfert de charge électrophile, nous avons déduit que la charge circule de l'hôte CB[7] agissant comme donneur d'électrons vers l'invitée TMZ pendant la formation du complexe.
- L'analyse des charges NBO met en évidence le transfert de charge entre la molécule hôte et invitée, lors duquel le Témazolomide joue le rôle d'accepteur d'électrons dans les complexes TMZ@CB[7]. Ceci est en parfait accord avec les résultats des descripteurs de réactivité globaux.

De plus, nous avons dérivé les principaux facteurs régissant la stabilité du complexe TMZ@CB[7] en utilisant les analyses NBO, QTAIM et NCI-RDG.

Conclusion Générale

- L'approche NBO montre des interactions d'hyper-conjugaison négatives dues à différents types de chevauchements orbitaux : $\pi \rightarrow \sigma^*$ et $n \rightarrow \sigma^*$ responsables de l'établissement de liaisons H.
- L'analyse QTAIM confirme la stabilisation via les liaisons H conventionnelles N-H...O et impropres C-H...O et présente l'avantage de leur traitement méticuleux. En fait, elle a montré certaines interactions non révélées par l'analyse NBO et a procédé à leur classification : toutes les C-H...O correspondent à des interactions faibles principalement de nature électrostatique, tandis que selon la base, N-H...O présente un caractère partiellement covalent avec une énergie moyenne. En complément, l'étude des énergies d'interaction E_{int} estimées à partir de l'équation d'Espinosa a révélé une excellente corrélation avec les paramètres géométriques $d_{\text{H...A}}$ et les paramètres topologiques ρ , respectivement.
- L'analyse NCI-RDG distingue les différents types d'interactions faibles dans le complexe TMZ@CB[7]. elle a démontré l'existence non seulement d'une interaction attractive de type liaison H mais aussi des interactions dispersives de Van der Waals ainsi que de forces de répulsion stérique.

Afin de cerner d'autant plus la problématique abordée, d'autres analyses spectrales sont aussi effectuées par RMN et UV-Visible.

- le calcul des déplacements chimique RMN ^1H nous a permis d'identifier les sites d'interaction les plus importants. Ce dernier a révélé que les protons H3'-Me et H1'-Am ainsi que le proton aromatique H6 de TMZ sont les plus affectés par la complexation dans TMZ@CB[7] comme prévu par les résultats expérimentaux.
- Enfin, l'étude comparative des données expérimentales et théoriques par UV-Visible à partir de calculs TD-DFT a prouvé que la fonctionnelle corrigée de la dispersion à longue distance wB97X-D, avec les ensembles de base étendus 6-31+G(d) et 6-31+G(d, p) a une excellente capacité de prédiction et de reproduction du spectre UV-Vis expérimental pour le complexe d'inclusion TMZ@CB[7].

La deuxième partie de nos investigations théoriques à un niveau DFT est consacré à l'étude de complexe de transfert de charge entre la molécule du Métronidazole en tant que donneur et la molécule DDQ en tant qu'accepteurs π . Le complexe MNZ \rightarrow DDQ a été étudié dans le vide et

Conclusion Générale

en solution dans le chloroforme aux niveaux théoriques : B3LYP et CAM-B3LYP avec les ensembles de base 6-311 G(d,p) et 6-311+G(d,p). Nous déduisons de cette étude ce qui suit :

- La structure tridimensionnelle optimale du complexe formé révèle que le groupe Nitro de MNZ est disposé face au noyau aromatique de DDQ de manière inclinée et que le groupe hydroxyle du donneur est proche du groupe cyano de l'accepteur. En plus, de grandes variations de plusieurs paramètres géométriques ont été révélées lors de la complexation, supportant l'interaction CT.
- Du point de vue énergétique, Les énergies de complexation et d'interaction concordent sur la déstabilisation relative des complexes suite à la solvatation.
- Les investigations des orbitales frontières ont montré la grande réactivité chimique des complexes MNZ → DDQ comparativement aux partenaires libres, ce qui est aussi confirmé par les faibles valeurs de dureté chimique et que le mécanisme de transfert de charge des complexes implique l'HOMO du donneur et LUMO de l'accepteur.
- L'analyse des charges Mulliken a mis en évidence l'importance du transfert de charge entre MNZ et DDQ dans le chloroforme et nous a permis d'en tirer les sites d'interaction intermoléculaire dans le complexe.
- À partir des analyses des orbitales moléculaires frontières, des descripteurs de réactivité globale et des charges atomiques de Mulliken, nous avons déduit que pendant la complexation, la charge circule du MNZ, agissant comme nucléophile, vers le DDQ, agissant comme électrophile.
- le potentiel électrostatique moléculaire a montré que le cycle aromatique du DDQ est le site électrophile le plus réactif, tandis que l'azote du cycle imidazole et le groupe Nitro sont les sites nucléophiles les plus réactifs. Simultanément, un potentiel électrostatique positif et négatif sur l'atome d'hydrogène de l'hydroxyle de MNZ et sur l'atome d'azote du groupe cyano de DDQ sont observés, respectivement. Ces résultats sont confirmés par les fonctions de Fukui et justifient clairement la disposition adoptée par chaque molécule dans le complexe formé ainsi que l'établissement de la liaison hydrogène stabilisante.

Aussi, les interactions intermoléculaires ont été étudiées par les méthodes QTAIM, NCI et IGM.

Conclusion Générale

- L'approche QTAIM a montré la stabilisation via la liaison hydrogène conventionnelle O–H \cdots N et les interactions Van der Waals C–C \cdots O connues sous le nom de liaisons carbone et démontre que ces interactions sont de nature électrostatique.
- L'analyse NCI-RDG distingue différentes régions d'interactions faibles dans le complexe MNZ \rightarrow DDQ ; elle a prouvé l'existence de l'interaction attractive des liaisons H, des liaisons dispersives de Van der Waals ainsi que des forces de répulsion stérique. Des inférences similaires ont été déduites dans le cadre de l'analyse IGM.

Enfin, la caractérisation spectrale réalisée par spectroscopie UV-Vis et IR nous a permis de comparer nos résultats théoriques obtenus avec les résultats expérimentaux.

- L'étude théorique des transitions électroniques avec UV-Visible dans le solvant a permis de fournir des informations sur les transitions existantes dans le complexe. Les résultats des calculs TD-DFT ont révélé que les transitions responsables de la bande d'absorption la plus élevée obtenues au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) représentent une transition de type CT, impliquant à la fois les orbitales des deux molécules donneur et accepteur, tandis que celles obtenues au niveau CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) correspondent à une transition interne.

Il a également été prouvé qu'un bon accord avec les résultats expérimentaux est obtenu à partir de la fonctionnelle hybride avec la fonction diffuse (B3LYP/6-311+G(d,p)).

- Les fréquences vibrationnelles calculées ont confirmé l'existence d'un transfert de charge et d'une liaison hydrogène dans le complexe MNZ \rightarrow DDQ à partir des effets bathochromiques et hyperchromiques notables de la vibration d'élongation OH et à l'opposé, l'effet hypsochrome constaté pour la vibration du groupement CN.

L'adéquation et la fiabilité de la méthode B3LYP/6-311+G(d,p) sont également confirmées par la concordance des fréquences infrarouges mises à l'échelle avec les données expérimentales.

En conclusion, les résultats obtenus à partir de ces études théoriques reflètent le rôle complémentaire et la concordance de la chimie théorique avec celle expérimentale. Ils divulguent l'importance du recours à la modélisation moléculaire, pour guider les travaux expérimentaux par des prédictions théoriques entre autre, sur la possibilité ou non d'existence d'un phénomène tel que la complexation entre hôte et invité ou d'association entre donneur et accepteur. Ainsi, la perte de temps et d'argent sur des essais non fructueux sera épargnée.



Perspectives

Perspectives

Comme perspective, nous envisageons de continuer le travail en explorant :

1. L'inclusion de la même molécule invitée Témazolomide dans une autre molécule hôte comme β -CD et faire une étude comparative entre les deux complexes d'inclusion.
2. L'étude du complexe de transfert de charge formé entre le Métronidazole en tant donneur avec d'autres accepteurs π comme l'acide picrique (PA).



Annexe

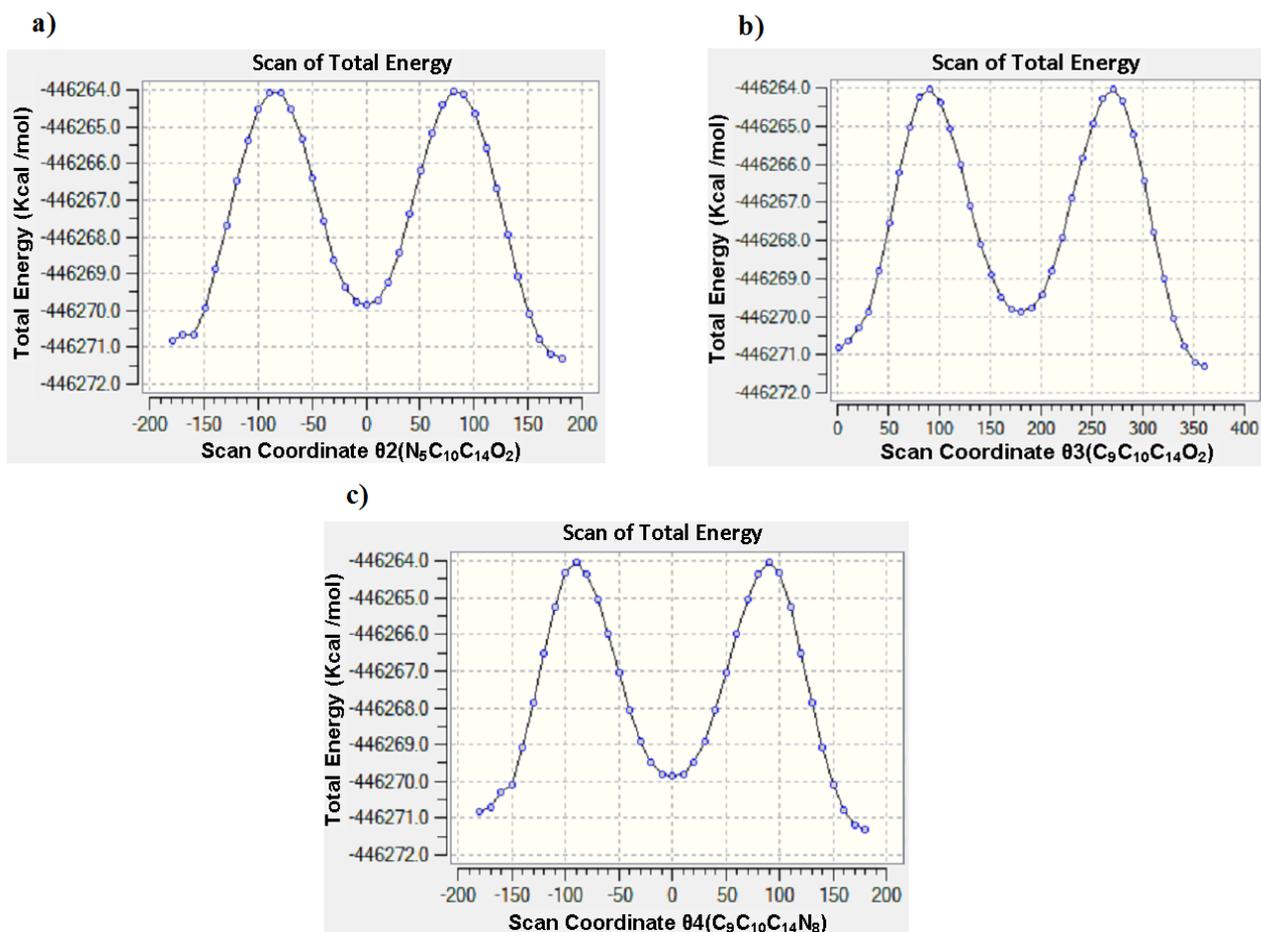


Figure A.1 : Variation de l'énergie potentielle en fonction des angles dièdres : **a)** θ_2 ($N_5C_{10}C_{14}O_2$); **b)** θ_3 ($C_9C_{10}C_{14}O_2$); **c)** θ_4 ($C_9C_{10}C_{14}N_8$) calculé par la méthode B3LYP/6-31G(d).

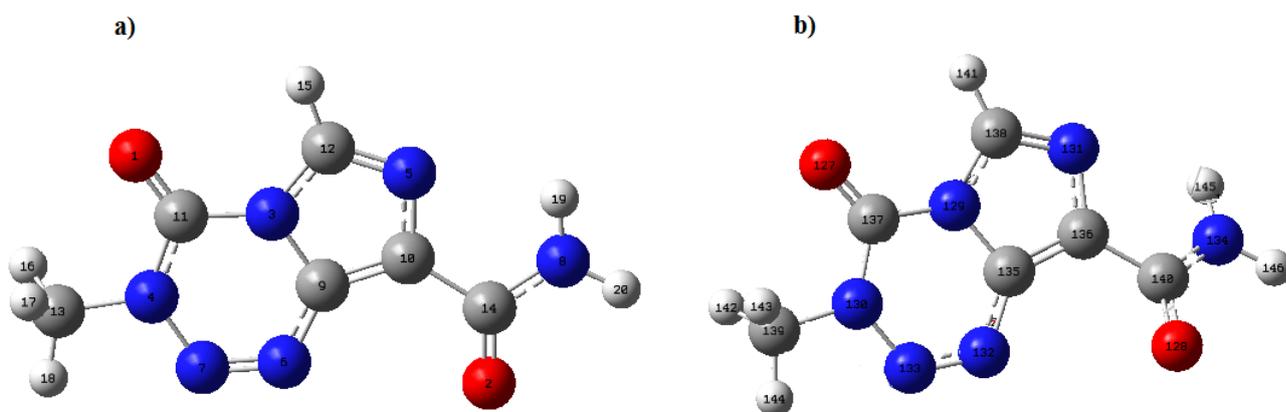


Figure A.2 : Numérotation atomique adoptée dans la simulation : **a)** TMZ libre, **b)** TMZ dans CB[7].

