

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHESCIENTIFIQUE



Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences et de la Technologie
Département de Génie des Procédés

Mémoire du Projet de fin d'étude

2^{ème} Année Master

**L'étude des interactions intermoléculaire entre l'édaravone et
le cucurbit[7]uril.**

Filière : Génie des Procédés
Spécialité : Génie des Procédés des matériaux

Présente par :
DJELLALA Halima

Sous la direction de :
Dr. LAFIFI Ismahan
Dr. MERABET Noura

Juin 2024.

Remerciements

Après la réalisation de ce projet ; nous tenons à remercier avant tout le Bon Dieu le tout puissant qui nous a donné le courage et l'aide nécessaire afin de pouvoir réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

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

J'adresse mes plus vifs remerciements à madame **LAFIFI Ismahane** docteur à l'Université de 8 mai 1945 Guelma qui a dirigé cette étude avec intérêt et attention. Je souhaite lui exprimer toute ma gratitude et ma profonde reconnaissance pour sa disponibilité sans faille ainsi que l'aide précieuse qu'elle m'a constamment apporté pour faciliter la réalisation de ce travail. Je l'assure de ma profonde gratitude et de mon grand respect pour ses grandes qualités tant humaines que professionnelles.

Je remercie aussi madame **MERABET Nora** ; docteur à l'université de GUELMA pour son aide, sa disponibilité, sa patience, ses conseils précieux, particulièrement son encouragement et sa grande expérience dans le domaine de la Chimie computationnelle.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour L'intérêt qu'ils ont porté à notre travail et ceci en acceptant de L'examiner.

Je tiens à remercier très sincèrement à l'ingénieur de laboratoire **ARAAR Nacira** et tous les membres de laboratoire LCCN de l'université 8 Mai 1945. Je témoigne enfin toute ma reconnaissance à notre famille, mes collègues ainsi que toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur Tendresse, leur soutien

et leurs prières Tout au long de mes études,

À mon frère Sobhi, mes sœurs khawla Imane et Bochra

L'épouse de mon frère Amel et Le mari de ma sœur Mouhssen

N'oublions pas la Princesse Djanna

Le prince Mohammed pour leurs encouragements.

A mes amies Amani, Ilhem, Ghada, Raoudha, Nada, Yasmine, Imane, Manal Et à tous

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

Je dédie ce modeste travail.

Sommaire

Introduction Générale	1
Références bibliographiques	3
Chapitre I : Les systèmes hôte et invité, complexe d'inclusion	4
I.1 Introduction	4
I.2 Histoire de cucurbite	4
I.2.1 Molécule hôte : cucurbite[7]uriles	5
I.2.2 Synthèse de cucurbite	6
I.2.3 Taille de cucurbite	8
I.2.4 Propriétés physico-chimiques	9
I.2.5 Applications des cucurbituriles	9
I.3 Molécule invité « edaravone »	9
I.3.1 Structure de l'edaravone	10
I.3.2 Propriétés chimiques et physiques de l'edaravone	10
I.3.3 Toxicité de l'edaravone	12
I.4 Les complexes d'inclusion	13
Références bibliographiques	15
Chapitre II Méthodes quantiques utilisées	19
II.1 Introduction	19
II.2 Équation de Schrödinger	19
II.3 L'hypothèse de Born-Oppenheimer	20
II.4 Approximation orbitélaire	20
II.5 Méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	21
II.5.1 Principale de la méthode DFT	21
II.5.2 Théorèmes de Hohenberg et Kohn	21
II.5.3 Equation de Hohenberg et Kohn :	22
II.6 Principales fonctionnelles utilisées en DFT	23
II.6.1 Approximation de la densité locale (LDA)	23
II.6.2 Approximation du gradient généralisé (GGA)	24
II.6.3 Les fonctionnelles hybrides	24
II.7 Bases d'orbitales atomiques	25
II.7.1 Les bases minimales	25
II.7.2 Les bases de pople	26
II.7.3 La base 6-31G	26
II.8 Orbitales Moléculaires Frontières HOMO-LUMO	26
II.8.1 Les descripteurs globaux de réactivité	27
II.8.2 Analyse orbitale des liaisons naturelles (NBO)	28
II.8.3 Analyse de Populations de Mulliken	29
II.9 Théorie des atomes dans les molécules (AIM)	30
II.10 Analyse non covalente du gradient de densité réduite par interactions NCI	31
References bibliographies	32
Chapitre III Résultats et discussions	34
III.1 Introduction	34

II.2 Logiciels de Modélisation Moléculaire	34
III.2.1 HyperChem 7.1	35
III.2.2 Gaussian09	35
III.2.3 GaussView	35
II.2.4 ChemBio3D	35
III.3 Modélisation du complexe Edv@CB[7]	36
III.4 Résultats et discussions	37
III.4.1 Energies de stabilisation du complexe d'inclusion	37
III.4.2 Energies des Orbitales Moléculaire Frontière (OMF) et les descripteurs de réactivité globale	38
III.4.3 Transfert de charge	39
III.4.4 Propriétés électroniques	41
III.4.5 Analyses topologiques	46
Références bibliographiques	49
Conclusion générale	51

Abréviations et Symboles

6-31G	La Split Valence-Triple Zêta (SV-TZ)
AIM	Atomes in molécules
B3LYP	Becke 3-parameters Lee-Yang-Parr
BSSE	Erreur de superposition de base
CB [n]	cucurbiturils
CB [5]	Cucurbit [5] urils
CB [6]	Cucurbit [6] urils
CB [7]	Cucurbit [7] urils
CB [8]	Cucurbit [8] urils
CB [10]	Cucurbit [10] urils
D	Moment dipolaire
DFT	Density Functional Theory
Edv	Edaravone
GGA	Generalized Gradient Approximation
HOMO	La plus haute orbitale moléculaire occupée
LCAO	Des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques
LDA	Approximation de la densité locale
LP	Bonding character of lone pair
LUMO	Orbitale moléculaire inoccupée la plus basse
NBO	Natural Bond Orbital
NCI	Interactions non covalentes
OMF	Energies des Orbitales Moléculaire Frontière
QTAIM	Théorie quantique des atomes dans les molécules
RDG	Gradient de densité réduit
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
$\nabla\rho(\mathbf{r})$	Laplacien de la densité d'électrons
σ	Bonding natural orbital of sigma type
σ^*	Anti-bonding natural orbital of sigma* type

Table des Figures

Figure I.1 Structure des cucurbituriles (de gauche à droite) CB[5], CB[6], CB[7], CB[8] et CB[10].	5
Figure I.2 Structure chimique du CB[7]	5
Figure I.3 : (a) Synthèse d'homologues (CB[n]) par condensation de glycolurile 1 ET du formaldéhyde dans des conditions acides. (b) Différentes représentations de la structure CB[7]	7
Figure I.4 Dimensions des cucurbites[n]uriles.	8
Figure I.5 Structure chimique de l'edaravone.	10
Figure III.1 Les structures géométriques de la edv (a), CB[7] (b) optimisées par la méthode B3LYP/6-31G(d).	36
Figure III.2 Le complexe Edv@CB[7].	37
Figure III.3 Structures géométriques du complexe edv@CB[7] optimisée par la méthode NBO. Les liaisons hydrogènes sont représentées en pointillés.	43
Figure III.4 les structures géométriques de CB[7] (a) avant et (b) après la complexation.	44
Figure III.5 Les structures géométriques de edv (a) avant et(b) après la complexation optimisée par la méthode B3LYP/6-31G(d).	45
Figure III.6 La représentation graphique de l'analyse AIM de la conformation A obtenue avec la fonctionnelle B3LYP-D/6-31G (d) dans la phase gazeuse.	46
Figure III.7 Isosurfaces RDG colorées représentant les régions d'interaction non covalente (NCI) dans edv@CB[7], calculé par B3LYP /6-31G(d) en phase gazeuse.	48

Liste des tableaux

Tableau I.1 Synthèse de la cucurbitane	7
Tableau I.2 Dimensions et propriétés physiques des CB[n].....	8
Tableau I.3 Propriétés physiques des CB[n].....	9
Tableau I.4 Propriété physico-chimique de l'edaravone	12
Tableau II.1 Caractéristiques principales des orbitales NBO	28
Tableau III.1 Différentes composantes énergétiques des complexes d'inclusion Edv@CB[7] obtenues à partir de l'edv@CB[7] dans la phase gazeuse	38
Tableau III.2 Résultats des calculs HOMO-LUMO et des descripteurs de réactivité globale optimisées par la méthode B3LYP/6-31G des complexes d'inclusion.....	39
Tableau III.3 Charges atomiques de Mulliken de l'edaravone isolé et dans le complexe CA optimisées par les méthodes B3LYP/6-31G // NBO dans la phase gazeuse	40
Tableau III.4 Différentes transitions électroniques impliquées dans le complexe edv@CB[7] obtenues par la méthode (DFT) / (B3LYP/6-31G-d).....	41
Tableau III.5 Orbitales donneuses et acceptrices d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$ Pour les complexes Edv@CB[7].	42
Tableau III.6 Les liaisons établies dans la cavité de CB [7].....	44
Tableau III.7 Paramètres géométriques de l'edv avant et après inclusion dans CB[7] calculées par la méthode B3LYP/6-31G(d).....	45
Tableau III.8 Les paramètres topologiques obtenus par la méthode AIM dans la phase gazeuse	47

Résumé

Dans ce présent travail, nous avons investi théoriquement, la structure et les propriétés électroniques des complexes d'inclusion des cucurbites[7] uriles (CB[7]) avec l'edaravone en utilisant la méthode DFT standard. Les résultats obtenus dans la phase gazeuse avec la fonctionnelle hybride B3LYP/6-31G(d) indiquent clairement que le complexe formé edv@CB[7] est thermodynamiquement favorable. Pour quantifier les interactions entre l'hôte et l'invité, les paramètres topologiques issus de l'approche AIM et la méthode du gradient de densité réduite (RDG) des interactions non covalentes (NCI) ont été calculés et interprétés.

Mots clés : Cucurbit[n]uril, complexes d'inclusion, DFT, AIM, RDG, NCI

Abstract

In this present work, we theoretically investigated the structure and electronic properties of cucurbit[7]uril (CB[7]) inclusion complexes with edaravone using the standard DFT method. The results obtained in the gas phase with the hybrid functional B3LYP/6-31G(d) clearly indicate that the complex formed edv@CB[7] is thermodynamically favorable. To quantify the interactions between host and guest, topological parameters from the AIM approach and the reduced density gradient (RDG) method of non-covalent interactions (NCI) were calculated and interpreted.

Keywords: Cucurbit[n]uril , inclusion complexes, DFT, AIM, RDG, NCI.

المخلص

في هذا العمل الحالي، استثمرنا نظريا الهيكل والخصائص الإلكترونية لمجمعات التضمين cucurbit[7]uriles (CB[7]) مع edaravone باستخدام طريقة dft القياسية. النتائج التي تم الحصول عليها في الطور الغازي مع المجموعة الوظيفية الهجينة ب B3LYP/6-31G(d) تشير بوضوح إلى أن المركب المتكون medv@CB[7] للديناميكا الحرارية. لتحديد التفاعلات بين المضيف والضيف ، تم حساب وتفسير المعلمات الطوبولوجية المستمدة من نهج الهدف وطريقة التدرج المنخفض الكثافة للتفاعلات غير التساهمية .

الكلمات الرئيسية : Cucurbit[n]uril ، مجمعات إدراج ، DFT ، AIM, RDG, NCI ،DFT

Introduction Générale

Introduction Générale

La chimie supramoléculaire est la science qui étudie tous les systèmes organisés dans lesquels deux entités moléculaires ou plus sont liées par des interactions non covalentes [1].

Le développement de cette branche de chimie a induit un grand intérêt pour l'étude des molécules présentant des cavités par exemple les cucurbites[n]urils [2]. Ces molécules cages sont devenues des modèles largement utilisés en raison de leur architecture moléculaire unique adaptée à la complexation d'un large éventail des composés.

Les complexes d'inclusions formés à partir de ces molécules sont devenus des modèles très répandus en raison de leurs structures moléculaires unique et aux diversités des applications tels que : solubilisation, protection physique et chimique, réduction de volatilité... En effet, la formation de ces complexes d'inclusions est stabilisée par des interactions hôte-invité : Van der Waals, liaison hydrogène, interactions hydrophobes... [3].

La littérature montre qu'il est possible de déterminer la structure géométrique des complexes d'inclusion à partir des propriétés chimiques et physiques obtenues sur la base d'une étude envisagée à l'aide des méthodes topologiques usuelles [4,5], par exemple NBO, AIM, NCI et RDG, ...

A l'heure actuelle, le formalisme de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), est devenu le meilleur procédé alternatif du fait qu'il permet de fournir une description plus précise des interactions mutuelles des systèmes poly électroniques [6]. Le calcul quantique basé sur le modèle de la fonctionnelle de la densité est incontestablement celui qui donne le meilleur compromis (qualité/temps).

Pour investir dans ce domaine de chimie supramoléculaire, nous avons étudié la complexation de l'edaravone dans le CB[7] afin d'améliorer sa solubilité et sa stabilité.

Dans notre travail, nous avons divisé ce mémoire en trois chapitres :

- ❖ **Le premier chapitre** : rapporte une description brève des molécules qui ont servi à la formation du complexe d'inclusion : l'edaravone et les cucurbitsurils, avec un aperçu sur

les complexes d'inclusion, leurs caractéristiques structurales, et leurs domaines d'applications.

- ❖ **Le deuxième chapitre** : reprend brièvement les éléments théoriques en relation avec les méthodes de calculs mise à profit pendant la réalisation de cette étude.
- ❖ **Le troisième chapitre** : Présente la méthodologie suivie et l'analyse des différents résultats computationnels obtenus au cours de ce travail.

Enfin, ce mémoire est clôturé par une conclusion générale.

Références bibliographiques :

- [1] Menger, F. M. (2002). Supramolecular chemistry and self-assembly. Proceedings of the National Academy of Sciences, 99(8), 4818-4822.
- [2] Szejtli, J. (1998). Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. Chemical reviews, 98(5), 1743-1754.
- [3] GHARBI, C. (2021). Investigation spectroscopique de l'inclusion du kétoprofène dans la β - cyclodextrine. Mémoire de Master Université 8 Mai 1945, Guelma.
- [4] Martre, A. M., Mousset, G., & Pouillen, P. (1990). Cyclodextrin host-guest inclusion complexes: Electrochemical characterization of a specific interaction with α -CD. Journal of electroanalytical chemistry and interfacial electrochemistry, 281(1-2), 279-282.
- [5] Kríž, Z., Koča, J., Imberty, A., Charlot, A., & Auzély-Velty, R. (2003). Investigation of the complexation of (+)-catechin by β -cyclodextrin by a combination of NMR, microcalorimetry and molecular modeling techniques. Organic & biomolecular chemistry, 1(14), 2590-2595.
- [6] Kohn, W., & Sham, L. J. (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. Physical review, 140(4A), A1133.

Chapitre 1 :

Les systèmes hôte et invité, complexe d'inclusion

Chapitre I : Les systèmes hôte et invité, complexe d'inclusion

I.1 Introduction

En 1987, D. J. Crumb, J. M. Lane et C. J. Pedersen a reçu le prix Nobel de chimie pour ses travaux sur le développement et l'utilisation de molécules avec des interactions hautement sélectives "spécifiques à la structure". Ils peuvent se reconnaître et décider avec quelles molécules interagir pour former des complexes. Les complexes sont constitués de deux molécules (invité et hôte), qui sont généralement stabilisées par des interactions π - π grâce à des forces telles que des liaisons hydrogène, des liaisons ioniques et des liaisons de van der Waals. Des molécules cages peuvent être générées à partir de différents types de molécules organiques telles que les calixarènes, les cyclodextrines, les hémicalcérans, les fluorénanes, et plus spécifiquement les cryptophanes et les cucurbituriles...etc. [1]

Une molécule cage est une molécule qui peut enfermer d'autres molécules. En chimie supramoléculaire, la liaison entre l'hôte (récepteur) et l'invité (substrat) est affectée par divers types de liaison, en plus de facteurs morphologiques tels que les effets de cavité (taille) et la capacité de l'invité à entrer et sortir de la cage moléculaire. Plusieurs types de molécules de cage naturelles et synthétiques sont rencontrés en chimie supramoléculaire. La plupart de ces interactions sont des interactions hôte-invité, récepteur-substrat ou des interactions complexes d'inclusion. [2]

I.2 Histoire de cucurbitite

Les cucurbiturils n'ont été utilisés pour la première fois en chimie supra moléculaire que dans les années 1990, grâce aux recherches pionnières menées par les équipes de Mock, Buschmann et Kim. Dans les années 2000, la création de nouveaux analogues de différentes tailles tels que les CB[5], CB[6], CB[7], CB[8] et CB[10] ont accru l'intérêt pour ces composés. Il a également été créé une synthèse d'analogues de cucurbiturils différemment substitués. [3]

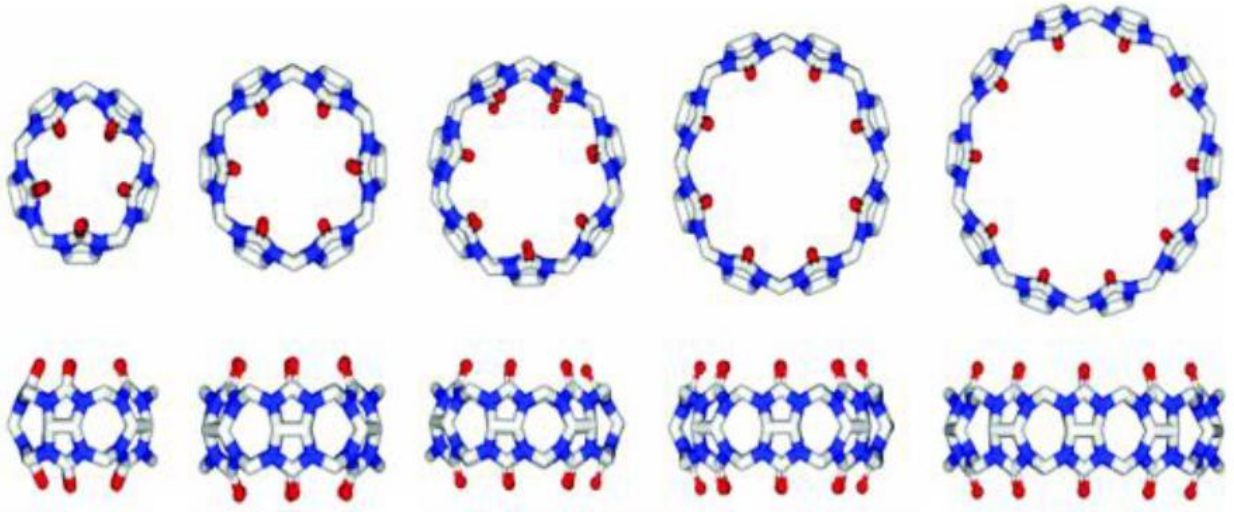


Figure I.1 Structure des cucurbituriles (de gauche à droite) CB[5], CB[6], CB[7], CB[8] et CB[10].

I.2.1 Molécule hôte : cucurbit[7]uriles

CB[7] fait partie de la famille des cucurbitacées macrocycliques[n]uril (CB[n], où $n = 5, 6, 7, 8, 10$) molécules. Ce groupe de molécules macrocycliques tire son nom du fait que leurs formes ressemblent à celles d'une famille de veines cucurbitacées.

Les CB[n] sont obtenus par condensation, qui est aidée par un acide contenant du formaldéhyde et des molécules de n-glycoluril pour créer des molécules avec des unités n-glycoluril liées par des groupes méthylène. Le nombre d'unités répétées de glycoluril détermine le diamètre et, par conséquent, le volume de la cavité. [4]

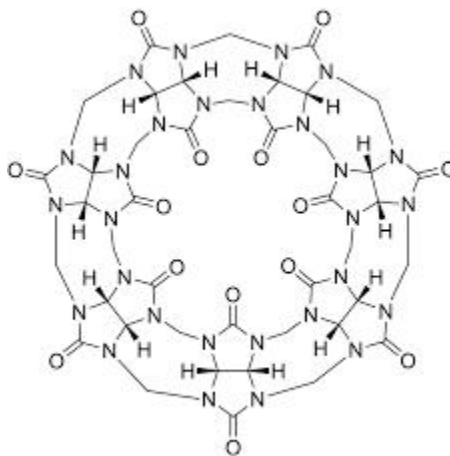


Figure I.2 Structure chimique du CB[7]

Les cucurbituriles (CB[n]s, n=5, 6, 7, 8 ou 10) sont une famille de macrocycles à base de glycoluril qui ont deux portails identiques à bordure carbonylée, une cavité hydrophobe pouvant contenir des molécules invitées neutres ou cationiques et une forme globale semblable à une citrouille. Les CB [n]s ont souvent été utilisés comme composants pour l'auto-assemblage de molécules mécaniquement imbriquées et d'interrupteurs moléculaires. De plus, le CB[7], en particulier, a attiré l'attention en raison de sa solubilité accrue dans l'eau par rapport à ses congénères. De plus, il forme des complexes d'inclusion stables avec des dérivés de viologène. Réseaux étendus qui intègrent Les sous-unités de type rotaxane sont des systèmes dynamiques dans lesquels les composants macrocycliques conservent une certaine liberté de mouvement tandis que les cadres. [5]

L'uril de cucurbitacées [7] est une molécule organique cyclique constituée de sept unités glycoluriles liées par des ponts méthylène. Il a une structure rigide en forme de tonneau avec deux entrées identiques aux deux extrémités pour encapsuler sélectivement des molécules invitées de taille, de forme et de polarité appropriées. L'uril de cucurbitacées[7] est connu pour sa forte affinité de liaison pour une variété d'hôtes organiques et inorganiques, y compris les médicaments, les acides aminés, les peptides et les ions métalliques. Cette propriété en fait des candidats prometteurs pour diverses applications dans des domaines tels que l'administration de médicaments, la catalyse et la détection.

I.2.2 Synthèse de cucurbite

Synthèse et séparation de cucurbitacées[n]uril afin d'obtenir les différentes cucurbitacées [n]uril nécessaires à toutes les expériences de liaison dépendantes de la taille, L'effet de la taille des cucurbitacées [n]urils sur les propriétés de liaison hôte-invité de cucurbitacées [n]uril [6]

Le cucurbiturile est une oligomère cyclique composée d'unités glycoluriles (1). Le glycolurile est une bicyclette préparée avec un rendement de 80% en une étape par la réaction de condensation de 1 équivalent de glyoxal (3) et 2 équivalents d'urée (4) à 85°C en milieu acide. (Figure I.3)

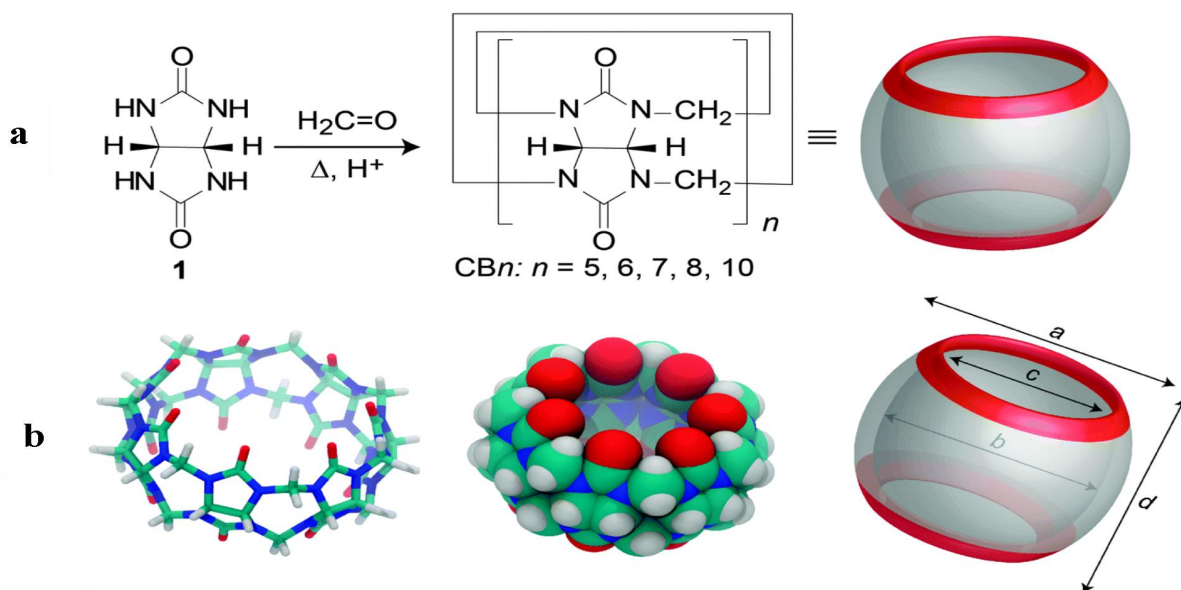


Figure I.3 : (a) Synthèse d'homologues (CB[n]) par condensation de glycolurile 1 ET du formaldéhyde dans des conditions acides. (b) Différentes représentations de la structure CB[7]

Tableau I.1 Synthèse de la cucurbitite

Année	Evènement
1905	La réaction de condensation du glycolurile avec un excès de formaldéhyde dans l'acide sulfurique concentré à une température élevée a été utilisée. [7]
1981	Un complexe de cette molécule a pu être cristallisé en présence de CaSO ₄ dans une solution d'acide sulfurique, et a été analysé par diffraction des rayons X permettant d'identifier sa structure comme étant un hexamère cyclique. [8]
1987	Après avoir effectué une analyse cristallographique aux rayons X sur le produit, il a été déterminé que sa structure était un hexamère macrocyclique de glycolurile, lié par des ponts méthylène (3) ils lui ont donné le nom de cucurbituril [9]
2000	Différente taille du CB ₆ , appelés CB ₅ , CB ₇ , CB ₈ et CB ₁₀ ont pu être identifiés lors de la réaction de formation du CB ₆ [8]. [10]
2001	- La cristallisation du complexe imbriqué CB[5] @CB[10]. - La synthèse sélective du CB ₆ et de ses différents analogues en fonction du solvant utilisé, de la quantité d'acide et de la température. [11]
2010	Une synthèse des cucurbitites [n]uriles a été réalisée par utilisation de microondes [12]
2013	La structure du plus grand (CB _n) (CB[14]) a été rapportée avec 14 unités de glycolurile normales reliées par 28 ponts méthylène

I.2.3 Taille de cucurbitite

Les CB[n] sont très symétriques, avec une cavité hydrophobe centrale accessible par deux portails alignés sur le pourtour de carbonyle. Le CB[n] a une profondeur de 9.1 Å et ses portails sont environ 2 Å plus étroits que la cavité. Cela peut entraîner une liaison constrictive qui peut entraver considérablement l'interaction et la dissociation des invités. Le diamètre extérieur, la cavité interne, le volume et le poids moléculaire augmentent progressivement en fonction du nombre d'unités glycoluriles des homologues de CB[n], allant de 5 à 10. Leur stabilité thermique élevée, sans aucun signe de décomposition observé jusqu'à 573 K, est une caractéristique distinctive du CB[n]. Toutefois, la solubilité. [14] La Figure 1.4 et le tableau I.2 résumant quelques caractéristiques des cucurbites[n]uriles.