Tableau S1 : Energies de stabilisation $E^{(2)}$ en (kcal/mol) pour les interactions donneur-accepteur des complexes TMZ@CB[7] calculées par la méthode wB97X-D/6-31+G(d) // 6-31+G(d,p) dans l'eau.

CB[7] Donneur NBO	TMZ accepteur NBO	$E^{(2)}$ kcal/mol wB97X-D/6-31+G(d) //6-31+G(d,p)
BD (2) C ₇ - O ₉	BD*(1) C ₁₃₉ - H ₁₄₃	0.06 // 0.07
BD (2) C ₇ - O ₉	BD*(1) C ₁₃₉ - H ₁₄₄	0.46 // 0.56
BD (2) O ₁₃ - C ₃₆	BD*(1) C ₁₃₈ - H ₁₄₁	0.15 // 0.13
BD(2) O ₁₄ - C ₄₇	BD*(1) C ₁₃₈ - H ₁₄₁	1.59 // 1.66
BD (1) O ₁₆ - C ₅₈	BD*(2) N ₁₃₁ - C ₁₃₈	0.07 // 0.07
BD (2) O ₁₆ - C ₅₈	BD*(1) C ₁₃₈ - H ₁₄₁	0.07 // 0.07
BD(2) O ₁₇ - C ₈₀	BD*(1) C ₁₃₉ - H ₁₄₂	0.05 // 0.06
BD(2) O ₁₇ - C ₈₀	BD*(1) C ₁₃₉ - H ₁₄₄	1.61 // 1.49
BD (1) N ₄₃ - C ₄₄	BD*(1) N ₁₃₄ - H ₁₄₅	0.11 // 0.11
BD (1) C ₄₄ - N ₄₅	BD*(1) N ₁₃₄ - H ₁₄₅	0.13 // 0.14
BD (1) C ₄₄ - O ₄₉	BD*(1) N ₁₃₄ - H ₁₄₅	0.42 // 0.42
BD(2) C ₄₄ - O ₄₉	BD*(1) N ₁₃₄ - H ₁₄₅	6.79 // 6.70
BD (1) N ₄₆ - C ₄₇	BD*(1) C ₁₃₈ - H ₁₄₁	0.15 // 0.16
BD (1) C ₄₇ - N ₄₈	BD*(1) C ₁₃₈ - H ₁₄₁	0.16 // 0.17
BD (1) N ₇₉ - C ₈₀	BD*(1) C ₁₃₉ - H ₁₄₄	0.06 // 0.06
LP(1) O ₉	BD*(1) C ₁₃₉ - H ₁₄₄	0.84 // 0.98
LP(1) O ₁₇	BD*(1) C ₁₃₉ - H ₁₄₄	2.33 // 2.12
LP(1) O ₄₉	BD*(1) N ₁₃₄ - H ₁₄₅	7.38 // 7.36
TMZ Donneur NBO	CB [7] Accepteur NBO	
BD (1) N ₁₃₄ - H ₁₄₅	BD*(2) C ₄₄ - O ₄₉	0.49 // 0.48
BD (1) C ₁₃₈ - H ₁₄₁	BD*(2) O ₁₄ - C ₄₇	0.17 // 0.18
BD (1) C ₁₃₉ - H ₁₄₄	BD*(2) C ₇ - O ₉	0.10 // 0.11
BD (1) C ₁₃₉ - H ₁₄₄	BD*(2) O ₁₇ - C ₈₀	0.20 // 0.19
LP(1) N ₁₃₁	BD*(2) C ₄₄ - O ₄₉	0.64 // 0.66



Temozolomide binding to Cucurbit[7]uril: QTAIM, NCI-RDG and NBO analyses

Khawla Yahiaoui^{1,2} · Lynda Seridi^{1,2} · Karima Mansouri^{1,2}

Received: 1 June 2020 / Accepted: 11 September 2020 / Published online: 23 September 2020
© Springer Nature B.V. 2020

Abstract

The inclusion behavior of antineoplastic Temozolomide (TMZ) in the cavitand host Cucurbit[7]uril (CB[7]), with 1:1 stoichiometry, was investigated in this research work. Structural and electronic studies were conducted in vacuum and water. We used the DFT/B3LYP and the dispersion corrected DFT-D/wB97X-D functionals with 6-31G(d), 6-31+G(d) and 6-31+G(d,p) basis sets. All methods agree on the 3D optimum structure, in which a total inclusion of TMZ in CB[7] cavity is observed. A destabilizing effect of solvation was highlighted and confirmed from Frontier Molecular Orbital and global reactivity descriptors analyses. Furthermore, The nature and strength of intermolecular interactions were studied using Natural Bond Orbital (NBO) and Quantum Theory of Atoms In Molecule (QTAIM) analyses. Both models corroborate on the overall conclusion revealing that the conventional N–H···O and improper C–H···O H-bonds are mainly the driving forces stabilizing TMZ@CB[7] complex. Also, in the framework of the topological QTAIM analysis, we classified these closed shell interactions and distinguished two kinds of H-bonds: with electrostatic character or partially covalent in nature. The analysis of Espinosa energies unveils a good correlation with the intermolecular bond distance and electron density. Moreover, The Non-Covalent Interactions Reduced Density Gradient (NCI-RDG) method was used to reveal and distinguish between weak interaction regions; in fact it segregates attractive (H-bonding), dispersive (VdW) and repulsive interactions. Finally, from ¹H NMR and TD-DFT computations, we identified, the interaction sites and the electronic transitions responsible of UV–Vis absorption bands, respectively. The best reproduction of experimental spectra is achieved with the dispersion corrected wB97X-D and extended basis sets.

Keywords Temozolomide · Cucurbit[7]uril · TD-DFT · NBO · QTAIM · NCI-RDG

Introduction

DNA alkylating agents have historically played an important role in systemic chemotherapy for cancer [1]. In recent years, Temozolomide (Fig. 1a) with the IUPAC name 3,4-dihydro-3-methyl-4-oxoimidazo[5,1-d][1–3,5]tetra-zine-8-carboxamide and general formula C₆H₆N₆O₂ has

particularly attracted a great attention. It's an orally administered alkylating agent of imidazotetrazine derivatives which has shown an antitumor activity [2, 3]. It also represents one of the principle chemotherapeutic agents used largely in the treatment of primary brain tumors including anaplastic astrocytoma and Glioblastoma Multiforme (GBM), which are grave types of brain cancers [4–6]. Chemically, TMZ is an analogue of the first-generation alkylating agent dacarbazine and is the 3-methyl derivative of the anticancer drug mitozolomide [7]. This prodrug of 5-(3-methyltriazene-1-yl)imidazole-4-carboxamide (MTIC) presents the advantage of not requiring metabolic activation to this unstable species; it's also soluble and stable under acidic conditions and has good pharmacodynamics [8]. Its lipophilic nature allows easy crossing of the blood–brain barrier [9], then TMZ is chemically degraded to form the unstable MTIC. This short lived active agent is subsequently hydrolyzed to 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC) and methyl diazonium ion

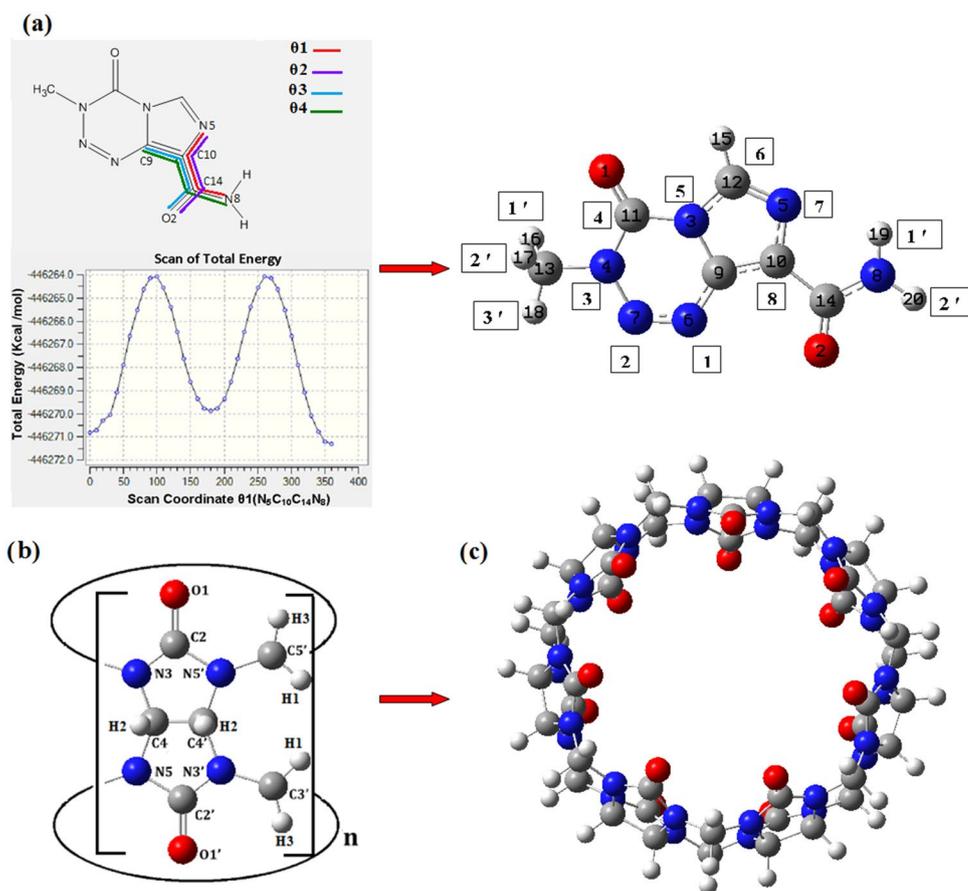
Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s10847-020-01027-5>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Lynda Seridi
lyn_seridi@yahoo.fr; seridi.lynda@univ-guelma.dz

¹ Laboratoire de Physique de Guelma (LPG), Université 8 Mai 1945 Guelma, BP 401, 24000 Guelma, Algeria

² Département de Génie des Procédés, Faculté des Sciences et de la Technologie, Université 8 Mai 1945 Guelma, BP 401, 24000 Guelma, Algeria

Fig. 1 Molecular structure of Guest and Host: **a** Temozolomide obtained from Potential Energy Scan of dihedral angle θ_1 ($N_5C_{10}C_{14}N_8$); **b** glycoluril unit; **c** optimized CB[7] at B3LYP/6-31G(d). The labeling of the atoms is the one adopted in the simulation while the numbers in squares correspond to 1H NMR specific numbering



(diazomethane) [10]. Therefore, the cytotoxicity of TMZ is largely assigned to the methylation of DNA which is relying in the reactive methyl diazonium cation formation [11].

Unfortunately, the main problem encountered with TMZ as a drug is its instability in neutral and basic conditions, so it may be degraded in blood stream to MTIC which poorly penetrates the blood–brain barrier and has a low cell uptake. In order to overcome this drawback, the use of drug delivery vehicles is a promising approach. It might lead to improvement of the half-life of TMZ under physiological conditions, allowing the access of the GBM site, prior to degradation.

Cucurbit[n]urils (CB[n], $n = 5–8, 10$) are a family of barrel shaped macrocycles consisting of several glycoluril [$C_4H_2N_4O_2$] units (Fig. 1b), connected with methylene groups. They possess an hydrophobic cavity accessible through two identical carbonyl portals providing hydrophilic exterior [12–15]. These particular characteristics make CB[n]s suitable hosts for a range of neutral and cationic guests and allow the formation of stable complexes through non-covalent interactions such as hydrogen bonding, hydrophobic effects, ion–dipole and dipole–dipole interactions [16]. In addition, according to their multiple molecular features such as high binding affinities, different cavity volumes, solubility in different solvents and inclusion of

different guests [17], these supramolecular containers have been employed in various applications such as organic synthesis, molecular recognition, nanoscience, catalysis and separation technology [18–21]. Furthermore, extensive literature survey has revealed efficacy of CB[n] hosts as drug delivery vehicles [22, 23] leading to the improvement of the physicochemical and biological properties of a wide variety of drugs such as: increase of water solubility, enhance of photo stability and chemical stability as well as biouptake [24–27].

Among CB[n] homologues, the CB[7] host is generally the most widely used according to its water solubility, appropriate cavity size and its remarkable capacity to form host–guest complexes [28]. In addition, CB[7] has low toxicity [29], high chemical and thermal stability [30].

In fact, Appel et al. [31] have recently synthesized the inclusion complex of TMZ into CB[7] cavity and investigated the capacity of the formed complex to decrease the rate of drug degradation and to enhance its activity against primary GBM cell lines. The encapsulation of the drug has indicated a stabilizing effect of TMZ because its half-life increased from 3 to 5 h, consequently, its activity on the GBM cells undergoes a fourfold increase [31]. Moreover, they used Isothermal Titration Calorimetry (ITC) technique

to characterize the solution binding thermodynamics of TMZ to the titled nano-container. The obtained results indicate the formation of an inclusion complex with 1:1 stoichiometry and a high equilibrium binding constant. The binding of TMZ to CB[7] in aqueous solution was also demonstrated by ^1H NMR spectrometry and UV–Vis spectroscopy, but we noticed that the structural description of the formed complex was modestly covered and the obtained results are insufficient for describing the nature of intermolecular interactions.

As far as we know, no theoretical studies have been published on the encapsulation of TMZ in CB[7] host. Thus, we undertake the present research work to complete the reported experimental results and to achieve a thorough understanding of the complexation phenomenon. Mainly, we aim to provide more perceptions on the structural features of TMZ@CB[7] complex and to assess some electronic properties using DFT and DFT-D methods with progressively extended basis sets. Also, we focused on highlighting and exploring meticulously the main interactions responsible of complex stability using NBO, QTAIM and NCI-RDG analyses. Particularly, the second approach provides the nature and classification of the driving forces in the complex. While, The NCI-RDG approach serves as an effective quantum tool for distinction and visualization of weak interactions: stabilized (H-bonding), delocalized weak (Van der Waals) and destabilized (Steric repulsion) [32]. The obtained results were compared to assess the concordance of all approaches. Furthermore, using ^1H NMR chemical shifts and UV–Vis spectrum of TMZ@CB[7] complex, we conducted a systematic comparison with relevant experimental results. The aim required is to strengthen our computational findings and to make conclusion on the method and basis set giving the most reliable results for our complex.