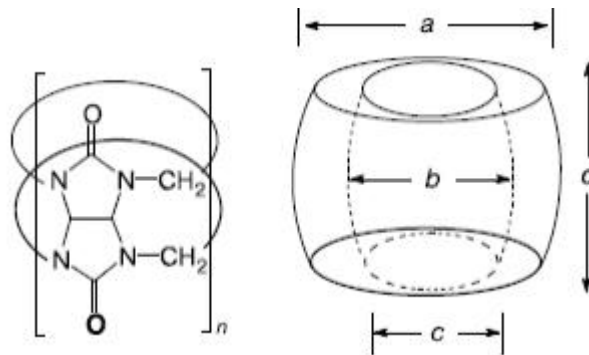


Figure I.4 Dimensions des cucurbites[n]uriles.

Tableau I.2 Dimensions et propriétés physiques des CB[n].

Propriétés	CB[5]	CB[6]	CB[7]	CB[8]	CB[10]
M (g.mol⁻¹)	830	996	1163	1329	1661
Diamètre Extérieure (Å) a	13,1	14,4	16,0	17,5	—
Cavité (Å) b	4,4	5,8	7,3	8,8	11,7
c (Å°)	2,4	3,9	5,4	6,9	10,0
Taille (Å)	9,1	9,1	9,1	9,1	9,1
Volume de la cavité (Å³)	82	164	279	479	870
Solubilité dans l'eau (mm)	3-4	0,05	5	<0,1	<0,05
Stabilité K	>693	698	643	>693	>573
pKa	—	3,02	2,20	—	—

I.2.4 Propriétés physico-chimiques

Les cucurbituriles ne sont pas couramment utilisés en raison de leur faible solubilité. En effet, le CB[6] et le CB[8] sont pratiquement insolubles dans l'eau ($< 10^{-5}$ M), tandis que le CB[5] et le CB[7] sont ($2,3 \cdot 10^{-2}$ M), ce qui est comparable à la solubilité des "-cyclodextrines", qui est de $1,6 \cdot 10^{-2}$ M. Les cucurbituriles peuvent être dissous dans des solutions aqueuses contenant des ions métalliques alcalins. Les ions Na^+ , par exemple, peuvent se lier aux portails des groupements carbonyles des fonctions urée, ce qui les rend solubles dans des solutions alcalines. De plus, la stabilité thermique des CB[5] et CB[7] est très élevée : le chauffage jusqu'à 370°C n'a montré aucune dégradation. [15]

Tableau I.3 Propriétés physiques des CB[n]

	M (g/mol)	Volume de la cavité (Å^3)	Solubilité dans l'eau (mM)
CB[5]	830	82	20-30
CB[6]	996	164	0.018
CB[7]	1163	279	20-30
CB[8]	1329	479	< 0.01
CB[10]	1661	870	-

I.2.5 Applications des cucurbituriles

Les propriétés de reconnaissance et de complexation des cucurbituriles ont amenés à être utilisés dans un certain nombre d'applications chimiques et biologiques. Exemples d'applications en :

- Pharmacologie.
- Catalyse. [16]

I.3 Molécule invité « edaravone »

L'edaravone (EDV) (3-méthyl-1-phényl-2-pyrazoline-5-one), un piègeur de radicaux, a été le premier agent neuroprotecteur utilisé en clinique pour le traitement de l'infarctus cérébral aigu. EDV peut être utilisé pour protéger les cellules cérébrales, les cellules endothéliales

vasculaires et les cellules nerveuses des dommages oxydatifs en inhibant la peroxydation lipidique. [17] il a été reconnu comme un agent préventif potentiel des maladies cardiovasculaires. [18]

Il a été approuvé au Japon en 2001 en tant que médicament pour le traitement infarctus du cerveau au stade aigu, et en 2015, il a été approuvé pour la sclérose latérale amyotrophique. [19]

I.3.1 Structure de l'edaravone

La structure chimique de l'edaravone (**Figure I.5**) est la 3-méthyl-2-pyrazolin-5-one, comme l'indique sa formule moléculaire [C₁₀H₁₀N₂O]. La structure de l'edaravone consiste en un cycle pyrazolone, qui est un cycle à cinq chaînons contenant deux atomes d'azote, un atome de carbone et deux doubles liaisons. La nature aromatique du composé, due à la présence du noyau phényle, contribue à sa stabilité et à sa réactivité. Le cycle pyrazolone est remplacé par un groupe méthyl en position 3 et un groupe phényle en position 1, ce qui renforce sa lipophilie et facilite sa pénétration dans le cerveau et la moelle épinière, exerçant ainsi ses effets neuroprotecteurs.



Figure I.5 Structure chimique de l'edaravone.

I.3.2 Propriétés chimiques et physiques de l'edaravone

L'edaravone a été rapporté dans les études pharmaceutiques :

- La perméabilité cutanée.
- Absorption de la muqueuse intestinale.
- Injection intravitréenne.

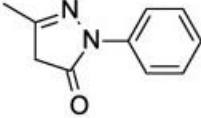
L'application clinique d'edaravone avec administration extravasculaire a été limitée à sa faible biodisponibilité. En termes de caractéristiques physico-chimiques :

- L'edaravone est un composé légèrement soluble.
- Améliore la peau par facilité d'utilisation et l'absorption de l'edaravone par la muqueuse intragastrique.
- Améliore la solubilité, la vitesse de dissolution et la stabilité le du mécanisme de la biodisponibilité de l'edaravone. [20]

Les propriétés antioxydantes et anti-apoptotiques ont été largement dans le traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, des lésions de reperfusion et du myocarde infarctus par administration intraveineuse en clinique. En tant que molécule soluble dans l'eau et les lipides, il a les avantages thérapeutiques de pénétrer la barrière hémato-encéphalique pour exercer des effets neuroprotecteurs. Par conséquent, le traitement pharmacologique par EDA a le potentiel d'éliminer le stress oxydatif et l'inflammation dus à son antioxydant et propriétés anti-inflammatoires. [21]

Les propriétés physico-chimiques de l'edaravone sont résumées dans le tableau 1. La constante de dissociation acide (pKa) de l'edaravone est de 7,0 et l'edaravone aux propriétés d'un acide faible, se dissociant pour permettre l'anion avec la libération d'un proton. La solubilité de l'edaravone dans l'eau dépend du pH, étant à peu près constante de pH 2 à, puis augmentant de pH 8 à 10. Dans l'eau / 1-octanol, la répartition dans l'eau augmente également avec le pH. Dans l'eau à pH 7,4, les pourcentages des formes neutres et d'edaravone ont été calculés à 28,5% et 71,5%, respectivement. [22]

Tableau I.4 Propriété physico-chimique de l'edaravone

Structure	
Nomenclature selon IUPAC	3-methyl-1-phenyl-2-perazoline-5-one
Formule brute	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
Masse molaire (g/mol)	174,2
Masse volumique (g/cm³)	1,12
Point de fusion (c°)	127-131 C°
Coefficients de répartition log(p)	1,24 (1-octane/ tampon, ph=6,0) 0,45 (1-octane/ tampon, ph=8,0)
Constant de dissociation acide	7,0
Solubilité dans l'eau (ug/ml)	25,4
Description	Cristaux ou poudre blancs à légèrement jaunâtres. Librement soluble dans le méthanol, l'éthanol (99,5) ou l'acide acétique (100) ; légèrement soluble dans l'eau ou l'éther di éthylique. Solubilité dans l'eau : 1,85 ± 0,15 mg / ml
La pression de la vapeur (mm Hg)	0,01A

I.3.3 Toxicité de l'edaravone

Les aminotransférases sériques surviennent chez une petite proportion de patients sous edaravone, mais la fréquence, le moment de l'apparition, la durée et la gravité de ces élévations n'ont pas été définies. Les taux de tests hépatiques anormaux pendant le traitement à l'edaravone seraient similaires à ceux observés pendant le traitement par placebo. La plupart des élévations ont disparu spontanément, et il n'y a eu aucun rapport d'arrêt du médicament pour des élévations des enzymes sériques. Des lésions hépatiques cliniquement apparentes dues à l'edaravone n'ont pas été signalées dans les essais préalables à la licence et n'ont pas été signalées lors de l'utilisation clinique ultérieure de l'edaravone, mais le nombre de patients traités a été peu élevé. Ainsi, les lésions hépatiques cliniquement apparentes de l'edaravone doivent être rares, voire inexistantes. [23]

I.4 Les complexes d'inclusion

Un complexe d'inclusion est une association moléculaire entre une ou plusieurs molécules dont l'une est l'hôte (le récepteur) et l'autre l'invitée (le substrat). La molécule « invitée » est alors encapsulée de façon totale ou partielle, le récepteur jouant le rôle de molécule « hôte ». Les liens entre la molécule hôte et la molécule invitée sont des interactions faibles, ce qui permet une dissociation aisée et douce. [24]

Les propriétés des complexes insolubles ou composés d'inclusion sont très utiles car elles sont réellement utilisées dans la séparation et la purification. Il est étonnant de voir que n'importe quel glucide hydrosoluble serait capable de créer de tels complexes insolubles avec des hydrocarbures non réactifs, des hydrocarbures à génération halo ou similaires. [25]

Par ailleurs, il est aussi important de prendre en compte la cinétique de la 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}). [26]



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

En plus de ces différentes considérations, le solvant utilisé lors de l'étape de complexation joue un rôle extrêmement important. En effet le gain d'énergie libre lors du processus de complexation dépend fortement de la qualité du solvant qui favorise ou limite l'association et la stabilité du système hôte-invité. [27]

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité des molécules hôtes constitue une encapsulation moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés physico-chimiques modifiées. [28]

1. Modification de la solubilité dans l'eau.
2. Modification de la fluorescence.
3. Modification des propriétés spectrales.
4. Modification de la réactivité chimique due à la molécule.
5. Diminution de la diffusion et de la volatilité

6. Modification des propriétés biologiques

L'exploitation des capacités d'inclusion et la biocompatibilité des molécules hôtes ont entraîné un accroissement du nombre et de la diversité des applications scientifiques et industrielles. [29]

7. La modification de ses propriétés spectrales (déplacements chimiques en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en UV, intensité de la fluorescence, etc.).

8. La modification de sa réactivité le soluté bénéficie ainsi d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse et voit sa stabilité accrue, la diminution de sa diffusion et de sa volatilité [30].

Références bibliographiques

- [1] Coudert, S. (2011). Caractérisation et purification de molécules cages de type cryptophane et cucurbituril pour des applications en IRM Xénon (Doctoral dissertation). Retrieved from universitaires européennes.
- [2] Merabet, N. (2017). Etude des interactions dans les systèmes hôte-invité (Doctoral dissertation). University of Guelma.
- [3] Freeman, W. A., Mock, W. L., & Shih, N. Y. (1981). Cucurbituril. *Journal of the American Chemical Society*, 103(24), 7367–7368.
- [4] Dominguez, C. S. H., & Hernández, P. (2015). Use of graphene and cucurbit[7]uril electrodes for the determination of amantadine in biological fluids. *American Journal of Analytical Chemistry*, 6(7), 623–630.
- [5] Das, G., Bhowmik, S., Sahu, D., & Banerjee, R. (2019). A polyrotaxanated covalent organic network based on viologen and cucurbit[7]uril. *Communications Chemistry*, 2(1), 106.
- [6] White, T. (2003). Supramolecular chemistry and synthesis of Cucurbit[n]uril (Doctoral dissertation). UNSW Sydney.
- [7] Behrend, R., Meyer, E., & Rusche, F. (1905). I. Ueber Condensationsproduct aus Glycoluril und Formaldehyde. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 339(1), 1–37.
- [8] Kim, J., Jung, I. S., Kim, S.-Y., Lee, E., Kang, J. K., Sakamoto, S., Yamaguchi, K., & Kim, K. (2000). New cucurbituril homologues: Syntheses, isolation, characterization, and X-ray crystal structures of cucurbit[n]uril (n= 5, 7, and 8). *Journal of the American Chemical Society*, 122(3), 540–541.
- [9] Mendez, M. P., García, F. M., Flores, S. L., Hernández, J. A., & Smith, R. (2009). Co-infection with pan-sensitive and multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerging Infectious Diseases*, 15(4), 578.