Computational details

To obtain the optimum structure of the guest TMZ, we proceed to a conformational search using a potential energy scan as a function of different dihedral angles: $\theta_1(\text{N}_5\text{C}_{10}\text{C}_{14}\text{N}_8)$, $\theta_2(\text{N}_5\text{C}_{10}\text{C}_{14}\text{O}_2)$, $\theta_3(\text{C}_9\text{C}_{10}\text{C}_{14}\text{O}_2)$ and $\theta_4(\text{C}_9\text{C}_{10}\text{C}_{14}\text{N}_8)$, varying from 0° to 360° by steps of 10° . Each conformer was fully optimized using the hybrid exchange–correlation functional B3LYP/6-31G(d) [33, 34] and the most stable structure was identified by the most negative value of energy (Fig. 1a). The fully optimized molecular structure of the host CB[7] calculated at the same level of theory is shown in Fig. 1c.

The inclusion complex was generated by docking TMZ into the CB[7] cavity according to the method outlined in our works [35–37]. We followed the same steps but the particularity here, is that contrarily to the usual practice previously adopted, we simulated the docking process in a

unique orientation because CB[7] is a pumpkin-like molecular container, characterized by a highly symmetric structure. The carbonyl portal rims have identical inner diameter (5.4 \AA). So whatever the moiety of TMZ (carboxamide or tetrazinone) oriented towards the host during the docking process, at the end the generated structures would be identical: we will have at $-z$ for the first one, the same structure as at $+z$ for the second and inversely. Subsequently, the obtained optimum geometry of TMZ@CB[7] complex was subject to frequency calculations to ensure that no Eigenvalue of the hessian matrix is negative. It was then selected for further investigations using the long range dispersion corrected functional wB97X-D [38], with the medium basis set 6-31G(d) and the extended 6-31+G(d) and 6-31+G(d,p) basis sets. The effect of water solvation on complex formation was investigated implicitly at IEFPCM model [39]. In both media, we analyzed the charge transfer in the formed complex from Frontier Molecular Orbitals (FMO) and global reactivity descriptors results. Moreover, we computed ^1H NMR chemical shifts according to the Gauge-Including-Atomic Orbital (GIAO) method [40] and UV–Vis spectrum of TMZ@CB[7] complex using the Time-Dependent Density Functional Theory (TD-DFT) approach [41]. The results obtained from DFT and DFT-D methods at different basis sets were eventually compared and conclusions were made. We noticed that all above calculations were performed using Gaussian 09 program package [42] with the graphical interface Gauss View [43].

Finally, to gain further insights about the nature of intermolecular interactions involved in these complexes, we used the Natural Bond Orbital Analysis [44] and the Quantum Theory of Atoms In Molecules approach [45, 46] in which topological parameters were computed with AIM-All program [47]. In addition, the 3D spatial visualization of non covalent interaction isosurfaces was performed and discussed from NCI-RDG analysis [48] using Multiwfn program [49] and the Visual Molecular Dynamics software [50].

Results and discussion

Conformational search and energetic analysis

Figure 1a represents the profile of the Potential Energy Scan for the dihedral angle $\theta_1(\text{N}_5\text{C}_{10}\text{C}_{14}\text{N}_8)$ from which we deduced the overall minimum of TMZ at B3LYP/6-31G(d) level. The most stable conformer is located at 360° and is characterized by the lowest energy value comparatively to other conformers identified from the remaining potential energy scans (Fig. S1 in Supplementary Material). In order to create the inclusion complex with CB [7], this conformer was used as a starting structure in the docking process.

To evaluate the stability of the obtained complex, we calculated some energetic terms: Complexation, interaction and deformation energies using the following Eqs. (1–3):

$$E_{\text{complexation}} = E_{\text{complex}} - (E_{\text{CB}[7]} + E_{\text{TMZ}}) \quad (1)$$

where E_{complex} , $E_{\text{CB}[7]}$ and E_{TMZ} represent respectively the total energy of the complex, the free optimized CB[7] and the free optimized TMZ energy. The complexation energy corresponds to the energy change accompanying the inclusion of TMZ in CB[7].

$$E_{\text{interaction}} = E_{\text{complex}} - (E_{\text{CB}[7]}^{\text{SP}} + E_{\text{TMZ}}^{\text{SP}}) \quad (2)$$

where $E_{\text{CB}[7]}^{\text{SP}}$ and $E_{\text{TMZ}}^{\text{SP}}$ correspond, respectively to the single point energy of CB[7] and TMZ in the optimized complex. The interaction energy is the quantification of the interaction between TMZ and CB[7].

$$E_{\text{deformation}}(\text{component}) = E_{\text{component}}^{\text{SP}} - E_{\text{component}} \quad (3)$$

where $E_{\text{component}}^{\text{SP}}$ is the single point energy of the component (host or guest) in the optimized complex and $E_{\text{component}}$ is the energy when it's optimized in free form. It can be defined as perturbation energy and corresponds to the energy required to transform the isolated partners from their minimum energy geometries to the geometry acquired in the complex.

The results obtained for the most stable structures of TMZ@CB[7] complexes in vacuum and water from DFT and DFT-D methods are reported in Table 1. We noticed that complexation and interaction energies are negatives in both phases, which clearly demonstrates that the inclusion of TMZ in CB[7] is thermodynamically favorable. The complexation energy evaluated in vacuum with B3LYP

and wB97X-D methods at 6-31G(d) basis set are – 14.96 and – 43.10 kcal/mol, respectively. When the complex takes place in aqueous solution, a significant increase evaluated to 9.97 kcal/mol for B3LYP method and 16.57 kcal/mol for wB97X-D is observed. This relative destabilization could be attributed to the weakness of the interaction between host and guest molecules induced by the solvation phenomenon. In fact, the interaction energies follow the same trend, revealing a greater binding between the partners in vacuum and consequently the better stability of TMZ@CB[7] complex in gaz phase is confirmed. Moreover, it's worth noting that compared to conventional exchange–correlation B3LYP functional, the long range corrected functional wB97X-D gave the most negative values of complexation and interaction energies which is attributed to the consideration of the dispersion effects in describing the mutual interactions involved in the molecular system.

To test our results at higher DFT-D level, we choose to extend the basis set, first by introducing s and p diffuse functions on non H atoms and second by also adding p polarization functions on H atoms. So, the lowest energy conformers of TMZ@CB[7] complex, were fully optimized using the wB97X-D functional, with the extended 6-31 + G(d) and 6-31 + G(d,p) basis sets. Similarly to the previously analyzed data, the same trend is obtained for both complexation and interaction energies whose values are most negative in vacuum. However, we noticed that whatever the basis set level, all energetic values, obtained using wB97X-D method have the same magnitude order, then, it can be concluded that the quality of the results is more sensitive to the type of functional since compared to the conventional B3LYP method, wB97X-D functional predicts more stable geometric structures for the titled complex.

Furthermore, we reported in Table 1 the results of deformation energies for both partners of the complex. As can be seen, the corresponding values are most important in vacuum than in water. In fact, the guest TMZ requires more energy to adapt its conformation inside the CB[7] cavity whose deformation energy withstands the fact that the flexibility of the host molecule can be one of the structural requirements upon inclusion complexes formation.

In Tables S1 and S2 (Supplementary Material), we summarized the geometrical parameters (bond distances, bond and dihedral angles) of TMZ molecule that have undergone a significant variation upon complexation with CB[7] in both media. A careful analysis allows confirming that the geometrical structure of TMZ is significantly altered after complexation, particularly in vacuum where a great variation in dihedral angles is highlighted. This is interpreted as a deformation of Temozolomide molecule in order to adopt a specific conformation leading to the formation of the most stable complex.

Table 1 Energetic terms of TMZ@CB[7] complex in vacuum and water calculated from DFT and DFT-D methods

Energetic terms	B3LYP	wB97X-D
	6-31G(d)	6-31G(d)//6-31 + G(d)//6-31 + G(d,p)
In vacuum		
$E_{\text{complexation}}$	– 14.96	– 43.10//– 41.78//– 41.64
$E_{\text{interaction}}$	– 21.21	– 52.36//– 50.19//– 50.14
$E_{\text{deformation}}(\text{CB}[7])$	3.22	4.81//4.15//4.19
$E_{\text{deformation}}(\text{TMZ})$	3.03	4.45//4.26//4.31
In water		
$E_{\text{complexation}}$	– 4.99	– 26.53//– 24.11//– 24.38
$E_{\text{interaction}}$	– 7.26	– 31.94//– 28.16//– 28.34
$E_{\text{deformation}}(\text{CB}[7])$	1.87	3.79//3.58//3.44
$E_{\text{deformation}}(\text{TMZ})$	0.40	1.63//0.47//0.51

All energetic values are in kcal/mol

Moreover, we illustrated in Fig. 2 the geometrical structures of most stable complexes TMZ@CB[7] obtained from B3LYP/6-31G(d), wB97X-D/6-31G(d), 6-31 + G(d) and 6-31 + G(d,p) computations in both media. We noticed for all methods that the imidazol ring of TMZ is deeply embedded in the hydrophobic cavity of CB[7] with the amide group located at one carbonyl-fringed portal. However, the tetrazinone moiety is slightly expelled from the cavity with methyl group located near the opposite portal rim. Also, we observed in vacuum, the existence of an intermolecular hydrogen bond (H-bond) between the carbonylic oxygen O49 of CB[7] and hydrogen H145 of amide group of TMZ which has a crucial role in stabilization of the complexes. The distance $H\cdots O$ is evaluated to 2.05, 2.07, 2.07 Å and the $N134-H145\cdots O49$ angle corresponds to 165.1°, 161.5°, 160.7° for wB97X-D/6-31G(d), 6-31 + G(d) and 6-31 + G(d,p) respectively, while in the case of B3LYP/6-31G(d) no hydrogen bonding is reported. In water, the general description of the geometrical structures of the complex is similar to that in vacuum. However, $H\cdots O$ distance and $N134-H145\cdots O49$ angle are evaluated to 2.00, 1.90, 1.90 Å and 157.3°, 157.5°, 157.9° respectively for B3LYP/6-31G(d), wB97X-D/6-31 + G(d) and wB97X-D/6-31 + G(d,p). Only wB97X-D/6-31G(d) method did not exhibit the presence of this interaction.

Charge transfer and electronic properties

The Frontier Molecular Orbitals (FMO) are characteristic for molecular systems because they determine how molecules interact with each other. In fact, Highest Occupied Molecular Orbital (HOMO) represents the ability to donate an electron, its energy is associated with the ionization potential (I); while the Lowest Unoccupied Molecular Orbital (LUMO) represents the ability to accept an electron and its energy is used to estimate the electron affinity (A). The energy gap $\Delta E_{HOMO-LUMO}$ is consequently an important stability factor and chemicals with larger values tend to have higher stability [51]. The corresponding results obtained from B3LYP and wB97X-D methods in vacuum and in water are summarized in Table 2. For all complexes, we noticed that the energetic gap between FMO is comparable to that of free guest TMZ suggesting that no significant change will be observed in the electronic spectrum upon its complexation in CB[7]. As well, in almost cases, the most important values of $\Delta E_{HOMO-LUMO}$ are obtained in vacuum which represents a second confirmation of the better stability of the complex as deduced previously by complexation and interaction energies.

Moreover, we calculated several global reactivity descriptors such as electronic chemical potential (μ),

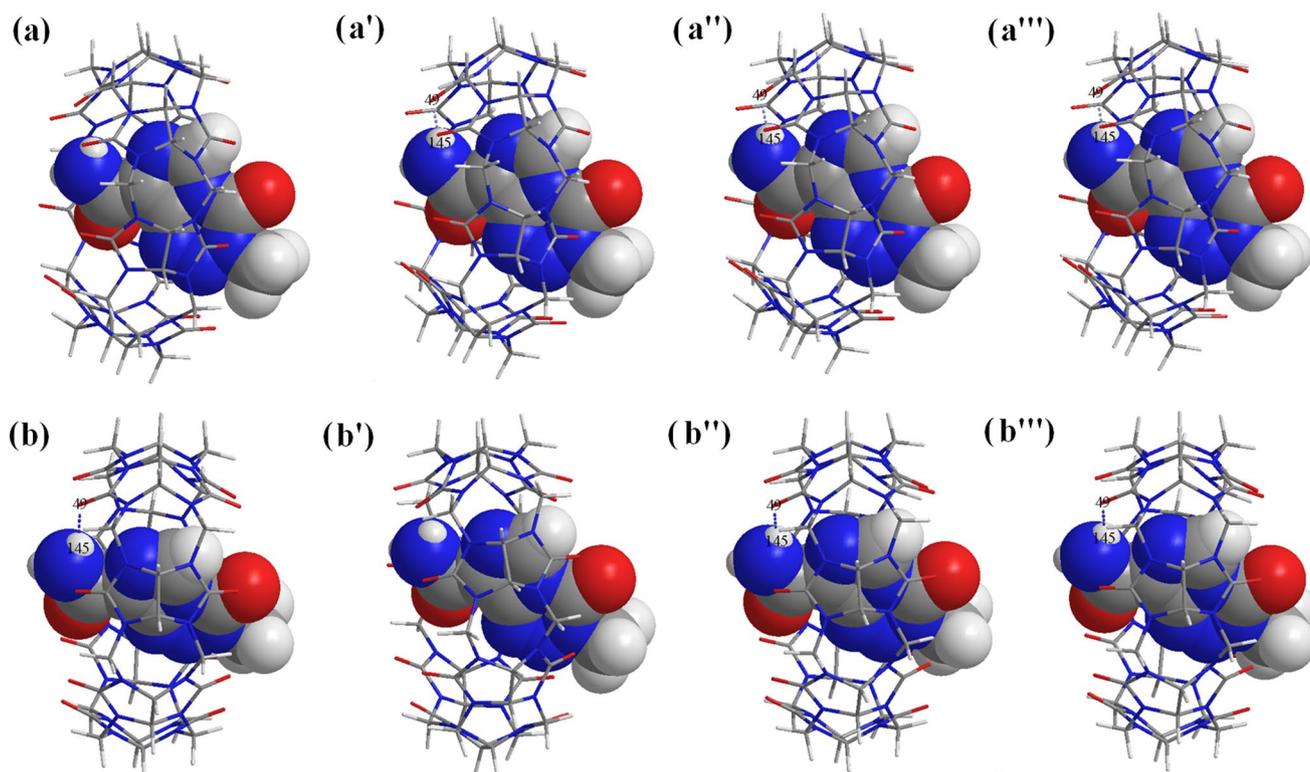


Fig. 2 Geometrical structures of most stable complexes TMZ@CB[7] obtained from: **a, b** B3LYP/6-31G(d); **a', b'** wB97X-D/6-31G(d); **a'', b''** wB97X-D/6-31 + G(d) and **a''', b'''** wB97X-D/6-31 + G(d,p) in vacuum and water, respectively