- [10] Kim, J., Jung, I. S., Kim, S.-Y., Lee, E., Kang, J. K., Sakamoto, S., Yamaguchi, K., & Kim, K. (2000). New cucurbituril homologues: Syntheses, isolation, characterization, and X-ray crystal structures of cucurbit[n]uril ($n= 5, 7, \text{ and } 8$). *Journal of the American Chemical Society*, 122(3), 540–541.
- [11] Day, A., Arnold, A. P., Blanch, R. J., & Snushall, B. (2001). Controlling factors in the synthesis of cucurbituril and its homologues. *The Journal of Organic Chemistry*, 66(24), 8094–8100.
- [12] Day, A. I., Blanch, R. J., Arnold, A. P., Lorenzo, S., Lewis, G. R., & Dance, I. (2002). A cucurbituril-based gyroscope: A new supramolecular form. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(2), 275–277.
- [13] Cheng, X. J., Liang, L. L., Chen, K., Ji, N. N., Xiao, X., Zhang, J. X., Zhang, Y. Q., Xue, S. F., Zhu, Q. J., Ni, X. L., & Tao, Z. (2013). Twisted cucurbituril. *Angewandte Chemie International Edition*, 125, 7393–7396.
- [14] Lagona, J., Mukhopadhyay, P., Chakrabarti, S., & Isaacs, L. (2005). The cucurbit[n]uril family. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(31), 4844–4870.
- [15] Szejtli, J. (2004). Past, present and future of cyclodextrin research. *Pure and Applied Chemistry*, 76(10), 1825–1845.
- [16] Boulbazine Youssra, A. T. H. M. A. N. I. (2021). Étude computationnelle de la stabilité des complexes d'inclusion des dérivés de benzoate de méthyle/cucurbite[7]urile. Mémoire, university of Guelma.
- [17] Rahim, M., Zaman, S. U., & Khan, M. S. (2014). β -Cyclodextrin interaction with edaravone: Molecular modeling study. In C. B. Johnson & M. K. Smith (Eds.), *Advances in Quantum Chemistry* (Vol. 68, pp. 269–278). Academic Press.
- [18] Ji, L., Zhang, J., Tian, Z., Zhang, J., & Li, L. (2016). The antioxidant edaravone prevents

cardiac dysfunction by suppressing oxidative stress in type 1 diabetic rats and in high-glucose-induced injured H9c2 cardiomyoblasts. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 94(9), 996–1006.

[19] Fong, C. W. (2019). Mechanism, structure activity relationships of lipid peroxidation of cell membranes and brain protection for cerebral ischemia by Edaravone and Edaravone analogs—a quantum mechanical study (Doctoral dissertation). Eigen Energy.

[20] Rong, W.-T., Chen, C.-W., Li, X., & Wang, G.-X. (2014). Hydroxypropyl-sulfobutyl- β -cyclodextrin improves the oral bioavailability of edaravone by modulating drug efflux pump of enterocytes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(2), 730–742.

[21] Fan, S.-R., Peng, X.-P., Sun, W.-J., & Liu, W.-Y. (2021). Edaravone attenuates cadmium-induced toxicity by inhibiting oxidative stress and inflammation in ICR mice. *Neurotoxicology*, 86, 1–9.

[22] Watanabe, K., Tanaka, Y., & Hatanaka, K. (2018). How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 62(1), 20–38.

[23] PubChem. Retrieved from [PubChem URL if available].

[24] Crini, G., Morcellet, M., & Morin, N. (2001). Inclusion complexes between cyclodextrin and substrate: a review. *ACTUALITE CHIMIQUE*, (11), 18-25.

[25] French, D. (1957). The Schrödinger dextrin's. In W. P. Neish (Ed.), *Advances in Carbohydrate Chemistry* (Vol. 12, pp. 189–260). Academic Press.

[26] Szejtli, J. (2004). Past, present and future of cyclodextrin research. *Pure and Applied Chemistry*, 76(10), 1825–1845.

[27] Del Valle, E. M. (2004). Cyclodextrins and their uses: A review. *Process Biochemistry*, 39(9), 1033–1046.

[28] Kois, D., & Brinker, U. H. (1998). Title of Article. *Journal of the American Chemical*

Society, 45(Issue), 4314–4319.

[29] Bounar, F., & Sebane, N. (2021). Étude comparative par la méthode DFT des complexes d'inclusion du zaltoprofène avec la bêta-cyclodextrine et le cucurbite[7]uril. Mémoire, university of Guelma.

[30] Cheriet, M. (2019). Étude par la méthode DFT des complexes d'inclusion de deux médicaments antituberculeux: Pyrazinamide et isoniazide avec la cucurbite[7]uril (Doctoral dissertation). université de Guelma.

Chapitre II :

Méthodes quantiques utilisées

Chapitre II Méthodes quantiques utilisées

II.1 Introduction

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrits par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [1]. La chimie quantique se base sur des postulats et sur des équations. Leur résolution permet la compréhension de phénomènes qui, par voie expérimentale, seraient très difficiles. L'un des principes fondamentaux de la mécanique quantique repose sur la résolution de l'équation de Schrödinger [2]. Dans ces dernières années, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) en anglais « Density Fonctionnel Théorie », est devenue une des méthodes les plus utilisées, pour le calcul de la structure électronique et la prédiction des propriétés physicochimiques des atomes, des molécules et même des solides [3], et actuellement la seule permettant l'étude des systèmes chimiques de grande taille avec la prise en compte des effets de la corrélation électronique de manière satisfaisante [4].

II.2 Équation de Schrödinger

L'équation de Schrödinger est l'équation fondamentale de la physique quantique. On la retrouve pour décrire des phénomènes plus variés que ce soit dans la physique atomique, l'optique quantique, la physique des plasmas, la chimie ou la biologie... L'équation de Schrödinger a été proposée de façon inductive par le physicien Erwin Schrödinger en 1926 [5], et c'est développée d'abord dans le but de décrire les petits objets (atomes) constitués d'une seule particule située dans un certain champ de force (l'électron au sein de l'atome d'hydrogène, par exemple). Une description complète d'un système quantique à N électrons nécessite le calcul de la fonction d'onde correspondante : $\psi(r_1, \dots, r_i, \dots, r_N)$, r_i représente la position de chaque électron i . En principe, ceci peut être obtenu à partir de l'équation de Schrödinger indépendante du temps :

utilisées

$$\hat{H}\psi = E\psi$$

II.1

Où : \hat{H} est l'opérateur Hamiltonien

E est l'énergie totale du système

Ψ est la fonction d'onde

II.3 L'hypothèse de Born-Oppenheimer

Du fait de la grande différence entre les masses des noyaux et des électrons, on estime que le mouvement des noyaux est beaucoup plus lent que celui des électrons ; on peut donc découpler le mouvement des électrons de celui des noyaux positifs, ces derniers étant considérés comme pratiquement fixes lors de l'étude du mouvement des électrons de la molécule. On peut donc écrire la fonction d'onde moléculaire comme suit :

$$\Psi_{\text{mol}} = \Psi_{\text{élé}} \cdot \Psi_{\text{nucl}}$$

II.2

Dans ce cadre, l'hamiltonien électronique est donné par l'équation suivante :

$$\hat{H}_{\text{éle}} = \sum_{\alpha=1}^N \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 \mathbf{r}\alpha \right) - \sum_{i=1}^n \sum_{\alpha=1}^N \frac{Z\alpha}{r_{i\alpha}} + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad \text{II.3}$$

Il est, par la suite, possible d'écrire l'équation de Schrödinger pour l'électron sous la forme

$$\hat{H} \cdot \Psi_{\text{éle}} = E_{\text{éle}} \cdot \Psi_{\text{éle}} \quad \text{II.4}$$

II.4 Approximation orbitélaire

L'équation de Schrödinger est difficile à résoudre en raison de la complexité des

Interactions entre électrons. L'approximation orbitélaire a permis de simplifier cette résolution en considérant la fonction d'onde du système électronique « éle » comme le produit

Des fonctions d'onde à une particule Φ [6]

$$\Psi_{\text{éle}} = \Phi_1(1) \cdot \Phi_2(2) \cdot \Phi_3(3) \dots \Phi_n(\mathbf{r}_n) \quad \text{II.5}$$

utilisées

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

$$\Phi_i(\mathbf{r}_i) = \Phi_i(\mathbf{r}_i)\eta(s_i) \quad \text{II.6}$$

II.5 Méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

Dans le formalisme de la théorie de la fonctionnelle de la densité, on exprime l'énergie en fonction de la densité électronique. Les premiers à exprimer l'énergie en fonction de la densité ont été Llewellyn Thomas et Enrico Fermi à la fin des années 1920. Le modèle de Thomas-Fermi développé en 1927 a été le premier à utiliser le concept de densité électronique. Calculer l'énergie d'un atome. [7]

II.5.1 Principale de la méthode DFT

Les fonctionnelles $T_e[\rho]$, $V_{ee}[\rho]$ et $V_{ne}[\rho]$ sont définies par la méthode DFT en utilisant la densité électronique $\rho(r)$ [8-9]. Par conséquent, on peut écrire la fonctionnelle de l'énergie totale de la manière suivante :

$$E(\rho) = T_e(\rho) + V_{ee}(\rho) + V_{ne}(\rho) \quad \text{II.7}$$

La méthode DFT est formalisée en utilisant les deux théorèmes de Hohenberg et Kohn [10]. Cette méthode est valable pour n'importe quel système interagissant avec plusieurs particules qui évoluent dans un potentiel externe.

II.5.2 Théorèmes de Hohenberg et Kohn

Premier théorème : la densité électronique d'un système d'électrons à l'état fondamental $\rho_0(r)$ détermine le potentiel extérieur $V_{ext}(r)$, qui représente l'interaction entre les électrons et les noyaux. L'hamiltonien électronique peut être calculé en fonction du potentiel externe et du nombre d'électrons N . selon le théorème, $\rho(r)$ détermine $V_{ext}(r)$ et le nombre d'électrons N dans le système est accessible par l'intégrale de $\rho(r)$ sur l'espace ($\int \rho(r) = N$)

Où $T_e[\rho]$ est la fonctionnelle d'énergie cinétique ; $V_{ee}[\rho]$ représente le potentiel d'interaction électron-électron et $V_{ext}[\rho]$ le potentiel externe.

utilisées

Deuxième théorème : La densité exacte d'un système d'électrons est ce qui réduit l'énergie électronique de ce système. La conséquence pratique de ce théorème est de pouvoir utiliser un principe variationnel pour déterminer l'énergie exacte d'un système à l'état fondamental. La méthode DFT présente des défis lorsqu'il s'agit de déterminer les fonctionnelles de l'équation (II.7) qui peuvent décrire la corrélation et l'échange des électrons d'un système, étant donné que les électrons sont des particules dynamiques qui sont dépendantes les entre elles. Kohn et Sham ont développé la solution de ce problème...

II.5.3 Equation de Hohenberg et Kohn :

L'énergie de l'état fondamental a été découverte par Kohn et Sham en 1965 à partir de la densité électronique de l'état fondamental. Puisque les théorèmes de Hohenberg et Kohn ne proposent pas de méthode de calcul de cette énergie. Selon Kohn-Sham, l'idée consiste à utiliser un système imaginaire de n électrons sans interaction, avec une densité d'électrons similaire à celle du système réel

$$E(\rho_r) = T[\rho(r)] + \int \rho(r) V(r) dr + V_{ee}(\rho_r) + E_{XC}(\rho_r) \quad \text{II.8}$$

L'énergie cinétique d'un système de particules sans interaction et ayant la même densité que le système réel est représenté par le terme $T[\rho(\mathbf{r})]$. L'énergie d'attraction électron noyau et le terme répulsif bi-électronique électron-électron sont respectivement désignés par les deux termes suivants :

Exc est le terme final qui désigne l'énergie d'échange corrélation. Il définit les apports d'échange et de corrélation (directement pris en considération en DFT, à la différence des méthodes HF). Ce dernier terme est malheureusement inconnu et il faut l'approximer pour résoudre l'équation de Kohn-Sham. Plusieurs catégories de fonctionnelles ont été créées pour représenter de manière optimale les contributions d'échange et de corrélation. On peut mentionner :

- Les fonctionnelles GGA (Approximation généralisée du gradient).

utilisées

- Les propriétés hybrides méta-GGA.
- Les propriétés méta-GGA.

II.6 Principales fonctionnelles utilisées en DFT

Comme nous avons dit, tous les termes de l'énergie et leur potentiel associé peuvent être évalués, sauf celui d'échange et de corrélation qui présentent la principale difficulté de la DFT. Il faut alors avoir recours à une approximation pour l'évaluer. Il existe plusieurs familles de fonctionnelles d'échange-corrélation, les plus usuelles sont :

II.6.1 Approximation de la densité locale (LDA)

L'approximation locale dite LDA (de l'anglais Local Density Approximation), est la plus simple et consiste à considérer la densité comme étant équivalente à celle d'un gaz d'électrons homogènes. Cette approximation se base sur le modèle du gaz d'électrons uniforme de densité $\rho(\mathbf{r})$ où le terme $\epsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r}))$ représente l'énergie d'échange-corrélation par particule. Dans ce terme il est possible de séparer la contribution d'échange ϵ_x de la contribution de corrélation ϵ_c .

$$\epsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r})) = \epsilon_x(\rho(\mathbf{r})) + \epsilon_c(\rho(\mathbf{r}))$$

II.9

Le terme d'échange, communément appelé "échange de Dirac" est connu exactement :

$$\epsilon(\rho(\mathbf{r})) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3\rho(\mathbf{r})}{\pi} \right)^{\frac{3}{4}}$$

II.10

La partie corrélation $\epsilon_c(\rho(\mathbf{r}))$ ne peut être exprimée de manière exacte. Pour l'énergie de corrélation $\epsilon_c(\rho(\mathbf{r}))$, aucune forme analytique exacte n'est connue. Il existe plusieurs propositions, [11], mais la fonctionnelle approchée la plus utilisée est celle proposée par Vosko et collaborateurs. Elle est basée sur une interpolation des résultats de calculs Monte Carlo [12] quantiques très précis sur un gaz uniforme d'électrons réalisés par Ceperley et Alder [13]. Cette approximation a été étendue aux systèmes sans contraintes de spin. Elle est connue sous le nom

utilisées

LSDA ou LSD (de l'anglais Local Spin Density Approximation) [14]. La fonctionnelle d'échange-corrélation dans ce cas, sépare les densités de spin α et β . Elle s'écrit sous la forme :

$$E_{XS}^{LSD}[\rho\alpha(\mathbf{r}), \rho\beta(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r}) \epsilon_{xc}(\rho\alpha(\mathbf{r}), \rho\beta(\mathbf{r})) d\mathbf{r}$$

II.11

Bien que cette approximation apporte une grande amélioration par rapport aux résultats "Hartree-Fock". Cependant la LDA, présente quelques défauts : certaines grandeurs sont surestimées, telles que les énergies de liaisons, d'autres sont sous-estimées, telles que les longueurs de liaisons.