Table 2 Frontier molecular orbitals and electronic parameters of TMZ, CB[7] and TMZ@CB[7] complexes in vacuum and in water

	B3LYP/6-31G(d)			wB97X-D/6-31G(d)//6-31+G(d)//6-31+G(d,p)		
	TMZ	CB[7]	TMZ@CB[7]	TMZ	CB[7]	TMZ@CB[7]
In vacuum						
E_{HOMO} (eV) ^a	- 6.86	- 6.51	- 5.20	- 8.87// - 9.14// - 9.14	- 8.63// - 8.90// - 8.90	- 7.08// - 7.34// - 7.34
E_{LUMO} (eV) ^b	- 2.41	0.72	- 0.80	- 0.51// - 0.84// - 0.85	2.81//0.85//0.83	1.18//0.75//0.73
$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV)	- 4.45	- 7.23	- 4.40	- 8.36// - 8.30// - 8.29	- 11.44// - 9.75// - 9.73	- 8.26// - 8.09// - 8.07
Dipole (D) ^c	3.33	0.01	3.87	3.39//3.51//3.52	0.02//0.01//0.01	4.02//4.00//4.02
μ (eV) ^d	- 4.64	- 2.90	- 3.00	- 4.69// - 4.99// - 5.00	- 2.91// - 4.03// - 4.03	- 2.95// - 3.30// - 3.30
η (eV) ^e	2.23	3.62	2.20	4.18//4.15//4.14	5.72//4.88//4.87	4.13//4.05//4.04
ω (eV) ^f	4.83	1.16	2.05	2.63//3.00//3.02	0.74//1.66//1.67	1.05//1.34//1.35
In water						
E_{HOMO} (eV) ^a	- 6.82	- 6.71	- 6.55	- 8.81// - 9.06// - 9.06	- 8.86// - 9.14// - 9.13	- 8.31// - 8.68// - 8.69
E_{LUMO} (eV) ^b	- 2.44	0.64	- 2.17	- 0.55// - 0.87// - 0.88	2.70//1.30//1.29	- 0.09// - 0.51// - 0.52
$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV)	- 4.38	- 7.35	- 4.38	- 8.26// - 8.19// - 8.18	- 11.56// - 10.44// - 10.42	- 8.22// - 8.17// - 8.17
Dipole (D) ^c	4.64	0.03	5.24	4.69//5.03//5.05	0.06//0.02//0.02	6.06//6.36//6.33
μ (eV) ^d	- 4.63	- 3.04	- 4.36	- 4.68// - 4.97// - 4.97	- 3.08// - 3.92// - 3.92	- 4.20// - 4.60// - 4.61
η (eV) ^e	2.19	3.68	2.19	4.13//4.10//4.09	5.78//5.22//5.21	4.11//4.09//4.08
ω (eV) ^f	4.89	1.26	4.34	2.65//3.01//3.02	0.82//1.47//1.47	2.15//2.59//2.60

^aEnergy of the Highest Occupied Molecular Orbital^bEnergy of the Lowest Unoccupied Molecular Orbital^cDipole moment in Debye^dElectronic chemical potential^eChemical hardness^fGlobal electrophilicity index

chemical hardness (η) and global electrophilicity index (ω) according to the following equations [52–54]:

$$\mu = \frac{1}{2}(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) \quad (4)$$

$$\eta = -\frac{1}{2}(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}) \quad (5)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (6)$$

The electronic chemical potential is related to the charge transfer from a system of higher chemical potential to a system of lower chemical potential [52]. The resistance of a molecular system to electron transfer is known as the chemical hardness. Thus, we talk about a measure of chemical reactivity. In fact, as reported by Zhou and Parr [55], chemical hardness determines the stability of the molecule. In order to quantify the overall molecular electrophilic potency, a new descriptor has been introduced by Parr et al. [54]. It's the electrophilicity index (ω), which is a positive definite quantity and great values are characteristics of most electrophilic systems.

The results of the global reactivity indices obtained in vacuum and in water from DFT and DFT-D methods are reported in Table 2. We noticed that electronic chemical potential values of TMZ@CB[7] complex are negative which suggests the spontaneity of encapsulation phenomenon [17]. In addition, μ values of free CB[7] are greater than those of free TMZ which means that the charge transfer upon complex formation is directed from the host molecule towards the guest TMZ. Indeed, the low value of chemical potential and high value of electrophilicity index for TMZ is in favor of its electrophilic behavior. Similarly, the high value of chemical potential and low value of electrophilicity index for CB[7] is in favor of its nucleophilic behavior. Moreover, to verify the direction of the charge transfer, we also computed another quantity known as Electrophilic Charge Transfer (ECT) [56]. It corresponds to the difference between ΔN_{max} values of interacting molecules. In fact, if we consider two molecules 1 and 2 approaching to each other (i) if $\text{ECT} > 0$, charge flows from 2 to 1 which implies that 1 acts as an acceptor and 2 as a donor (ii) if $\text{ECT} < 0$, we are witnessing the opposite phenomenon in which 1 is donor and 2 is the acceptor. ECT is calculated according to Eq. (7):

$$ECT = (\Delta N_{\max})_1 - (\Delta N_{\max})_2 \quad (7)$$

where $(\Delta N_{\max})_1 = -(\mu/\eta)_1$ and $(\Delta N_{\max})_2 = -(\mu/\eta)_2$.

The results of ECT obtained in vacuum are: 1.2796 for B3LYP/6-31G(d) and 0.6133, 0.3766, 0.3802 for wB97X-D at 6-31G(d), 6-31 + G(d) and 6-31 + G(d,p), respectively. While in water, ECT is evaluated to 1.2881 for B3LYP and 0.6003, 0.4612, 0.4628 for wB97X-D. The positive values of ECT indicate that in our complex the charge flows from the host CB[7] to the guest TMZ which is a confirmation of the charge transfer direction predicted above from the results of the electronic chemical potential. Consequently, we deduce that TMZ acts as an electron acceptor while CB[7] as electron donor.

Moreover, we noticed that the most important values of chemical hardness of complexes are obtained in vacuum which reflects their better stability. For global electrophilicity index, it is clear that the solvated inclusion complexes present higher values of ω . This result confirms the most electrophilic character of TMZ@CB[7] in water. Finally, the inclusion complex showed high dipole moment values relative to the isolated guest and host molecules which is an indication of an increase in polarity after complexation. Thus, we concluded that there exist a strong correlation between the dipole moment values and the complexation behavior of the molecules.

On the other hand, it has been suggested by Liu and Guo [57] that charge transfer interactions has an important role in complex stabilization. So, we summarized in Table S3 (Supplementary Material), NBO Charges of TMZ atoms in free and complexed forms in both media, because they present the advantage of not being basis set dependant and are quite robust when it comes to increase the basis set. According to these results, we noticed that the positive charges are located on carbon atoms, while the negative ones are concentrated on oxygen and nitrogen atoms. A clear variation is noticed upon complexation: In fact the values in vacuum are

passing from zero for the free TMZ to $-0.0156e$, $-0.0137e$, $-0.0290e$ and $-0.0308e$ respectively from B3LYP/6-31G(d), wB97X-D/6-31G(d), 6-31 + G(d) and 6-31 + G(d,p) for complexed TMZ. While, the corresponding results in water are $-0.0441e$, $-0.0426e$, $-0.0562e$ and $-0.0572e$, respectively. Negative values predicted by all methods are explained by a charge transfer between the host and guest molecule, in which Temozolomide acts as an electron acceptor in TMZ@CB[7] complexes. This is in good agreement with global reactivity descriptors results.

¹H NMR analysis

Nuclear Magnetic Resonance has been largely used as a practical tool to elucidate and comprehend the guest encapsulation within the CB[n] cavity. In this work, the GIAO method was used to compute ¹H NMR chemical shifts of free and complexed TMZ. Computations were carried out at B3LYP and wB97X-D levels of theory employing the medium basis set 6-31G(d) and the extended 6-31 + G(d) and 6-31 + G(d,p) basis sets. The values for ¹H isotropic chemical shifts (δ in ppm) were referenced to TetraMethyl-Silane (TMS) at the same theoretical level ($\delta = 31.88$ ppm). The solvent effect of D₂O on spectra was modeled using the Integral Equation formalism Polarized Continuum Model (IEFPCM) with dielectric constant $\epsilon = 78.36$. The proton chemical shifts of free and complexed TMZ are reported in Table 3. We noticed a change in all δ values upon inclusion within CB[7] cavity suggesting the variation of the chemical environment.

In fact, a careful analysis of chemical shift displacement $\Delta\delta$ after complexation showed that the largest values are obtained for H3'-Me, H1'-Am and H6 protons (Fig. 3). Particularly, important downfield shifts are observed for H3'-Me and H1'-Am protons. While slightly less important up field shift is particularly predicted for H6 proton. This is an indication that the afore-mentioned protons represent the

Table 3 ¹H isotropic chemical shift values in ppm for free and complexed TMZ as calculated by GIAO method at B3LYP and wB97X-D level of theory in D₂O

Proton	B3LYP/6-31G(d)			wB97X-D/6-31G(d)//6-31 + G(d)//6-31 + G(d,p)		
	$\delta_{\text{Free TMZ}}$	$\delta_{\text{TMZ in complex}}$	$\Delta\delta$	$\delta_{\text{Free TMZ}}$	$\delta_{\text{TMZ in complex}}$	$\Delta\delta$
H1'-Me	3.557	3.303	-0.254	3.528//3.694//4.185	3.729//3.470//3.994	0.201// - 0.224// - 0.191
H2'-Me	3.557	3.303	-0.254	3.528//3.694//4.185	3.312//3.470//3.994	-0.216// - 0.224// - 0.191
H3'-Me	3.873	4.733	0.860	3.922//4.059//4.597	4.468//5.233//5.923	0.546//1.174//1.326
H2'-Am	4.228	4.035	-0.193	4.303//4.840//5.700	3.924//4.454//5.224	-0.379// - 0.386// - 0.476
H1'-Am	6.243	6.978	0.735	6.222//6.474//7.564	6.207//7.497//8.851	-0.015// 1.023//1.287
H6	7.791	7.435	- 0.356	7.855//8.044//8.722	7.589//6.806//7.617	- 0.266// - 1.238// - 1.105

The bold values are important results (see the text for details)

$$\Delta\delta = \delta_{\text{TMZ in complex}} - \delta_{\text{TMZ, free}}$$

Me and Am are the abbreviations of Methyl and Amide groups

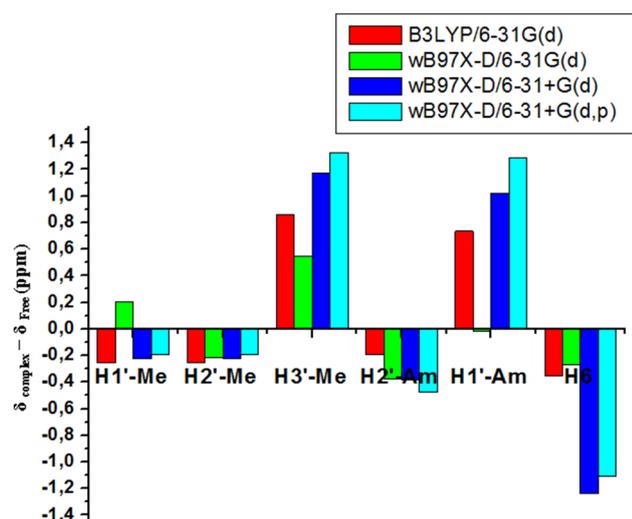


Fig. 3 ^1H NMR chemical shift variation after complexation of the guest TMZ as calculated by B3LYP and wB97X-D methods

prevalent interaction sites in the formed complex. In fact, H1'-Am proton which belongs to the amide group forms the conventional H-bond with the portal carbonylic oxygen O49 at the first rim. While the methylic proton H3'-Me and the proton H6 of imidazol ring are implicated in the most important improper H-bonds with portal carbonylic oxygen O9, O17 and O14, respectively at the opposite rim. All used methods predicted an optimum structure of TMZ@CB[7] complex in which H6 proton is encapsulated within the cavity of the macrocycle. This result is in perfect agreement with the experimental data of ^1H NMR, demonstrating a clear up field shift in the aromatic proton of TMZ upon binding [31].

Furthermore, it's worthy to mention that, the comparison of chemical shift displacement $\Delta\delta$ of the same proton

revealed that among DFT and DFT-D methods, wB97X-D with both extended 6-31 + G(d) and 6-31 + G(d,p) basis sets exhibit the greatest values. Accordingly, it appears to be an appropriate choice for deriving the spectral characteristics of our complex.

UV-Vis spectra

To investigate the nature of electronic transitions, the UV-Vis spectra of the fully optimized ground state complexes from B3LYP and wB97X-D methods at 6-31G(d), 6-31 + G(d) and 6-31 + G(d,p) level were carried out using TD-DFT approach in water. The wavelength (λ), oscillator strengths (f), excitation energies (E) and assignment for electronic transitions are listed in Table 4.

TD-DFT calculations predict that the strongest absorption band is centered at 311.79 nm ($f = 0.1587$) for B3LYP/6-31G(d), 287.56 nm ($f = 0.1670$) for wB97X-D/6-31G(d), 293.60 and 293.74 nm for wB97X-D/6-31 + G(d) and wB97X-D/6-31 + G(d,p), respectively. These absorption bands originate from HOMO to LUMO transition with contributions ranging from 68 to 94%. We sketched in Fig. S2 (Supplementary Material) the charge density distribution of these frontier molecular orbitals for the most stable TMZ@CB[7] complexes. As shown in this figure, the high density of the HOMO distribution is localized on the whole guest molecule and comparatively a very little charge density is observed on some oxygen and nitrogen atoms of CB[7]. While all charge density of LUMO is only located on the guest except the methyl group. Considering the disposition of these orbitals, the HOMO \rightarrow LUMO transition implies an electron density transfer to tetrazinone ring from methyl group and few oxygen and nitrogen atoms of CB[7].

Moreover, It is interesting to determine which functional is giving the most accurately description of the spectral

Table 4 Wavelength (λ), excitation energies (E), oscillator strengths (f) and assignments of bands obtained in the electronic spectra of TMZ@CB[7] complexes in water from TD-DFT

Method	λ (nm)	E (ev)	f	Configuration
B3LYP/6-31G(d)	311.79	3.98	0.1587	H \rightarrow L (90.46%)
wB97X-D/6-31G(d)	294.79	4.21	0.0402	H-17 \rightarrow L (20.79%); H-3 \rightarrow L (19.03%); H \rightarrow L (25.13%)
	287.56	4.31	0.1670	H \rightarrow L (68.50%)
	230.02	5.39	0.1004	H \rightarrow L + 1 (88.06%)
	219.12	5.66	0.0222	H-10 \rightarrow L (60.23%)
wB97X-D/6-31 + G(d)	293.60	4.22	0.1943	H \rightarrow L (94.11%)
	233.44	5.31	0.1042	H \rightarrow L + 1 (88.12%)
	221.47	5.60	0.0294	H-14 \rightarrow L (26.05%); H-13 \rightarrow L (38.45%); H-9 \rightarrow L (11.36%)
wB97X-D/6-31 + G(d,p)	293.74	4.22	0.1920	H \rightarrow L (92.90%)
	233.66	5.31	0.1039	H \rightarrow L + 1 (88.09%)
	221.19	5.61	0.0295	H-14 \rightarrow L (57.27%); H-13 \rightarrow L (13.26%)

We notice in bold character, the strongest absorption band

characteristics of our complex by comparison to the experimental results [31] which reveal three absorption bands for TMZ@CB[7] complex, at λ_{\max} : 329 nm, 254 nm and 219 nm. According to the meticulous analysis of Table 4 and Fig. S3, we can exclude B3LYP and wB97X-D/6-31G(d) methods since they predict one and four absorption bands, respectively. However, we noticed that both wB97X-D/6-31 + G(d) and wB97X-D/6-31 + G(d,p) exhibited the presence of three bands whose positions are the closest. In fact, they are centered around $\lambda_{\max} = 293$ nm, 233 nm and 221 nm for both methods. More precisely, wB97X-D/6-31 + G(d) (wB97X-D/6-31 + G(d,p)) calculations show that the absorption band calculated at 293.60 nm (293.74 nm) having oscillator strength of 0.1943 (0.1920) may correspond to the strong band centered at 329 nm. In this excitation, the H \rightarrow L 94.11% (92.90%) configuration is responsible for this absorption. The molecular orbitals that participate with these transitions are presented in Fig. 4. Both HOMO and LUMO orbitals are mainly localized on the TMZ moiety, which show that this excitation arises from Local Excited state (LE). Similarly, the calculated band at 233.44 nm (233.66 nm) having oscillator strength of 0.1042 (0.1039) may correspond to the band located at 254 nm. This transition is assigned to H \rightarrow L + 1 and characterized by a contribution of 88.12% (88.09%). The HOMO and LUMO + 1 orbitals are predominantly located on the TMZ moiety, so this excitation is also considered as LE state. The last absorption band calculated at 221.47 nm (221.19 nm) having oscillator strength of 0.0294 (0.0295) is comparable to the broad band centered at 219 nm experimentally. In this excitation, H-13 \rightarrow L 38.45% (13.26%) and H-14 \rightarrow L 26.05% (57.27%) configurations having the largest contribution can be responsible for this absorption. The initial state HOMO-13 and HOMO-14 orbitals are mainly localized in both TMZ and CB[7] while the final state LUMO orbital is only located on TMZ. As a consequence, this band arises from Charge Transfer (CT) state involving CB[7] as charge donor and TMZ as acceptor.

Finally, we can state that similarly to NMR results, the long range corrected wB97X-D functional with extended basis set 6-31 + G(d) and 6-31 + G(d,p) better reproduce the position and the shape of the main absorption bands in UV–Vis spectrum of TMZ@CB[7] complexes. Consequently, we will particularly focus our following study on the structures corresponding to these levels of theory.

Investigations of intermolecular interactions

To shed more light on the type of the main intermolecular interactions stabilizing our complex and to describe meticulously their nature and strength, we used NBO, QTAIM and NCI-RDG analyses. The results obtained were finally compared.

NBO analysis

The Natural Bond Orbital Analysis has been widely used as theoretical tool in order to study the intra- and intermolecular interactions as well as for investigating charge transfers or conjugative interactions in molecular systems. In NBO approach, the electronic wave functions are interpreted in terms of a set of occupied Lewis (bond or lone pair) and a set of unoccupied non-Lewis (antibond or Rydberg) localized orbitals [58] in which the delocalization of electron density corresponds to a stabilizing donor–acceptor interaction [59]. The latter is evaluated by the second order Fock matrix. For each donor (i) and acceptor (j), the stabilization energy $E^{(2)}$ associated with the delocalization $i \rightarrow j$ is estimated by second order perturbation theory [60] as:

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = \frac{q_i F_{ij}^2}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (8)$$

where q_i is the donor orbital occupancy, ϵ_i and ϵ_j are diagonal elements and F_{ij} is the off diagonal NBO Fock matrix elements.

In the present work, we performed the Natural Bonding Orbital calculations at wB97X-D with 6-31 + G(d) and 6-31 + G(d,p) levels, using NBO 3.1 program [61]. The stabilization energies of the most important donor–acceptor interactions between TMZ and CB[7] in vacuum and in water are listed in Table 5.

As it can be seen for TMZ@CB[7] complex in vacuum, when CB[7] acts as an electron donor, the bonding orbitals π C47–O14 and π C44–O49 in glycoluril units play a crucial role in electron donation to the neighboring antibonding σ^* C138–H141 in imidazol ring and σ^* N134–H145 in amide group of TMZ, respectively. The electron density flows in the opposite direction than it does in the more common hyperconjugation: from filled π to empty σ^* orbitals, this phenomenon is particularly called negative hyperconjugation. It's engendered by molecular orbital overlap and as reported in ref [62], it may be implicated as a provider of covalent character and directionality of H-bonding. The most important stabilization energy is identified between π C44–O49 and σ^* N134–H145 orbitals. It corresponds to 3.85 and 3.82 kcal/mol for wB97X-D/6-31 + G(d) and 6-31 + G(d,p), respectively. Moreover, it is noteworthy to highlight the various non-bonding-antibonding interactions, contributing to the stabilization of the complex. We distinguished two types of interactions C–H \cdots O and N–H \cdots O, which we classified in two categories: Those of low stabilizing energies between 0.5 kcal/mol and 2 kcal/mol typical of weak hydrogen bonds and those of energy greater than 2 kcal/mol corresponding to the strong hydrogen bonds [63]. The two improper C–H \cdots O hydrogen bonds are established between O9 and O15 of CB[7] and H144 and H142 of the

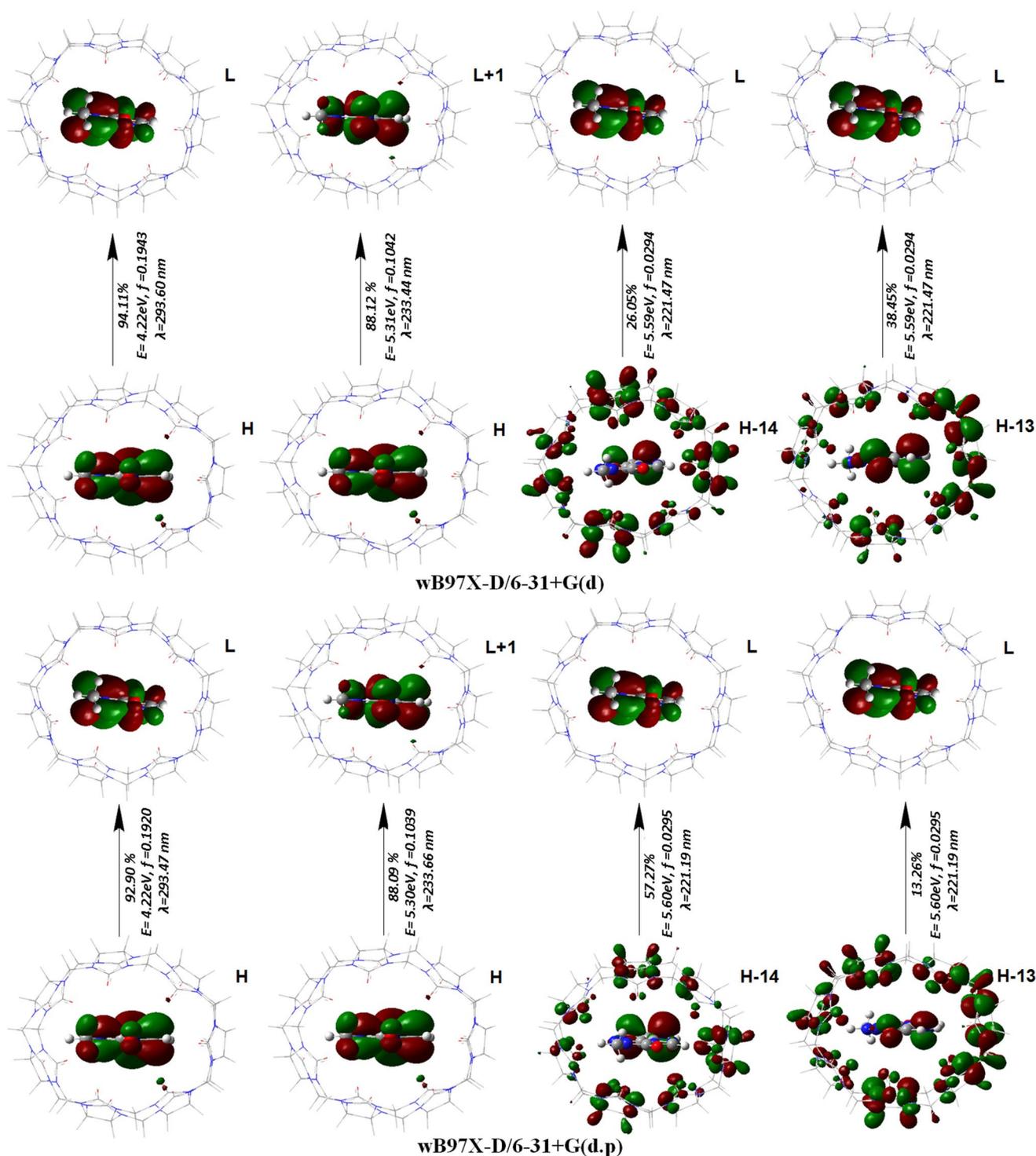


Fig. 4 Frontier orbitals involved in the main electronic transitions of TMZ@CB[7] complex calculated at wB97X-D/6-31+G(d) and 6-31+G(d,p) level

methyl group of TMZ, respectively. The third interaction is a conventional hydrogen bond distinguished between the lone pair LP(2) O49 of CB[7] and the vacant antibond σ^* N134–H145. All of these interactions correspond to

weak hydrogen bonds. However, the most prominent electron delocalization occurs between LP(1) of oxygen O49 of CB[7] and anti-bond of proton donor σ^* N134–H145. According to its corresponding values: 3.54 and 3.45 kcal/

Table 5 $E^{(2)}$ stabilization energies in kcal/mol for the most important donor–acceptor interactions of TMZ@CB[7] complexes as calculated by DFT-D method, in vacuum and water

Donor	Acceptor	$E^{(2)}$ wB97X-D/6-31+G(d)	$E^{(2)}$ wB97X-D/6-31+G(d,p)
In vacuum			
BD(2) O14–C47	BD*(1) C138–H141	1.17	1.23
BD(2) C44–O49	BD*(1) N134–H145	3.85	3.82
LP(1) O9	BD*(1) C139–H144	1.06	1.11
LP(1) O15	BD*(1) C139–H142	0.50	0.54
LP(1) O49	BD*(1) N134–H145	3.54	3.45
LP(2) O49	BD*(1) N134–H145	0.71	0.67
Total		10.83	10.82
In water			
BD(2) O14–C47	BD*(1) C138–H141	1.59	1.66
BD(2) O17–C80	BD*(1) C139–H144	1.61	1.49
BD(2) C44–O49	BD*(1) N134–H145	6.79	6.70
LP(1) O9	BD*(1) C139–H144	0.84	0.98
LP(1) O17	BD*(1) C139–H144	2.33	2.12
LP(1) O49	BD*(1) N134–H145	7.38	7.36
Total		20.54	20.31

We notice in bold character, the interactions with largest stabilization energies

BD bonding orbital, BD* anti-Bonding Orbital, LP valence lone pair, (1) denotes σ orbital and (2) denotes π orbital

mol for wB97X-D/6-31+G(d) and 6-31+G(d,p), respectively, it's classified as strong H-bond interaction.