II.6.2 Approximation du gradient généralisé (GGA)

Au niveau moléculaire, les différences de densité peuvent révéler les conséquences et la nécessité d'introduire ces effets dans la fonctionnelle d'échange-corrélation. Ainsi, dans le but de rechercher de meilleures performances et des résultats bien précis, et comme une tentative de classer des approximations de la fonctionnelle d'échange-corrélation [15]. L'approximation dite du gradient généralisé (GGA) [16] est une autre approche très intéressante en LDA, parfois aussi appelées méthodes non locales, ont été développées de manière à prendre en compte cette variation de la densité en exprimant les énergies d'échanges et de corrélation en fonction de la densité mais également de son gradient (c'est-à-dire sa dérivée première).

II.6.3 Les fonctionnelles hybrides

Le terme hybride fait référence à l'utilisation combinée de l'énergie d'échange exacte du modèle Hartree-Fock (HF) et de l'énergie d'échange-corrélation au niveau DFT...

Afin d'améliorer encore les performances de la DFT, une troisième génération de fonctionnelles a été définie.

Ces fonctionnelles comportent un certain pourcentage de l'échange non local Hartree-Fock, l'énergie d'échange et de corrélation s'écrit :

$$E_{XC}^{\text{hybride}} = aE_X^{HF} + (1-a)E_X^{LDA} + bE_X^{GGA} + cE_C^{LDA} + dE_C^{GGA} \quad \text{II.12}$$

utilisées

II.6.3.1 La fonctionnelle B3LYP

La B3LYP c'est Le fonctionnel hybride la plus répandue et la plus employée par les chimistes :

- regroupe des fractions de l'énergie d'échange de LDA.
- regroupe de l'énergie de corrélation de LDA et de GGA (LYP).

Tout cela étant modulé par trois paramètres empiriques. Les résultats de cette fonctionnelle sont extrêmement précis pour de nombreux systèmes. [17]

$$E_{XC}^{B3LYP} = a^0 E_x^{LDA} + (1 - a^0) E_x^{exact} + a^1 E_x^{B88} + E_c^{LDA} + a_2 (E_c^{LYP} + E_c^{LDA}) \quad \text{II.13}$$

Avec les coefficients égaux à : $a=0,20$, $b=0,72$, $c=0,81$. Sont des quantités semi-empiriques déterminées par un lissage des chaleurs de formation d'un ensemble standard de molécules. Cette fonctionnelle donne des résultats remarquablement précis pour un grand nombre de systèmes [18]. La fonctionnelle B3LYP est l'une des fonctionnels hybrides les plus couramment employées dans l'analyse de systèmes moléculaires.

II.7 Bases d'orbitales atomiques

Les orbitales moléculaires obtenues par les méthodes ab-initio ou DFT sont exprimés comme des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques (LCAO) [19]. Une orbitale atomique de type 1s, 2s, 2px, 2py peut être représentée mathématiquement par une ou plusieurs fonctions (proches des solutions de l'équation de Schrödinger pour l'atome H). L'ensemble de ces fonctions pour tous les atomes d'une molécule est appelé « base d'orbitales atomiques ». Cette dernière est nommée « base simple zêta » si chaque orbitale atomique d'un atome est représentée par une seule fonction, « base double zêta » si elle est représentée par deux fonctions. Plusieurs catégories de bases peuvent être distinguées, les plus développées sont :

II.7.1 Les bases minimales

Dans ces bases, les orbitales de cœur et de valence comprennent le même nombre de primitives Gaussiennes. Les résultats obtenus sont moins coûteux en temps de calcul mais restent

utilisées

insuffisants pour la recherche et les comparaisons avec les analyses expérimentales.

II.7.2 Les bases de pople

Ce sont des bases à valence séparée qui ont été introduites par l'équipe de John Pople et sont typiquement en forme de « X-YZG ». Dans ce cas, X représente le nombre de gaussienne utilisées pour décrire chaque orbitale atomique de cœur. Le Y et le Z indiquent que les orbitales de valence sont composées chacune de deux fonctions, la première étant composée d'une combinaison linéaire de Y fonctions gaussiennes primitives, l'autre d'une combinaison linéaire de Z fonctions gaussiennes. Dans ce cas, la présence de deux nombres après le trait d'union indique que la base est une base double zêta à Valence séparée [20]. La différence entre deux fonctions Y et Z réside essentiellement dans les exposants ξ des fonctions gaussiennes, plus grands pour Y (la fonction Y est plus contractée que Z). Les bases les plus utilisées dans cette catégorie sont la 6-31G et la 3-21G.

II.7.3 La base 6-31G

La base 6-31G est constituée de deux familles des orbitales atomiques : les orbitales de cœur sont exprimées par une contraction de 6 gaussiennes primitives, et les orbitales de la couche de valence sont exprimées par des contractions de 3, 1 gaussiennes respectivement. Quelques exemples de ces bases : la base 6-31G* et la base 6-31+G*. On note par le signe « + » la présence d'orbitales diffuses, et par un astérisque « * » les orbitales de polarisation. La base 6-31G* ou 6-31G (d) signifie qu'un jeu de fonction « d » a été ajouté à tous les atomes (sauf H) dans la molécule, alors qu'une base 6-31G** ou 6-31G (p, d) signifie qu'un jeu de fonctions « p » a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions « d » ont été ajoutées aux autres atomes. Dans ce travail, la base 6-31G est celle utilisée pour tous les calculs [21]

II.8 Orbitales Moléculaires Frontières HOMO-LUMO

Deux atomes se combinent, les deux orbitales atomiques forment deux orbitales moléculaires : une avec une énergie inférieure (l'orbitale de liaison) et une autre avec une énergie plus élevée (l'orbitale anti liante).

Si n_A et n_B sont les nombres d'OM dans A et B, calcules les OM revient à traiter le

utilisées

problème $nA nB$ avec deux trajectoires. Une première simplification peut être faite en affirmant que les interactions avec deux électrons ont un effet stabilisant, tandis que les interactions avec quatre électrons ont un effet déstabilisant. Nous ne considérons que les interactions correspondant à deux paires d'OM proches vacants et occupés et ignorons toutes les autres. Occupé le plus élevé (HOMO) et l'OM libre le plus bas (LUMO) sont appelés orbitales frontières de Fukui car ils séparent les orbitales occupées et libres. [21]

Il réagit donc principalement avec les HOMO particulièrement énergétiques.

A l'inverse, les électrophiles (compose déficients en électrons) ont tendance des électrons qui ne peuvent être acceptés que dans des orbitales vides.

Par conséquent, l'électrophile réagit essentiellement avec son LUMO à faible énergie.

La stabilisation dépend de l'écart énergétique HOMO-LUMO et du chevauchement entre les orbitales en interaction.

II.8.1 Les descripteurs globaux de réactivité

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

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

Le potentiel électrochimique (μ), est lié à l'électrophilie et la nucléophilie d'une molécule [22], Il est l'inverse de l'électronégativité de Mulliken (χ) [23].

S'écrit :

$$\mu = \frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO})$$

utilisées

II.14

La dureté globale (η), exprime la résistance de la molécule au transfert de charge qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte, elle mesure donc la stabilité de la molécule [24] :

$$\eta = \frac{1}{2} (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{LOMO}})$$

II.15

L'électrophilicité (ω) s'écrit :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

II.16

Et on a :

$$\Delta N = \frac{\mu}{\eta}$$

II.17

Et :

$$\text{ECT} = (\Delta N_{\text{max}})_{\text{Hote}} - (\Delta N_{\text{max}})_{\text{invité}}$$

II.18**II.8.2 Analyse orbitale des liaisons naturelles (NBO)**

L'idée originale de la méthode NBO est de proposer un découpage de la densité électronique d'un système moléculaire pour décrire la structure électronique de la molécule dans un schéma de type Lewis [25]. Ainsi la densité est décrite sur et entre les atomes avec des doublets de cœur (CR), des doublets non-liants (LP), des doublets de liaison (BD) résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons dans des orbitales hybrides.

Tableau II.1 Caractéristiques principales des orbitales NBO

Type NBO	Centre	Couche	L/NL
Coeur c_A	1-c	Cœur	L
Non-lié (doublet libre) n_A	1-c	Valence	L
Liant Ω_{AB}	2-c	Valence	L

utilisées

Anti-liant Ω_{AB}^*	2-c	Valence	NL
Rydberg r_A	1-c	Rydberg	NL

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

L'estimation de leurs énergies est faite par la théorie de perturbation de deuxième ordre. Pour chaque NBO(i) donneur et NBO(j) accepteur, l'énergie de stabilisation est liée à la délocalisation de i vers j, donnée par l'équation :

$$(2) = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_i \epsilon_j}$$

II.19

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

II.8.3 Analyse de Populations de Mulliken

Car charge totale d'une molécule est naturellement répartie entre tous les atomes qui la composent. Chaque atome porte donc une charge partielle en fonction de sa nature et de son environnement. Cependant, d'un point de vue théorique, elles restent encore difficiles à formuler car carrelles ne correspondent pas à des grandeurs observables. De nombreuses données expérimentales, comme les déplacements chimiques RMN du ^{13}C et les moments dipolaires, sont régulièrement corrélées, mais ces grandeurs ne permettent pas d'accéder à des valeurs « exactes ». Des charges partielles peuvent être calculées. Tous ces modèles sont basés sur le partage de la population électronique entre les atomes du système. Le choix du schéma de répartition est très important car il détermine la qualité de la répartition des charges qui en résulte. Parmi les méthodes de calcul des charges partielles figurent :

- Méthode basée sur les moments dipolaires
- Méthode basée sur la densité électronique
- Méthode basée sur les orbitales moléculaires. Cette dernière repose sur deux types

utilisées
d'analyse :

- Analyse de la population naturelle (ANP).
- Analyse de la population de Mulliken.

Mulliken propose une méthode initiale de calcul des charges partielles en 1955. L'approche qu'il propose à l'époque se distingue par sa simplicité numérique et conceptuelle, et elle reste l'une des plus utilisées aujourd'hui. La différence entre la population électronique de l'atome isolé (z_i) et celle de l'atome au sein du Chapitre II Méthodes de chimie quantique 28 molécule est connue sous le nom de charge de Mulliken portée par l'atome i . La somme des électrons dans les orbitales atomiques centrées sur i et la moitié des électrons dans les orbitales moléculaires construites à partir d'orbitales atomiques centrées sur i constituent cette dernière. Par conséquent, sa formulation mathématique est la suivante :

$$q_{ii} = Z_i = \left(\sum_{\mu \in i} \mathbf{D} \mathbf{S} \mu \mu + \frac{1}{2} \sum_{\mathbf{u} \neq \mathbf{v}} (\mathbf{D} \mathbf{S})_{\mathbf{u} \mathbf{v}} \right)$$

II.20

\mathbf{S} : est la matrice des recouvrements,

\mathbf{D} : est la matrice densité et μ : désigne une fonction de base quelconque (la somme des fonctions $\mu \in i$ correspond à la base décrivant l'atome i) [26].

II.9 Théorie des atomes dans les molécules (AIM)

La théorie des atomes dans les molécules (en anglais : Atoms In Molécules (AIM) ou Quantum Theory of Atoms In Molécules (QTAIM)) est un modèle de chimie quantique qui définit la liaison chimique d'un système en utilisant une approche topologique de la densité électronique, développée par R. Bader à partir des années 1960 [27]. Pour analyser la densité électronique, elle se sert d'une méthode topologique qui permet de diviser l'espace moléculaire en domaines atomiques. Un calcul de mécanique quantique peut être utilisé pour obtenir cette densité [28]. La théorie AIM se distingue donc par sa capacité à définir une liaison en fonction de la densité électronique, plutôt que de prendre en compte des aspects orbitaux ou géométriques.

utilisées

II.10 Analyse non covalente du gradient de densité réduite par interactions

NCI

C'est une méthode d'analyse, utilisant la densité électronique du système ρ , et permet d'identifier la nature des liaisons non-covalentes intervenant dans la structure du système étudié [29-30]. Afin d'analyser la nature des interactions, une fonction scalaire a été introduite, il s'agit du gradient réduit de la densité $s(\rho)$ dépendant à la fois de ρ et de son gradient :

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

II.21

Le gradient de densité réduite (RDG) est une quantité fondamentale sans dimension utilisée pour décrire l'écart par rapport à une distribution homogène d'électrons

utilisées

References bibliographies

- [1] Boyd, D. B., & Lipkowitz, K. B. (1982). Molecular mechanics: The method and its underlying philosophy. *Journal of Chemical Education*, 59(4), 269.
- [2] Schrödinger, E. (1926). SCHRÖDINGER 1926C. *Annalen der Physik*, 79, 734.
- [3] Corminboeuf, C., Tran, F., & Weber, J. (2006). The role of density functional theory in chemistry: Some historical landmarks and applications to zeolites. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 762(1-3), 1-7.
- [4] Skylaris, C. K. (1999). *The computational modelling of heavy atom chemistry* (Doctoral dissertation, University of Cambridge).
- [5] Cavalcante, F. S. A., Costa Filho, R. N., Ribeiro Filho, J., De Almeida, C. A. S., & Freire, V. N. (1997). Form of the quantum kinetic-energy operator with spatially varying effective mass. *Physical Review B*, 55(3), 1326.
- [6] Ghaddab, B. (2012). *Développement d'un capteur de gaz à base de couche hybride dioxyde d'étain/nanotubes de carbone* (Doctoral dissertation, Université de Franche-Comté).
- [7] Cardey, B. (2007). *Etude théorique des mécanismes d'oxydation de thiols en milieu d'intérêt biologique* (Doctoral dissertation, Université de Franche-Comté).
- [8] Thomas, L. H. (1927, January). The calculation of atomic fields. In *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* (Vol. 23, No. 5, pp. 542-548). Cambridge University Press.
- [9] Dirac, P. A. M. (1995). *The collected works of PAM Dirac: Volume 1: 1924-1948* (Vol. 1). Cambridge University Press.
- [10] Hohenberg, P., & Kohn, W. J. P. R. (1964). Density functional theory (DFT). *Phys. Rev*, 136(1964), B864.
- [11] Perdew, J. P. (1986). Density-functional approximation for the correlation energy of the

utilisées

inhomogeneous electron gas. *Physical Review B*, 33(12), 8822.