For TMZ@CB[7] complex in water, more important values of second order perturbation energies $E^{(2)}$ are observed, they correspond to electron delocalization from the bonding π C–O orbitals to anti-bonding σ^* C–H and σ^* N–H orbitals which also characterize a negative hyperconjugation. The interaction energies of these contacts are in the range 1.49–6.79 kcal/mol. A careful analysis of interacting orbitals revealed electron delocalization between π O14–C47 \rightarrow σ^* C138–H141, π O17–C80 \rightarrow σ^* C139–H144 and π C44–O49 \rightarrow σ^* N134–H145. The latter is characterized by the greatest value of $E^{(2)}$: 6.79 and 6.70 kcal/mol for wB97X-D/6-31+G(d) and 6-31+G(d,p), respectively. Furthermore, as established in vacuum, two types of hydrogen bonds are distinguished: The first one is improper

C–H \cdots O and the second is conventional N–H \cdots O. The most relevant is highlighted between LP(1) O49 of glycoluril unit and anti-bonding orbital σ^* N134–H145 of amide group of TMZ which is more energetic than in vacuum. According to its $E^{(2)}$ value (7.38 and 7.36 kcal/mol), it is classified as strong conventional H-bond. On the other hand, according to wB97X-D results the reported improper C139–H144 \cdots O9 interaction is classified as weak H-bond interaction contrarily to the strong H-bond C139–H144 \cdots O17.

From this NBO analysis, it can be stated that the driving forces stabilizing TMZ@CB[7] complex are mainly weak and strong H-bonds.

QTAIM analysis

QTAIM approach introduced by Richard Bader [45], is one of the most effective ways for the description of various inter- and intramolecular interactions. This method precisely defines the criterion of existence of the interatomic interaction by the appearance of a Bond Critical Point (BCP) between two atoms. In particular, hydrogen bonding interactions can be characterized and quantified effectively by the use of a variety of topological parameters: the electron density ρ , its Laplacian $\nabla^2\rho$ and the total electronic energy density (H) at BCP. The strength of the bond is predicted from ρ value. However, $\nabla^2\rho$ is used to identify the nature of the bond or interaction as well as to provide information about the charge concentration or depletion at the BCP. More precisely, for covalent interactions the values of ρ are found to be greater than 0.2 a.u. whereas closed shell interactions (ionic, hydrogen bonding, Van der Waals) are defined by values less than 0.1 a.u. In addition, a positive value of $\nabla^2\rho$ means that there exists a charge depletion at the BCP while the negative one indicates the existence of a local charge concentration characteristic of a covalent interaction. For the topological parameter H, according to Cremer and Kraka [64, 65] the value is positive in closed-shell interactions and negative for the covalent ones.

For the characterization of the H-bonds (X–H \cdots Y), Koch and Popelier [66] specified that the value of electron density at BCP should be ranged from 0.002 a.u. to 0.040 a.u. and the corresponding Laplacian from 0.024 to 0.139 a.u. or the broader interval 0.016–0.13 a.u. [67].

According to Rozas et al. [68], the interaction classification is based upon the use of the following criteria: (i) $\nabla^2\rho < 0$ and $H < 0$ are characteristics of strong H-bonds with covalent character (ii) Medium H-bonds with partially covalent character are defined by $\nabla^2\rho > 0$ and $H < 0$, (iii) $\nabla^2\rho > 0$ and $H > 0$ characterize weak H-bonds and they are mainly electrostatic in nature. The VdW interactions are identified by $\nabla^2\rho > 0$ and $H > 0$ and the distance between interacting atoms is more than the sum of their Van der Waals radii.

Our AIM calculations at wB97X-D level of theory gave the molecular graphs depicted in Fig. 5a, b. Their meticulous inspection reveals the existence of different BCPs between host and guest atoms, implying the establishment of non covalent intermolecular interactions. The characteristic topological parameters on which the nature of these interactions depends are summarized in Table 6. As can be seen, for TMZ@CB[7] complex in vacuum, the electron density (ρ) and its Laplacian ($\nabla^2\rho$) are respectively in the range 0.00438–0.01868 and 0.01875–0.06492 a.u. for wB97X-D/6-31 + G(d) level, while for wB97X-D/6-31 + G(d,p) the values are between 0.00468–0.01842 and 0.01937–0.05659 a.u., respectively. However, the corresponding values are most important in water: in fact for wB97X-D/6-31 + G(d) results, ρ varies from 0.00758 to 0.02701 a.u., while $\nabla^2\rho$ values are in the range 0.03025–0.09437 a.u. From wB97X-D/6-31 + G(d,p) data, ρ values are in the range 0.00453–0.02637 a.u., whereas the Laplacian $\nabla^2\rho$ varies

from 0.01948 to 0.08393 a.u. According to these results, low values of electron density ($\rho < 0.1$ au) and positive ones for its Laplacian are characteristic of closed-shell interactions with depletion of the electronic charge between the concerned nuclei. In both media, we distinguished two kinds of stabilizing intermolecular interactions: C–H \cdots O and N–H \cdots O. Considering Rosas et al. criteria [68], the following classification is adopted:

- (i) All improper H-bonds, corresponding to C–H \cdots O contacts are ranked, in vacuum and water, by both methods as weak H-bonds, mainly electrostatic in nature ($H > 0$).
- (ii) For conventional H-bonds, we noticed that both methods agree on the existence of just one conventional H-bond: N134–H145 \cdots O49 but classify it differently in each medium. In fact, in water its H value is predicted positive by both methods and

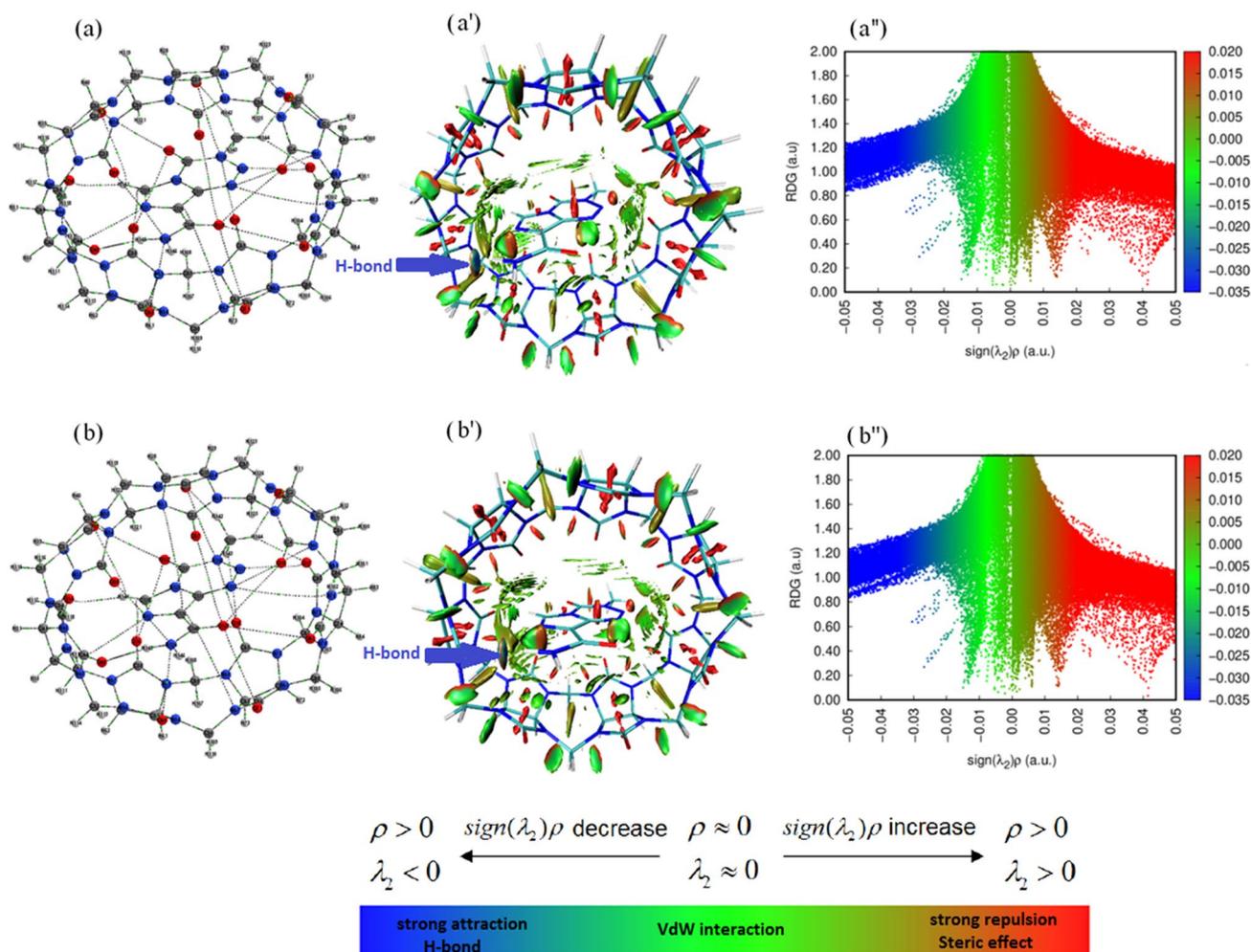


Fig. 5 Non covalent interactions of TMZ@CB[7] complex in water: **a, b** QTAIM molecular graphs; **a', b'** Color-filled RDG isosurfaces and **a'', b''** 2D scatter plots, at wB97X-D/6-31 + G(d) and wB97X-D/6-31 + G(d,p) levels, respectively

Table 6 QTAIM topological parameters of most important intermolecular interactions in TMZ@CB[7] complex obtained in vacuum and water from DFT-D Computations

X	H...Y(BCP)	wB97X-D/6-31+G(d)					wB97X-D/6-31+G(d,p)				
		$\rho \times 10^3$ ^a	$\nabla^2 \rho \times 10^3$ ^b	$H \times 10^3$ ^c	$-E$ ^d	$d_{H...A}$ ^e	$\rho \times 10^3$ ^a	$\nabla^2 \rho \times 10^3$ ^b	$H \times 10^3$ ^c	$-E_{int}$ ^d	$d_{H...A}$ ^e
In vacuum											
C139	H144...O17	4.38	18.75	1.01	0.833	2.80	4.68	19.37	0.98	0.901	2.77
C139	H142...O15	5.73	24.15	1.09	1.206	2.68	6.00	24.75	1.08	1.260	2.66
C138	H141...O13	6.37	24.72	1.15	1.214	2.67	6.56	25.11	1.15	1.248	2.66
C138	H141...O14	6.69	26.19	1.10	1.361	2.59	7.13	26.12	0.94	1.456	2.56
C139	H144...O9	10.56	41.09	1.32	2.394	2.40	10.93	41.09	1.25	2.437	2.38
N134	H145...O49	18.68	64.92	0.17	4.982	2.07	18.42	56.59	-0.11	4.511	2.07
In water											
C139	H143...O18	–	–	–	–	–	4.53	19.48	0.97	0.917	2.85
C138	H141...O14	7.58	30.25	1.43	1.474	2.59	7.93	29.38	1.20	1.548	2.57
C139	H144...O9	10.06	37.99	1.18	2.238	2.45	10.63	38.42	1.06	2.342	2.42
C139	H144...O17	14.05	50.20	0.80	3.433	2.25	13.71	46.02	0.65	3.197	2.27
N134	H145...O49	27.01	94.37	0.03	7.382	1.90	26.37	83.93	0.21	6.446	1.90

Bold characters correspond to most important interactions according to their type

^aElectron density (ρ) in a.u

^bLaplacian of the electron density ($\nabla^2\rho$) in a.u

^cTotal electron energy density (H) in a.u

^dInteraction energy in kcal/mol

^eIntermolecular distance (Å)

corresponds then to weak H-bond electrostatic in nature. While in vacuum, it's classified as medium H-bond with partially covalent character by wB97X-D/6-31+G(d,p) according to negative H value. In contrast, an electrostatic nature for a weak H-bond is established in the case of wB97X-D/6-31+G(d).

Furthermore, The H-bonding interaction energy (E_{int}) is used as a suitable quantity in estimating the strength of the interaction. Its proportionality with the potential electron energy density V at BCP was introduced by Espinosa. It is expressed by the following equation [69]:

$$E_{int}(a.u) = \frac{1}{2}V \sim E(\text{kcal/mol}) = 313.754 V \quad (9)$$

From the analysis of Espinosa energy values (E_{int}) displayed in Table 6, AIM calculations revealed that in vacuum hydrogen bond energies for inclusion complex vary from -0.833 to -4.982 kcal/mol and from -0.901 to -4.511 kcal/mol when using wB97X-D/6-31+G(d) and wB97X-D/6-31+G(d,p) methods, respectively. While in water the corresponding values are in the range [-1.474, -7.382] and [-0.917, -6.446] kcal/mol, respectively. Eventually, we emphasize that the strongest intermolecular interaction predicted by both methods in both media is the conventional H-bond N134–H145...O49. For improper H-bonds, both wB97X-D methods predicted

C139–H144...O9 and C139–H144...O17 as strongest interactions in vacuum and water, respectively.

Moreover, we also considered the classification of these intermolecular interactions according to Jeffrey's criteria [70] which are based on energetic and geometrical characteristics: In fact, he classified as strong, the interaction with $15 < E_{int} < 40$ kcal/mol and $1.2 < d_{H...A} < 1.5$ Å, moderate corresponds to $4 < E_{int} < 15$ kcal/mol and $1.5 < d_{H...A} < 2.2$ Å, while weak is characterized by $E_{int} < 4$ kcal/mol and $d_{H...A} > 2.2$ Å.

Thus, as illustrated in Fig. 6 the moderately strong interaction energies (E_{int}) are found for conventional H-bond N–H...O (zone III) which are so classified by both above mentioned, energetic and geometric criteria. While all improper interactions C–H...O with ($E_{int} < 4$ kcal/mol) and $d_{H...A} > 2.2$ Å, correspond to weak H-bonds or Van der Waals (zone I) which are hardly distinguishable in Jeffrey's classification.

Moreover, we also present in the same figure the dependence profiles of interaction energy E_{int} with the intermolecular distance $d_{H...A}$ and the electron density ρ . As can be seen, the plots in Fig. 6a, a' reveal clearly that the decrease in interaction energy of the H-bonding is associated with the increase of intermolecular distance. The curves correlating between E_{int} and the $d_{H...A}$ follow an exponential trend and present a high regression coefficient (near to unit). So, we found a very good

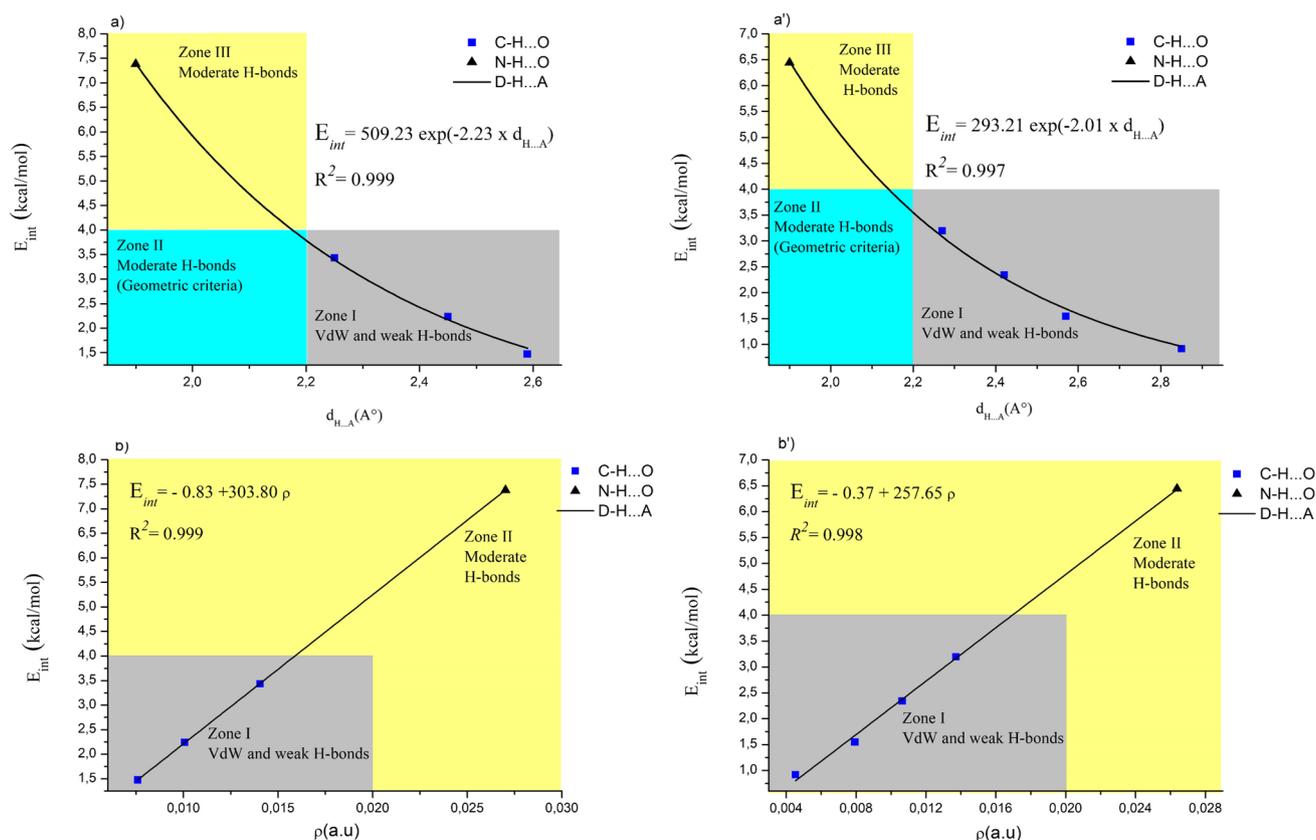


Fig. 6 Correlation between intermolecular interaction energy E_{int} (kcal/mol) and intermolecular distance $d_{H...A}$ or electron density ρ (a.u.) at BCP, calculated in Water at: **a, b** wB97X-D/6-31 + G(d); **a', b'** wB97X-D/6-31 + G(d,p) level

correlation that is described by the following regression expressions: $E_{int} = 509.23 \exp(-2.23 \times d_{H...A})$ with $R^2 = 0.999$ for wB97X-D/6-31 + G(d) and $E_{int} = 293.21 \exp(-2.01 \times d_{H...A})$ with $R^2 = 0.997$ for wB97X-D/6-31 + G(d,p).

Additionally, according to Fig. 6b, b', it is remarkable that the interaction energy and the electron density are progressing in the same way. As a result, a best linear correlation between the evaluated E_{int} and ρ was found. The linear regression equation is expressed as follows: $E_{int} = -0.83 + 303.80\rho$ with $R^2 = 0.999$ for wB97X-D/6-31 + G(d) and $E_{int} = -0.37 + 257.65\rho$ with $R^2 = 0.998$ for wB97X-D/6-31 + G(d,p).

Finally, according to the previous detailed analysis, we sum up that similarly to NBO results two kinds of stabilizing intermolecular interactions coexist in TMZ@CB[7] complex: N-H...O that is characterized by high strength and shortest intermolecular distance and C-H...O that correspond to weakest strength and longest $d_{H...A}$. Nevertheless, it can be stated that C-H...O interactions contribute considerably to the overall stability of the complex, given their significant number.

NCI-RDG analysis

The advantage of NCI-RDG analysis lies in its ability to provide the interaction in real-space, thereby enabling a graphical visualization of the regions where non covalent interactions occur, which facilitates to understand the nature of interaction in different types of systems [71]. In addition, it has been proven to be able to recognize weak interactions better than the AIM analysis [72, 73]. According to NCI method, the strength and the type of an interaction shown as RDG isosurfaces can be evaluated according to $(\text{sign}\lambda_2)\rho$, where $(\text{sign}\lambda_2)\rho$ is the electron density multiplied by the sign of the second Hessian Eigenvalue (λ_2). For a repulsive interaction, $(\text{sign}\lambda_2)\rho$ will be greater than zero and for an attractive interaction $(\text{sign}\lambda_2)\rho$ will always be less than zero. The RDG isosurfaces maps and 2D scatter plots for TMZ@CB[7] inclusion complexes from wB97X-D/6-31 + G(d) and /6-31 + G(d,p) are depicted in Fig. 5. The surface color is blue-green-red; it presents the benefit of facilitating the identification of correspondence between RDG isosurfaces and spikes.

As can be seen in Fig. 5a', b', we observed a blue disk area between the N–H of amide part of TMZ and the oxygen atom of Carbonyl portals in CB[7], indicating the existence of H-bonding. It corresponds to the hydrogen bond N134–H145···O49 highlighted in the previous NBO and QTAIM analysis. Also, it can be noticed from the 2D plot (RDG function versus the sign (λ_2) ρ) represented in Fig. 5a", b" that the peak is located around -0.020 a.u. Whereas the isosurfaces located between the guest and CB[7] cavity in the intermolecular spaces, translated into green disk areas confirms the existence of Van der Waals interactions, corresponding to the range from -0.015 to 0.005 a.u. In addition, the destabilized interactions (steric repulsion) are also observed as red disk area at the middle of the tetrazinone ring as well as in the middle of each glycoluril cage. The corresponding spike peak in the scatter plot is shown approximately in the region between 0.015 and 0.025 a.u. These results highlighted the existence of various types of weak interactions between host and guest molecules and further bring to light the unequivocal compatibility between QTAIM and NCI-RDG.

Conclusion

Molecular modeling investigations of the inclusion complex of anticancer drug TMZ with CB[7] host, for 1:1 stoichiometry, was carried out using DFT and DFT-D functionals, in vacuum and water. The geometrical structures obtained from medium and extended basis sets computations revealed a deep insertion of the imidazol ring of TMZ in the hydrophobic CB[7] cavity, the amide group is bounded to portal ureido oxygen through N–H···O interaction, while just a part of the tetrazinone moiety and the methyl group protrude outside the cavity. The energetic analysis, exhibits a stronger binding affinity of TMZ to CB[7] in vacuum where a considerable deformation of the host molecule was observed. From global reactivity descriptors and Electrophilic Charge Transfer analysis, we deduced that the charge flows from the host CB[7] acting as electron donor to the guest TMZ during complex formation. Moreover, we derived the main factors governing the stability of TMZ@CB[7] complex using the NBO, QTAIM and NCI-RDG analyses. The first approach shows negative hyperconjugation interactions due to various types of orbital overlaps: $\pi \rightarrow \sigma^*$ and $n \rightarrow \sigma^*$ responsible of H-bonds establishment. QTAIM confirms the stabilization via conventional N–H···O and improper C–H···O H-bonds and presents the advantage of their meticulous treatment. In fact, it exhibits some interactions not revealed in NBO analysis and proceed to their classification: all C–H···O correspond to weak interactions mainly electrostatic in nature, while depending on the basis set, N–H···O exhibits partially covalent character with medium energy. In addition,

the investigation of interaction energies E_{int} estimated from Espinosa's equation reveals an excellent correlation with the geometrical $d_{\text{H}\dots\text{A}}$ and topological ρ parameters, respectively. The NCI-RDG analysis discriminates between various types of weak interactions in TMZ@CB[7] complex, it demonstrates the existence of not only attractive H-bond interaction but also dispersive Van der Waals bonding as well as steric repulsion forces. Also, most important interaction sites were determined from calculated GIAO ^1H NMR chemical shifts, which revealed down-field signals for the protons H3'-Me and H1'-Am participating in hydrogen bonding with the portal oxygen of CB[7] host and up field signal for the aromatic proton H6 encapsulated inside the CB [7] cavity as expected by experimental results. Finally, we demonstrated from TD-DFT calculations that the DFT dispersion corrected wB97X-D with 6-31 +G(d) and 6-31 +G(d,p) basis sets have an excellent predictive ability in reproducing the experimental UV–Vis spectrum of TMZ@CB[7] inclusion complex.

Acknowledgements This study was supported by the Algerian Minister of Higher Education and Scientific Research through project PRFU (N° A16N01UN240120180002).

References

1. Diez, B.D., Statkevich, P., Zhu, Y., Abutarif, M.A., Xuan, F., Kantesaria, B., Cutler, D., Cantillon, M., Schwarz, M., Pallotta, M.G., Ottaviano, F.H.: Evaluation of the exposure equivalence of oral versus intravenous temozolomide. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **65**, 727–734 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00280-009-1078-6>
2. Danson, S.J., Middleton, M.R.: Temozolomide: a novel oral alkylating agent. *Expert Rev. Anticancer Ther.* **1**, 13–19 (2001). <https://doi.org/10.1586/14737140.1.1.13>
3. Wesolowski, J.R., Rajdev, P., Mukherji, S.K.: Temozolomide (Temodar). *Am. J. Neuroradiol.* **31**, 1383–1384 (2010). <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2170>
4. Darkes, M.J.M., Plosker, G.L., Jarvis, B.: Temozolomide: a review of its use in the treatment of malignant gliomas, malignant melanoma and other advanced cancers. *Am. J. Cancer.* **1**, 55–80 (2002). <https://doi.org/10.2165/00024669-200201010-00006>
5. Nagasawa, D.T., Chow, F., Yew, A., Kim, W., Cremer, N., Yang, I.: Temozolomide and other potential agents for the treatment of glioblastoma multiforme. *Neurosurg. Clin. N. Am.* **23**, 307–322 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.nec.2012.01.007>
6. Koukourakis, G.V., Kouloulis, V., Zacharias, G., Papadimitriou, C., Pantelakos, P., Maravelis, G., Fotineas, A., Beli, I., Chaldepoulos, D., Kouvaris, J.: Temozolomide with radiation therapy in high grade brain gliomas: pharmaceutical considerations and efficacy; a review article. *Molecules* **14**, 1561–1577 (2009). <https://doi.org/10.3390/molecules14041561>
7. Stevens, M.F.G., Hickman, J.A., Langdon, S.P., Chubb, D., Vickers, L., Stone, R., Baig, G., Goddard, C., Gibson, N.W., Slack, J.A., Newton, C., Lunt, E., Fizes, C., Lavelle, F.: Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methylimidazo[5, 1-d], 2, 3, 5-tetrazin-4(3/f)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Res.* **47**, 5846–5852 (1987)