[12] Blankenbecler, R., Scalapino, D. J., & Sugar, R. L. (1981). Monte Carlo calculations of coupled boson-fermion systems. I. *Physical Review D*, 24(8), 2278.

[13] Ceperley, D. M., & Alder, B. J. (1980). Ground state of the electron gas by a stochastic method. *Physical Review Letters*, 45(7), 566.

[14] Singh, D. J. (1991). Adequacy of the local-spin-density approximation for Gd. *Physical Review B*, 44(14), 7451.

[15] Vosko, S. H., Wilk, L., & Nusair, M. (1980). Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: A critical analysis. *Canadian Journal of Physics*, 58(8), 1200-1211.

[16] Langreth, D. C., & Perdew, J. P. (1980). Theory of nonuniform electronic systems. I. Analysis of the gradient approximation and a generalization that works. *Physical Review B*, 21(12), 5469.

[17] Bolm, C., Schiffrers, I., Dinter, C. L., & Gerlach, A. (2000). Practical and highly enantioselective ring opening of cyclic meso-anhydrides mediated by cinchona alkaloids. *The Journal of Organic Chemistry*, 65(21), 6984-6991.

[18] Barone, V. (1994). Inclusion of Hartree-Fock exchange in the density functional approach. Benchmark computations for diatomic molecules containing H, B, C, N, O, and F atoms. *Chemical Physics Letters*, 226(3-4), 392-398.

[19] Sander, M., Raj, A., Inderwildi, O., Kraft, M., Kureti, S., & Bockhorn, H. (2009). The simultaneous reduction of nitric oxide and soot in emissions from diesel engines. *Carbon*, 47(3), 866-875.

[20] Hehre, W. J., Lathan, W. A., Ditchfield, R., Newton, M. D., & Pople, J. A. (1970). Gaussian (Quantum Chemistry Program Exchange, Program No. 70, 1970, 237).

utilisées

- [21] Bamford, K. L., Longobardi, L. E., Liu, L., Grimme, S., & Stephan, D. W. (2017). FLP reduction and hydroboration of phenanthrene o-iminoquinones and α -diimines. *Dalton Transactions*, 46(16), 5308-5319.
- [22] Geerlings, P., De Proft, F., & Langenaeker, W. (2003). Conceptual density functional theory. *Chemical Reviews*, 103(5), 1793-1874.
- [23] Mulliken, R. S. (1934). A new electroaffinity scale; together with data on valence states and on valence ionization potentials and electron affinities. *The Journal of Chemical Physics*, 2(11), 782-793.
- [24] Pearson, R. G. (1963). Hard and soft acids and bases. *Journal of the American Chemical Society*, 85(22), 3533-3539.
- [25] Bodapati, R., Dey, G. R., Ramteke, G. R., Krishnakanth, K. N., Rao, S. V., Jose, K. J., & Das, S. K. (2021). Carbazole-based π -conjugated 2, 2'-Bipyridines, a new class of organic chromophores: Photophysical, ultrafast nonlinear optical and computational studies. *Dyes and Pigments*, 185, 108932.
- [26] Ruggiero, G. D. (1999). *Theoretical modelling of organic reaction mechanisms in solution* (Doctoral dissertation, University of Bath, United Kingdom).
- [27] Tripathi, M. N., Shida, K., Sahara, R., Mizuseki, H., & Kawazoe, Y. (2012). First-principles analysis of structural and opto-electronic properties of indium tin oxide. *Journal of Applied Physics*, 111(10).
- [28] Bader, R. F. (1998). A bond path: A universal indicator of bonded interactions. *The Journal of Physical Chemistry A*, 102(37), 7314-7323.
- [29] Johnson, E. R., Keinan, S., Mori-Sánchez, P., Contreras-García, J., Cohen, A. J., & Yang, W. (2010). Revealing noncovalent interactions. *Journal of the American Chemical Society*, 132(18), 6498-6506.
- [30] Narth, C., Maroun, Z., Boto, R. A., Chaudret, R., Bonnet, M. L., Piquemal, J. P., &

utilisées

Contreras-García, J. (2016). A complete NCI perspective: From new bonds to reactivity. In R. Carlsen & D. Marx (Eds.), *Applications of Topological Methods in Molecular Chemistry* (pp. 491-527). Springer.

Chapitre III

Résultats et discussions

Chapitre III Résultats et discussions

III.1 Introduction

Dans ce travail, nous avons étudié théoriquement le complexe d'inclusion de l'edaravone avec le cucurbit[7]uril (CB[7]), via la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) au niveau théorique B3LYP/6-31G. Afin d'obtenir des informations complémentaires et utiles sur le phénomène de complexation, qui est inaccessible expérimentalement, nous avons envisagé une étude théorique de la complexation par inclusion de l'edaravone avec le cucurbit[7]. L'objectif de ce travail est de fournir des informations approfondies sur la géométrie structurale du complexe d'inclusion et de souligner les principales interactions intermoléculaires responsables à la stabilité du complexe formé via l'analyse NBO, QTAIM et interaction non covalente (NCI) [1].

II.2 Logiciels de Modélisation Moléculaire

Un logiciel de modélisation moléculaire comprend de manière générale les modules suivants :

- Construction, visualisation et manipulation des molécules.
- Présentation des résultats des calculs chimiques sous une forme graphique.
- Réalisation de l'analyse de la fonction d'onde électronique.
- Prédiction des énergies, structures moléculaires et fréquences de vibration des systèmes.
- Sauvegarde des structures et gestion des fichiers
- Etude des propriétés moléculaires.

III.2.1 HyperChem 7.1

Hyperchem est un logiciel conçu par la société Hypercube, il rassemble dans une même interface un ensemble d'outils dédiés à la modélisation moléculaire. Il possède plus de méthodes de calculs (mécanique moléculaire, semi-empirique, ab initio et DFT) pour calculer plus de propriétés.

HyperChem 8.0.6 propose d'autres modules (QSAR, recherche conformationnelle, ...) et permet d'aller plus loin. Il propose également des outils permettant d'adapter HyperChem à nos besoins (scripts, Chemist's Développeur Kit, module d'impression de qualité). [2]

III.2.2 Gaussian09

Gaussian09 est le dernier des programmes de structures électroniques de la série Gaussian. Il est utilisé par de nombreux chimistes, ingénieurs chimistes, biochimistes, physiciens et autres pour une recherche dans des domaines connus, mais surtout pour faire émerger des propriétés inconnues dans le domaine concerné. [3]

III.2.3 GaussView

GaussView est la dernière itération d'une interface graphique utilisée avec Gaussian. Il aide à la création de fichiers d'entrée. GaussView, permet à l'utilisateur d'exécuter des calculs gaussiens à partir d'une interface graphique sans avoir besoin d'utiliser une instruction de ligne de commande et aide à l'interprétation de la sortie gaussienne (par exemple, il est utilisé pour tracer des propriétés, animer des vibrations, visualiser des spectres calculés, etc.) [4]

III.2.4 ChemBio3D

ChemBio3D permet aux chimistes et biochimistes d'utiliser des graphiques de surface moléculaire de qualité et des méthodes de calcul rigoureuses. Grâce à l'intégration à l'analyse moléculaire, ChemBio3D regroupe plusieurs logiciels à la fois comme Gaussian 03, Mopac, MM2, GAMESS et la méthode de Huckel. Le programme ChemDraw intégré dans ChemBio3D permet de dessiner les molécules et les visualiser en 3D pour faire la modélisation. [5]

III.3 Modélisation du complexe Edv@CB[7]

Les étapes quand doit suivre pour faire la modélisation d'un complexe d'inclusion sont :

- La construction des molécules qui le forme ;
- L'optimisation des géométries construites ;
- Formation des complexes à partir des molécules optimisées ;
- La recherche de la structure du complexe le plus stable et enfin l'analyse des résultats.

La structure initiale de l'edv (Figure III.1.a) a été construite à l'aide de l'interface graphique de HyperChem 8.0 tandis que la structure de la CB[7] (Figure III.1.b) a été extraite du logiciel ChemBio3D Ultra (version 18.0, Cambridge software), ensuite, les structures de l'Edv ainsi que celle de la CB[7] ont été optimisées par la méthode B3LYP/6-31G(d) implémentée dans le logiciel Gaussian09, à l'aide de l'interface graphique Gaussview06.

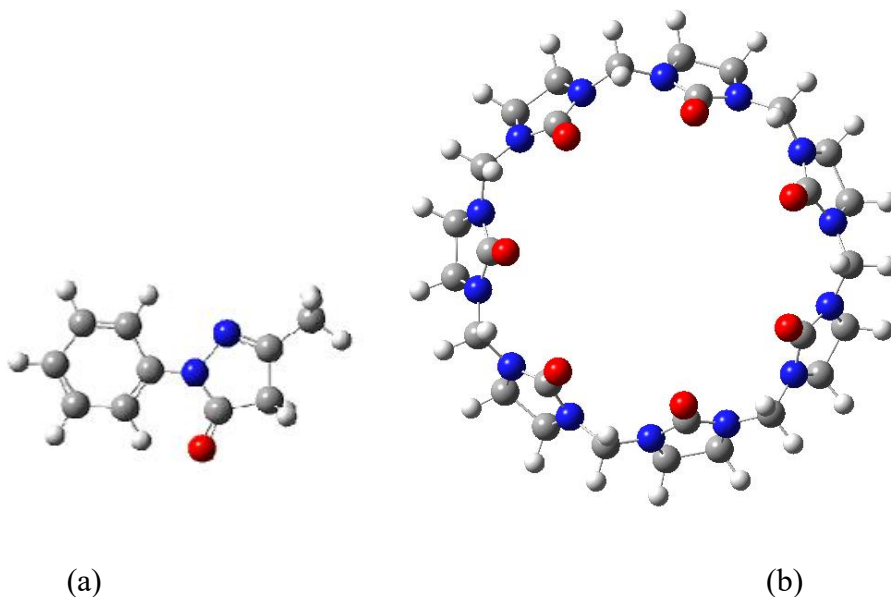


Figure III.1 Les structures géométriques de la edv (a), CB[7] (b) optimisées par la méthode B3LYP/6-31G(d).

Pour former le complexe d'inclusion, la structure optimisée de l'edv a été introduite dans le centre de la cavité de la CB[7] déjà optimisée : L'invité est déplacé à travers la cavité hôte le long de l'axe Z de -7,5 à 7,5 Å avec un pas de 0,3 Å. Pour chaque étape, la molécule invitée est tournée autour de l'axe Z par intervalles de 3° de 0° à 360. On peut alors trouver la structure du complexe le plus stable.

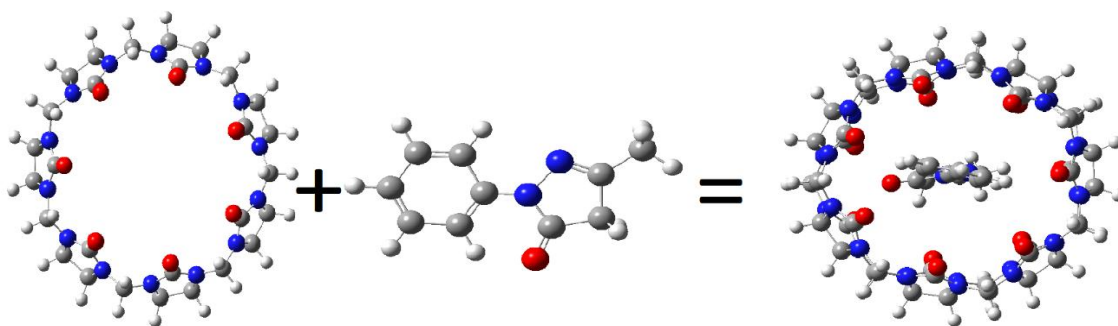


Figure III.2 Le complexe Edv@CB[7].

III.4 Résultats et discussions

III.4.1 Energies de stabilisation du complexe d'inclusion

Après optimisation du complexe edv@CB[7] dans la phase gazeuse, les différents termes énergétiques sont calculés et récapitulés dans le tableau III.1.

Pour évaluer la stabilité des complexes formés, nous avons calculé les énergies de complexation en utilisant l'équation suivante :

$$\Delta E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{hôte}} \text{ et } E_{\text{invité}})_{\text{optimise a l'etat isole}} \quad \text{III.1}$$

Où E_{complexe} , $E_{\text{hôte}}$ et $E_{\text{invité}}$ représentent respectivement l'énergie totale du complexe et les énergies de l'hôte et de l'invité à l'état isolé (avant complexation).

Ordinairement utilisée dans le monde des atomes et des molécules, la notion de moment dipolaire intervient pour décrire l'origine du rayonnement de ces systèmes ainsi que les forces de Van der Waals. Les dimensions des moments dipolaires sont : Charge \times distance. Les unités SI

sont donc (Cm). On utilise aussi le debye (D) : $1 \text{ D} = 3,33564 \times 10^{-30} \text{ Cm}$.