8. Tsang, L.L.H., Quarterman, C.P., Gescher, A., Slack, J.A.: Comparison of the cytotoxicity in vitro of temozolomide and dacarbazine, prodrugs of 3-methyl-(triazene-1-yl)imidazole-4-carboxamide. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **27**, 342–346 (1991). <https://doi.org/10.1007/BF00688855>
9. Patel, M., Cully, C.M., Godwin, K., Balis, F.M.: Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of intravenous temozolomide in non-human primates. *J. Neurooncol.* **61**, 203–207 (2003). <https://doi.org/10.1023/A:1022592913323>
10. Denny, B.J., Tsang, L.L.H., Slack, J.A., Wheelhouse, R.T., Stevens, M.F.G.: NMR and molecular modeling investigation of the mechanism of activation of the antitumor drug temozolomide and its interaction with DNA. *Biochemistry* **33**, 9045–9051 (1994). <https://doi.org/10.1021/bi00197a003>
11. Lopes, I.C., De Oliveira, S.C.B., Oliveira-Brett, A.M.: Temozolomide chemical degradation to 5-aminoimidazole-4-carboxamide—electrochemical study. *J. Electroanal. Chem.* **704**, 183–189 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2013.07.011>
12. Lee, J.W., Samal, S., Selvapalam, N., Kim, H.J., Kim, K.: Cucurbituril homologues and derivatives: new opportunities in supramolecular chemistry. *Acc. Chem. Res.* **36**, 621–630 (2003). <https://doi.org/10.1021/ar020254k>
13. Kim, K., Selvapalam, N., Oh, D.H.: Cucurbiturils—a new family of host molecules. *J. Incl. Phenom.* **50**, 31–36 (2004). <https://doi.org/10.1007/s10847-004-8835-7>
14. Lagona, J., Mukhopadhyay, P., Chakrabarti, S., Isaacs, L.: The cucurbit[n]uril family. *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 4844–4870 (2005). <https://doi.org/10.1002/anie.200460675>
15. Masson, E., Ling, X., Joseph, R., Kyeremeh-Mensah, L., Lu, X.: Cucurbituril chemistry: a tale of supramolecular success. *RSC Adv.* **2**, 1213–1247 (2012). <https://doi.org/10.1039/c1ra00768h>
16. Nau, W.M., Florea, M., Assaf, K.I.: Deep inside cucurbiturils: Physical properties and volumes of their inner cavity determine the hydrophobic driving force for host-guest complexation. *Isr. J. Chem.* **51**, 559–577 (2011). <https://doi.org/10.1002/ijch.201100044>
17. Rao, S.S., Lande, D.N., Gejji, S.P.: Density functional theory investigations on binding and spectral features of complexes of ferrocenyl derivatives with cucurbit [7]uril. *J. Mol. Liq.* **216**, 298–308 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2015.12.090>
18. Wu, X.L., Luo, L., Lei, L., Liao, G.H., Wu, L.Z., Tung, C.H.: Highly efficient cucurbit[8]uril-templated intramolecular photocycloaddition of 2-naphthalene-labeled poly(ethylene glycol) in aqueous solution. *J. Org. Chem.* **73**, 491–494 (2008). <https://doi.org/10.1021/jo701998e>
19. Corma, A., García, H., Montes-Navajas, P., Primo, A., Calvino, J.J., Trasobares, S.: Gold nanoparticles in organic capsules: a supramolecular assembly of gold nanoparticles and cucurbituril. *Chemistry* **13**, 6359–6364 (2007). <https://doi.org/10.1002/chem.200601900>
20. Carlqvist, P., Maseras, F.: A theoretical analysis of a classic example of supramolecular catalysis. *Chem. Commun.* **7**, 748–750 (2007). <https://doi.org/10.1039/b613434c>
21. Wei, F., Liu, S.M., Xu, L., Cheng, G.Z., Wu, C.T., Feng, Y.Q.: The formation of cucurbit[n]uril (n = 6, 7) complexes with amino compounds in aqueous formic acid studied by capillary electrophoresis. *Electrophoresis* **26**, 2214–2224 (2005). <https://doi.org/10.1002/elps.200410260>
22. Walker, S., Oun, R., McInnes, F.J., Wheate, N.J.: The potential of cucurbit[n]urils in drug delivery. *Isr. J. Chem.* **51**, 616–624 (2011). <https://doi.org/10.1002/ijch.201100033>
23. Saluja, V., Sekhon, B.S.: Calixarenes and cucurbiturils: pharmaceutical and biomedical applications. *J. Pharm. Educ. Res.* **4**, 16–25 (2013)
24. Macartney, D.H.: Encapsulation of drug molecules by cucurbiturils: effects on their chemical properties in aqueous solution. *Isr. J. Chem.* **51**, 600–615 (2011). <https://doi.org/10.1002/ijch.201100040>
25. Boraste, D.R., Chakraborty, G., Ray, A.K., Shankarling, G.S., Pal, H.: Supramolecular host-guest interaction of antibiotic drug ciprofloxacin with cucurbit[7]uril macrocycle: modulations in photophysical properties and enhanced photostability. *J. Photochem. Photobiol. A* **358**, 26–37 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2018.02.037>
26. Villarroel-Lecourt, G., Carrasco-Carvajal, J., Andrade-Villalobos, F., Solís-Egana, F., Merino-San Martín, I., Robinson-Duggon, J., Fuentealba, D.: Encapsulation of chemotherapeutic drug melphalan in Cucurbit[7]uril: effects on its alkylating activity, hydrolysis, and cytotoxicity. *ACS Omega* **3**, 8337–8343 (2018). <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b01335>
27. Miao, X., Li, Y., Wyman, I., Lee, S.M.Y., Macartney, D.H., Zheng, Y., Wang, R.: Enhanced in vitro and in vivo uptake of a hydrophobic model drug coumarin-6 in the presence of cucurbit[7]uril. *Med. Chem. Commun.* **6**, 1370–1374 (2015). <https://doi.org/10.1039/c5md00189g>
28. Kuok, K.I., Li, S., Wyman, I.W., Wang, R.: Cucurbit[7]uril: an emerging candidate for pharmaceutical excipients. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1398**, 108–119 (2017). <https://doi.org/10.1111/nyas.13376>
29. Uzunova, V.D., Cullinane, C., Brix, K., Nau, W.M., Day, A.I.: Toxicity of cucurbit[7]uril and cucurbit[8]uril: an exploratory in vitro and in vivo study. *Org. Biomol. Chem.* **8**, 2037–2042 (2010). <https://doi.org/10.1039/b925555a>
30. Germain, P., Létoffé, J.M., Merlin, M.P., Buschmann, H.J.: Thermal behaviour of hydrated and anhydrous Cucurbituril. *Thermochim. Acta.* **315**, 87–92 (1998). [https://doi.org/10.1016/s0040-6031\(98\)00252-4](https://doi.org/10.1016/s0040-6031(98)00252-4)
31. Appel, E.A., Rowland, M.J., Loh, X.J., Heywood, R.M., Watts, C., Scherman, O.A.: Enhanced stability and activity of temozolomide in primary glioblastoma multiforme cells with cucurbit[n]uril. *Chem. Commun.* **48**, 9843–9845 (2012). <https://doi.org/10.1039/c2cc35131e>
32. Lande, D.N., Bhadane, S.A., Gejji, S.P.: Non covalent interactions accompanying encapsulation of resorcinol within Azacalix[4]pyridine macrocycle. *J. Phys. Chem. A* **121**(8), 1814–1824 (2017). <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.6b12912>
33. Becke, A.D.: Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A* **38**, 3098–3100 (1988). <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>
34. Lee, C., Yang, W., Parr, R.G.: Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B* **37**, 785–789 (1988). <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>
35. Seridi, L., Boufelfel, A.: Wogonin hosted @ β -cyclodextrin: structural, electronic and nuclear studies. *J. Mol. Liq.* **188**, 13–21 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2013.09.008>
36. Seridi, L., Boufelfel, A., Soltani, S.: Structural, electronic and QTAIM analysis of host-guest interaction of Warfarin with β -cyclodextrin and calix[4]arene. *J. Mol. Liq.* **221**, 885–895 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.06.071>
37. Seridi, L., Boufelfel, A.: Naringenin encapsulation in β -CD and in heptakis(2,6-di-O-methyl)- β -CD: NMR, NBO and QTAIM analysis. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **90**, 287–304 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10847-018-0785-1>
38. Chai, J.D., Head-Gordon, M.: Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **10**, 6615–6620 (2008). <https://doi.org/10.1039/b810189b>
39. Tomasi, J., Mennucci, B., Cammi, R.: Quantum mechanical continuum solvation models. *Chem. Rev.* **105**, 2999–3093 (2005). <https://doi.org/10.1021/cr9904009>

40. Wolinski, K., Hinton, J.F., Pulay, P.: Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations. *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 8251–8260 (1990). <https://doi.org/10.1021/ja00179a005>
41. Shukla, M., Srivastava, N., Saha, S.: Investigation of ground state charge transfer complex between paracetamol and p-chloranil through DFT and UV-visible studies. *J. Mol. Struct.* **1021**, 153–157 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.04.075>
42. Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., X. Li, H.P.H., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J.A., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J.M., Klene, M., Knox, J.E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, O., Foresman, J.B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J., Fox, D.J.: Gaussian, Inc., Wallingford (2009)
43. Dennington, R., Keith, T., Millam, J.: GaussView. Version 5. Shawnee Mission, KS (2009)
44. Foster, J.P., Weinhold, F.: Natural Hybrid Orbitals. *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 7211–7218 (1980). <https://doi.org/10.1021/ja00544a007>
45. Bader, R.F.W.: Atoms in Molecules: A Quantum Theory. Oxford University Press, Oxford (1990)
46. Matta, C.F., Boyd, R.J.: The quantum theory of atoms in molecules. In: Matta, C.F., Boyd, R.J. (eds.) An Introduction to the Quantum Theory of Atoms in Molecules. Wiley-VCH, Weinheim (2007)
47. Keith, T.A.: AIMAll Version (10.05.04). TK Gristmill Software (1997–2010)
48. Lu, T., Chen, F.: Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer. *J. Comput. Chem.* **33**, 580–592 (2012). <https://doi.org/10.1002/jcc.22885>
49. Gonzalez, J., Baños, I., León, I., Contreras-garcia, J., Cocinero, J., Lesarri, A., Fernandez, J.A., Millán, J.: Unravelling protein-DNA interactions at molecular level : a DFT and NCI study. *J. Chem. Theory Comput.* **12**, 523–534 (2016). <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5b00330>
50. Humphrey, W., Dalke, A., Schulten, K.V.M.D.: Visual molecular dynamics. *J. Mol. Graphics* **14**, 33–38 (1996). [https://doi.org/10.1016/0263-7855\(96\)00018-5](https://doi.org/10.1016/0263-7855(96)00018-5)
51. Karelson, M., Lobanov, V.S., Katritzky, A.R.: Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies. *Chem. Rev.* **96**, 1027–1043 (1996). <https://doi.org/10.1021/cr950202r>
52. Parr, R.G., Donnelly, R.A., Levy, M., Palke, W.E.: Electronegativity: the density functional viewpoint. *J. Chem. Phys.* **68**, 3801–3807 (1978). <https://doi.org/10.1063/1.436185>
53. Parr, R.G., Pearson, R.G.: Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 7512–7516 (1983). <https://doi.org/10.1021/ja00364a005>
54. Parr, R.G., Szentpály, L.V., Liu, S.: Electrophilicity index. *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 1922–1924 (1999). <https://doi.org/10.1021/ja983494x>
55. Zhou, Z., Parr, R.G.: Activation hardness: new index for describing the orientation of electrophilic aromatic substitution. *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 5720–5724 (1990). <https://doi.org/10.1021/ja00171a007>
56. Padmanabhan, J., Parthasarathi, R., Subramanian, V., Chattaraj, P.K.: Electrophilicity-based charge transfer descriptor. *J. Phys. Chem. A* **111**, 1358–1361 (2007). <https://doi.org/10.1021/jp0649549>
57. Liu, L., Song, K.S., Li, X.S., Guo, Q.X.: Charge-transfer interaction: a driving force for cyclodextrin inclusion complexation. *J. Incl. Phenom.* **40**, 35–39 (2001). <https://doi.org/10.1023/A:1011170026406>
58. Weinhold, F., Landis, C.R.: Natural bond orbitals and extensions of localized bonding concepts. *Chem. Educ. Res. Pract.* **2**, 91–104 (2001). <https://doi.org/10.1039/b1rp90011k>
59. Reed, A.E., Curtiss, L.A., Weinhold, F.: Intermolecular Interactions from a Natural Bond Orbital, Donor—Acceptor Viewpoint. *Chem. Rev.* **88**, 899–926 (1988). <https://doi.org/10.1021/cr00088a005>
60. Chocholoušová, J., Špirko, V., Hobza, P.: First local minimum of the formic acid dimer exhibits simultaneously red-shifted O-H...O and improper blue-shifted C-H...O hydrogen bonds. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **6**, 37–41 (2004). <https://doi.org/10.1039/b314148a>
61. Glendening, E.D., Reed, A.E., Carpenter, J.E., Weinhold, F.: NBO Version 3.1.
62. Alabugin, I.V., Gilmore, K.M., Peterson, P.W.: Hyperconjugation. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **1**, 109–141 (2011). <https://doi.org/10.1002/wcms.6>
63. Uccello-Barretta, G., Balzano, F., Sicoli, G., Friglola, C., Aldana, I., Monge, A., Paolino, D., Guccione, S.: Combining NMR and molecular modelling in a drug delivery context: investigation of the multi-mode inclusion of a new NPY-5 antagonist bromobenzene-sulfonamide into β -cyclodextrin. *Bioorg. Med. Chem.* **12**, 447–458 (2004). <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2003.10.033>
64. Cremer, D., Kraka, E.: Chemical bonds without bonding electron density—does the difference electron-density analysis suffice for a description of the chemical bond? *Angew Chem. Int. Ed.* **23**, 627–628 (1984). <https://doi.org/10.1002/anie.198406271>
65. Cremer, D., Kraka, E.: A description of the chemical bond in terms of electron density and energy. *Croat. Chem. Acta* **57**, 1259–1281 (1984)
66. Koch, U., Popelier, P.L.A.: Characterization of C-H-O hydrogen bonds on the basis of the charge density. *J. Phys. Chem.* **99**, 9747–9754 (1995). <https://doi.org/10.1021/j100024a016>
67. Kolandaivel, P., Nirmala, V.: Study of proper and improper hydrogen bonding using Bader's atoms in molecules (AIM) theory and NBO analysis. *J. Mol. Struct.* **694**, 33–38 (2004). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2004.01.030>
68. Rozas, I., Alkorta, I., Elguero, J.: Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 11154–11161 (2000). <https://doi.org/10.1021/ja0017864>
69. Espinosa, E., Molins, E., Lecomte, C.: Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities. *Chem. Phys. Lett.* **285**, 170–173 (1998). [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(98\)00036-0](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(98)00036-0)
70. Jeffrey, G.A.: An Introduction to Hydrogen Bonding. Oxford University Press, Oxford (1997)
71. Venkataramanan, N.S., Suvitha, A.: Theoretical investigation of the binding of nucleobases to cucurbiturils by dispersion corrected DFT approaches. *J. Phys. Chem. B* **121**, 4733–4744 (2017). <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b01808>
72. Venkataramanan, N.S., Suvitha, A., Kawazoe, Y.: Intermolecular interaction in nucleobases and dimethyl sulfoxide/water molecules: A DFT, NBO, AIM and NCI analysis. *J. Mol. Graph. Model.* **78**, 48–60 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2017.09.022>
73. Venkataramanan, N.S., Suvitha, A.: Nature of bonding and cooperativity in linear DMSO clusters: A DFT, AIM and NCI analysis. *J. Mol. Graph. Model.* **81**, 50–59 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2018.02.010>