Tableau III.1 Différentes composantes énergétiques des complexes d'inclusion Edv@CB[7] obtenues à partir de l'edv@CB[7] dans la phase gazeuse

Dans la phase gazeuse			
	Edaravone	CB[7]	Edv@CB[7]
E (Kcal/mol)	-358804,44	-2643186,875	-3002007,74
ΔE (Kcal/mol)			-16,42
D (debye)	3,4	0,009527	2,82

D'après le tableau ci-dessus, les constatations suivantes peuvent être tirées :

- L'énergie de complexation est de -16,42 kcal/mol indique que la formation du complexe est thermodynamiquement favorable. Cette valeur négative signifie que l'énergie totale du complexe est inférieure à celle des molécules hôte et invitée séparées.

- Le fait que le moment dipolaire du complexe (2.82 debye) soit plus proche de celui de l'invité que de l'hôte suggère que l'orientation spatiale des molécules dans le complexe favorise une augmentation du moment dipolaire. Cela pourrait être dû à une disposition particulière des molécules qui maximise l'interaction entre les moments dipolaires de l'invité et de l'hôte. Cela montre également que la formation du complexe a un impact sur la distribution de charge et donc sur la polarité globale du système, ce qui peut être pertinent pour comprendre les propriétés et les interactions du complexe d'inclusion.

III.4.2 Energies des Orbitales Moléculaire Frontière (OMF) et les descripteurs de réactivité globale

Les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO contribuent fortement à la formation des complexes d'inclusion.

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

- L'écart énergétique entre les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO du complexe d'inclusion de l'Edv@CB[7] et les valeurs des descripteurs de réactivité globale dans

la phase gazeuse sont regroupés dans le (tableau III.2).

Tableau III.2 Résultats des calculs HOMO-LUMO et des descripteurs de réactivité globale optimisées par la méthode B3LYP/6-31G des complexes d'inclusion

Dans la phase gazeuse			
	Edaravone	CB[7]	Edv@CB[7]
HOMO (eV)	-5,71	-6,51	-4,07
LUMO (EV)	-0,9	0,72	0,51
Δ(HOMO-LUMO) (ev)	-4,81	-7,23	-4,58
μ (EV)	-3,3	-2,9	-1,8
χ (ev)	3,3	2,9	1,8
S (ev)	-0,41	-0,3	-0,43
η (ev)	-2,41	-3,61	-2,3
ω (ev)	2,26	1,16	0,70

D'après le (tableau III.2) ci-dessus, les constatations suivantes peuvent être tirées :

- Le potentiel chimique négatif détermine la stabilité et que le phénomène d'inclusion est spontané
- Une dureté globale (η) du complexe négative mais supérieure à celle des composants individuels peut refléter une réactivité différente et spécifique du complexe supramoléculaire par rapport à ses constituants individuels.
- L'électronégativité (χ) du complexe est plus faible par rapport à celles de l'hôte et l'invitée peut être un indicateur important de ses propriétés électroniques et de sa réactivité chimique globale.
- Le calcul de l'électrophilicité (ω) pour un complexe peut fournir des informations utiles sur sa réactivité chimique. L'électrophilicité du complexe donne une valeur de 0.7 ev, cela indique que le complexe est modérément électrophile.

III.4.3 Transfert de charge

Les interactions de transfert de charge jouent un rôle important dans la stabilisation des complexes d'inclusion. Les charges de Mulliken des atomes de l'edaravone isolé et dans le complexe CA, sont calculées par la méthode DFT et la méthode des orbitales atomiques naturelle (NBO) dans la phase gazeuse [6]. Les résultats sont résumés dans le tableau (III.3)

Tableau III.3 Charges atomiques de Mulliken de l'edaravone isolé et dans le complexe CA optimisées par les méthodes B3LYP/6-31G // NBO dans la phase gazeuse

	Edaravone isolé	Edv@CB[7]
C1	0.321320// 0.335958	0.310725// 0.311166
C2	-0.173765// -0.217795	-0.194321// -0.180813
C3	-0.145799// -0.138249	-0.118034// -0.133857
C4	-0.122286// -0.127946	-0.118328// -0.117181
C5	-0.140859// -0.139115	-0.123835// -0.141904
C6	-0.163524// -0.156768	-0.173427// -0.186455
N7	-0.452960// -0.428793	-0.452768// -0.447042
N8	-0.273255// -0.290850	-0.328793// -0.306655
C9	0.341491// 0.326016	0.359348// 0.372344
C10	-0.478267// -0.459627	-0.493532// -0.494801
C11	0.618749//0.610555	0.614639// 0.621951
O12	-0.496056// -0.519529	-0.533121// -0.554477
H13	0.184558//0.217476	0.162884// 0.159625
H14	0.131301//0.128676	0.148127// 0.154093
H15	0.125652// 0.119521	0.105764// 0.116897
H16	0.128763 // 0.127194	0.141459// 0.167028
H17	0.159548 // 0.151365	0.137562// 0.131512
H18	0.205916 //0.204164	0.220762// 0.229235
H19	0.205929 //0.204154	0.221932// 0.229573
C20	-0.511850 // -0.506347	-0.495861// -0.537209
H21	0.186306 //0.194238	0.187722// 0.176762
H22	0.162795 //0.171470	0.153335// 0.164018
H23	0.186292 // 0.194234	0.190946// 0.209041
TOTAL	0.00 // 0.00	-0,07683 // -0,057149

D'après le tableau ci-dessus nous constatons que :

- Les charges sont dépendantes de l'ensemble de base et de la méthode choisie.
- Les résultats obtenus par la méthode des orbitales atomiques naturelle (NBO) sont utilisés.
- Pour voir le changement de densité d'électrons, nous comparons les charges de l'invité avec celles du complexe d'inclusion. La répartition des charges calculées par l'approche NBO révèle que les charges de certains atomes sont plus négatives et d'autres sont plus positives dans

le complexe que dans l'edaravone isolé. Cela signifie que lorsque la molécule invitée interagit avec le CB[7], il se produit un changement de distribution de charges dont le total est égal à -0.057149 pour le complexe.

III.4.4 Propriétés électroniques

Nous relevons les états excités et les différentes transitions électroniques qui sont regroupées dans le (tableau III.4)

Tableau III.4 Différentes transitions électroniques impliquées dans le complexe edv@CB[7] obtenues par la méthode (DFT) / (B3LYP/6-31G-d)

Complexe		E (ev)	f	Transition électronique	Contribution (%)
Edv@CB[7]	Etat excité 1	4,40	0,0250	H → L	96.37
	Etat excité 2	4,59	0,0009	H → L (+1)	98.32
	Etat excité 3	4,71	0,0006	H → L (+2)	98.30

On observe trois bandes d'énergie :

L'état excité 1 : (E=4,40ev) avec une force d'oscillateur (f=0,0250), qui est principalement associée à une transition de type HOMO à LUMO (96,37%).

L'état excité 2 : (E=4,59ev) et avec une force d'oscillateur (f=0,0009), elle est principalement associée à la transition de l'orbitale HOMO vers l'orbitale LUMO (+1) avec un taux de participation de (98,32%).

Le troisième état excité : (E=4,71ev) avec une force d'oscillateur (f=0,0006), la transition est produite entre HOMO vers l'orbite LUMO (+2) avec un taux de participation égale à (98,30%).

III.1.1.1 Analyse NBO

L'analyse NBO a été réalisée pour identifier les différentes interactions entre les orbitales occupées et les orbitales vacantes dans les deux partenaires edaravone et le CB[7].

Plus la valeur de $E^{(2)}$ est importante, plus l'interaction entre les donneurs d'électrons et

les accepteurs d'électrons est plus intense.

A partir du (tableau III.5) on peut voir un grand nombre d'interactions entre les orbitales donneuses σ (donneuses) et les orbitales σ^* (acceptrices) d'électrons.

Tableau III.5 Orbitales donneuses et acceptrices d'électrons et énergies correspondantes $E^{(2)}$ Pour les complexes Edv@CB[7] .

Complexes d'inclusion	CB[7] donneur	Edaravone accepteur	$E^{(2)}$ (kcal/mol)	Distance (Å)
Edv@CB[7]	σ (O 2 - C 47)	σ^* (C146- H 149)	0,66	0,94
	σ (O 9 - C 103)	σ^* (C131- H 142)	1,05	0,95
	LP (O 2)	σ^* (C146- H 149)	0,68	1,20
	Lp (O 6)	σ^* (C136- H 145)	0,30	1,16
	Lp (O 9)	σ^* (C131- H 142)	0,99	1,23
	TOTAL		3,68	
	Edaravone donneur	CB[7] accepteur	$E^{(2)}$ (kcal/mol)	Distance (Å)
	σ (C 137 - O 138)	σ^* (O 6 - C 63)	0,33	0,40
	Lp (O 138)	σ^* (O 5 - C 59)	0,38	0,75
	Lp (O 138)	σ^* (O 5 - C 59)	0,75	0,32
	σ (C137- O 138)	σ^* (O 6 - C 63)	0,34	0,02
	TOTAL		1,8	

Quand CB[7] est donneur d'électrons et l'edaravone est accepteur d'électrons, les orbitales donneuses de charges sont des interactions Van der Waals. La plus grande interaction est observée entre σ (O 9 – C 103) et σ^* (C131- H 142) (1,05) (Kcal/mol).

Quand l'edaravone est donneur d'électrons et le CB[7] est accepteur d'électrons, les orbitales donneuses de charges sont des doublets libres de l'oxygène LP, La plus grande interaction est observée entre Lp (O 138) et σ^* (O 5 - C 59) (0,75) (Kcal/mol).

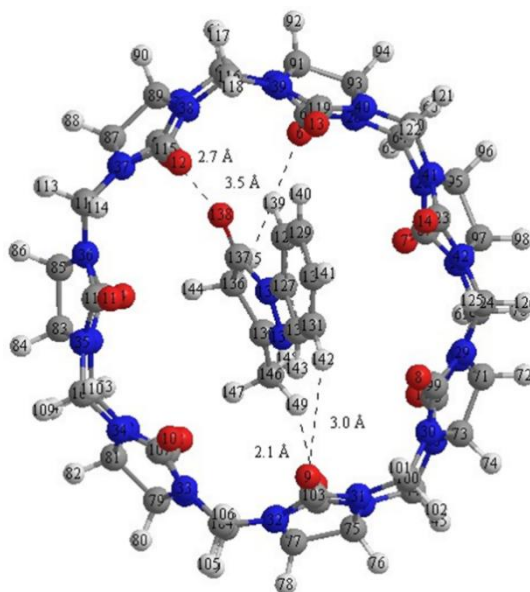


Figure III.3 Structures géométriques du complexe edv@CB[7] optimisée par la méthode NBO. Les liaisons hydrogènes sont représentées en pointillés.

III.4.4.2 Structures géométriques

Les paramètres géométriques des molécules hôte avant et après complexation obtenus par la méthode B3LYP / 6-31G (d) sont résumés dans les tableaux III.5 et III.6 après la complexation, une distorsion remarquable des molécules CB [n] a été détectée. Celle-ci est confirmée par la comparaison de la variation des distances entre les atomes d'azote, de carbone et d'oxygène. Comme on peut le voir dans les tableaux III.5 et III.6 les distances sont modifiées après la pénétration de edv dans la cavité de CB[n]. Certaines distances entre les atomes sont soit augmentées ou soit diminuées. Les structures géométriques de CB[n] avant et après complexation sont présentées dans les figures. III.4. La cavité ronde de CB[7] et se transforme en une cavité en forme ovale De ces résultats, nous concluons que les atomes d'azote, de carbone et d'oxygène jouent un rôle important dans l'inclusion edv.

Tableau III.6 Les liaisons établies dans la cavité de CB [7]

Dans la phase gazeuse			
	Atome	Distance (Å)	
		CB[7] isolé	CB[7] dans le complexe
1	(O ₉ -O ₆)	10,95	10,58
2	(N ₃₅ -N ₄₂)	9,98	10,53
3	(C ₆₈ -C ₅₆)	10,48	11,01
4	(C ₁₁₉ -C ₁₀₇)	9,68	9,39
5	(C ₅₁ -C ₆₇)	8,76	9,39
6	(H ₄₆ -H ₅₇)	10,81	10,48
7	(N ₁₆ -N ₂₃)	10,72	10,53
8	(N ₂₁ -N ₂₆)	8,89	9,44
9	(H ₁₁₀ -H ₁₂₅)	10,03	10,48
10	(O ₈ -O ₁₃)	7,01	6,85

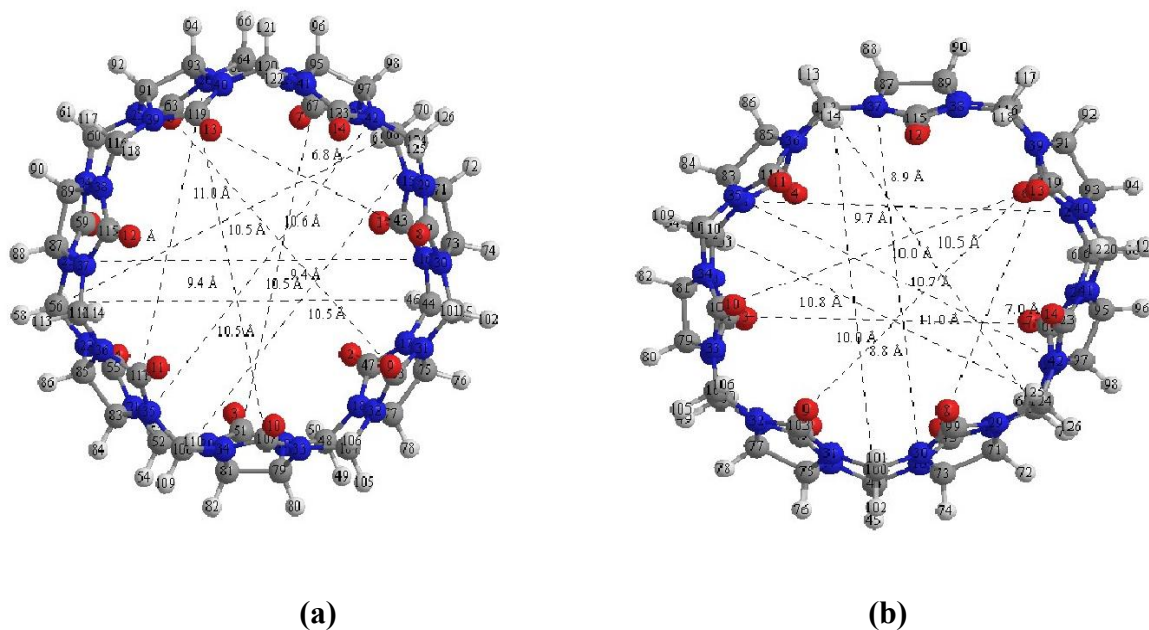


Figure III.4 les structures géométriques de CB[7] (a) avant et (b) après la complexation.

Figure III.4, montre les structures géométriques de CB[7] (a) avant et (b) après la complexation, les liaisons établies dans la cavité de CB[7] avant et après complexation obtenus

par la méthode B3LYP/6-31G (d) sont résumés dans le tableau III.6. Après la complexation, une distorsion remarquable de la molécule hôte a été détectée. Celle-ci est confirmée par la comparaison de la variation des distances entre les atomes d'azote, de carbone et d'oxygène. Les distances sont modifiées après la pénétration de l'edv dans la cavité de la CB[7]. Les distances entre les atomes sont soit augmentées ou soit diminuées.

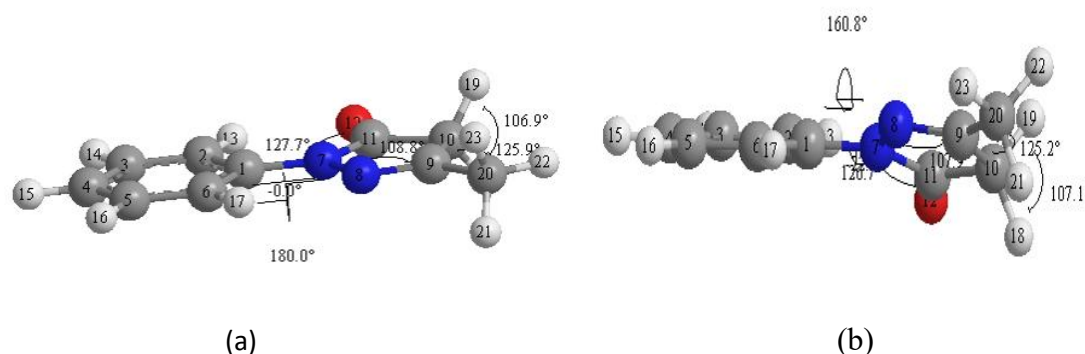


Figure III.5 Les structures géométriques de edv (a) avant et(b) après la complexation optimisée par la méthode B3LYP/6-31G(d).

Tableau III.7 Paramètres géométriques de l'edv avant et après inclusion dans CB[7] calculées par la méthode B3LYP/6-31G(d)

	Atome	Angles (°)	
		Edv isolée	Edv dans le complexe
1	N7-C11-O12	127,8	126,7
2	C9-N8-N7	108,8	108,0
3	H18-C10-H19	107,0	107,1
4	C20-C9-C10	126,0	125,2
Angle dièdre (°)			
5	N8-N7-C1-C6	-0,00	-22,3
6	C11-N7-C1-C6	180,00	-160,8

À partir des résultats donnés dans le Tableau III.7, nous avons constaté que la géométrie initiale de l'edv est modifiée, cette altération est clairement justifiée par la différence entre les angles valentiels et les angles dièdres. Une grande distorsion des angles dièdres par rapport aux autres paramètres a également été trouvée, puisque la modification d'un angle dièdre fait modifier trois longueurs de liaisons et deux angles valentiels en même temps. Les modifications

des structures géométriques indiquent que l'edv adoptent des conformations spécifiques à l'intérieur de la cavité de CB[7] menant à la formation du complexe d'inclusion stable.

III.4.5 Analyses topologiques

Les analyses topologiques (atomes dans la molécule (AIM) et la méthode d'interaction non covalente (NCI)) permettent de caractériser et d'interpréter la nature et le type d'interaction intermoléculaire entre l'hôte et l'invité aux points critiques de liaison [7].

III.4.5.1 Analyses des atomes dans la molécule AIM

La figure III.6 montre la représentation graphique de l'analyse AIM de la conformation A obtenue avec la fonctionnelle B3LYP/6-31G (d) dans la phase gazeuse. Les données du Tableau (III.8) présentent les paramètres topologiques calculés par la théorie quantique des atomes dans les molécules afin de garantir la conformation la plus stable avec la fonctionnelle B3LYP/6-31G (d) dans la phase gazeuse. Selon ce tableau, il a été noté que l'établissement des liaisons hydrogènes entre l'edv et CB[7] sont confirmées, et les valeurs obtenues de $\rho(r)$ sont estimées dans la phase gazeuse entre 0,0034 et 0,0077ua. Pour le Laplacien $\nabla^2 \rho(r)$, ses valeurs sont comprises entre 0,0147 et 0,0275 ua. Toutes ces valeurs respectent les critères de Bader pour l'établissement de liaisons.

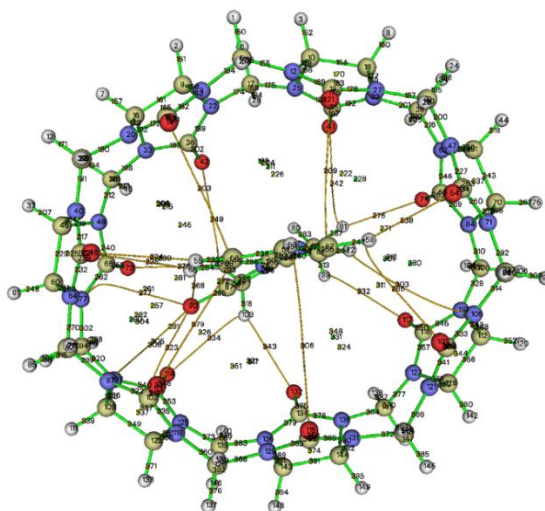


Figure III.6 La représentation graphique de l'analyse AIM de la conformation A obtenue avec la fonctionnelle B3LYP-D/6-31G (d) dans la phase gazeuse.

Tableau III.8 Les paramètres topologiques obtenus par la méthode AIM dans la phase gazeuse

Interaction	d(A°)	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	G	V	H	-G/V
C136-H139...O13	2,94	0,0042	0,0172	0,0032	-0,0021	0,0011	1,5371
C136-H144...O5	2,89	0,0038	0,0156	0,0030	-0,0021	0,0009	1,4120
C136-H144...O4	2,72	0,0052	0,0200	0,0040	-0,0031	0,0009	1,3068
C146-H149...O2	2,53	0,0077	0,0275	0,0060	-0,0052	0,0009	1,1661
C131-H143...O9	2,37	0,0034	0,0147	0,0028	-0,0020	0,0008	1,4116

D'après les résultats obtenus nous avons observé que les valeurs de la densité électronique et le Laplacien au niveau des points critiques des liaisons intermoléculaires étaient tous positifs pour montrant la nature non covalente de la liaison intermoléculaire.

Toutes les liaisons ont des valeurs positives pour le laplacien de densité électronique et l'énergie cinétique hamiltonienne $H(r)$ sont classées comme des interactions non covalentes et sont électrostatiques. De plus, le rapport $-G(r)/V(r)$ est >1 , ce qui confirme l'existence de faibles liaisons intermoléculaires.[9]

III.4.5.2 Analyse des interactions non covalentes NCI - Analyse du gradient de densité réduite RDG

L'analyse des interactions non covalentes permet de représenter visuellement les zones où les interactions non covalentes se déroulent dans l'espace réel et de différencier les liaisons hydrogène, les interactions de Van der Waals et les interactions stériques répulsives [10,11]. Les tracés NCI sont générés avec les tracés RDG en fonction de $(\text{sign}\lambda_2) \rho$, où $(\text{sign}\lambda_2) \rho$ est la densité électronique multiplié par le signe de la deuxième valeur propre hessienne (λ_2). Pour une interaction répulsive $(\text{sign}\lambda_2) \rho > 0$ et pour une interaction attractive $(\text{sign}\lambda_2) \rho < 0$.

La visualisation spatiale 3D de l'isosurface NCI du complexe est illustrée sur la Figure III.7, nous pouvons voir que les interactions de van der Waals sont représentées par des taches vertes, les liaisons hydrogène sont représentées par taches bleus et les forces stériques répulsives sont visualisées par des taches rouges. A partir de ce complexe, nous observons la présence des taches vertes, entre l'invité et les hôtes, indiquant une faible attraction due à l'interaction de Van der Waals, tandis que des taches rouges ont été observées à proximité des unités glycolurile de CB[7] ce qui explique l'existence de la force stérique de répulsion dans ces

zones. En outre, il y'a formation d'une interaction attractive de liaison H avec des points bleus entre les molécules hôtes et la molécule invitée.

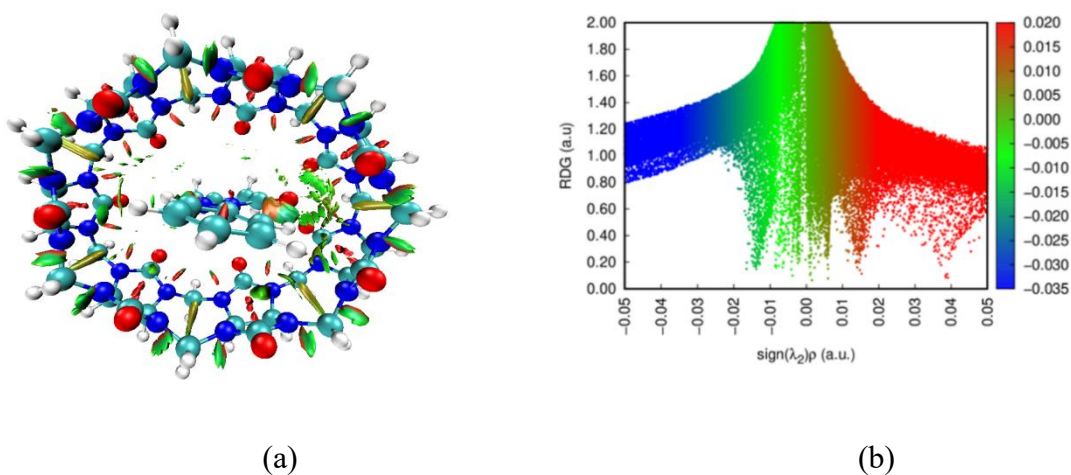


Figure III.7 Isosurfaces RDG colorées représentant les régions d'interaction non covalente (NCI) dans $\text{edv@CB}[7]$, calculé par B3LYP /6-31G(d) en phase gazeuse.

Références bibliographiques

- [1] Pérez-Jordá, J. M., San-Fabián, E., & Pérez-Jiménez, A. J. (1999). Density-functional study of van der Waals forces on rare-gas diatomics: Hartree–Fock exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 110(4), 1916-1920.
- [2] Hypercube Inc. (2002). Hyperchem Release 7.51 for Windows 2002.
- [3] Chem3D Version 6.0, Cambridge Software. Windows 64. Windowing system: win 32.
- [4] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., & Petersson, G. A. (2009). Gaussian 09, Revision D.01.
- [5] Bogdan, D., & Morari, C. (2007). [Title of the article]. *Physics Letters A*, 36, 454-459.
- [6] Venkataramanan, N. S., Suvitha, A., & Kawazoe, Y. (2018). Density functional theory study on the dihydrogen bond cooperativity in the growth behavior of dimethyl sulfoxide clusters. *Journal of Molecular Liquids*, 249, 454-462.
- [7] Gassoumi, B., et al. (2022). Azo-methoxy-calix [4] arene complexes with metal cations for chemical sensor applications: Characterization, QTAIM analyses and dispersion-corrected DFT-computations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 264, 120242.
- [8] Bader, R. F. W. (1990). [Title of the book]. Oxford University Press.
- [9] Rozas, I., Alkorta, I., & Elguero, J. (2000). Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors. *Journal of the American Chemical Society*, 122(45), 11154-11161.
- [10] Sahu, D., Jana, K., & Ganguly, B. (2017). The role of non-covalent interaction for the adsorption of CO₂ and hydrocarbons with per-hydroxylated pillar [6] arene: A computational study. *New Journal of Chemistry*, 41(20), 12044-12051.

[11] Zahedi, E., Shaabani, S., & Shiroudi, A. (2017). Following the molecular mechanism of decarbonylation of unsaturated cyclic ketones using bonding evolution theory coupled with NCI analysis. *The Journal of Physical Chemistry A*, 121(44), 8504-8517.

Conclusion générale

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons réalisé une étude théorique du complexe d'inclusion edaravone avec CB[7] dans la phase gazeuse, en utilisant la DFT avec la fonctionnelle B3LYP6-31G (d).

- D'après les résultats obtenus par le logiciel Gaussian 09, le complexe formé avait une énergie de complexation relativement faible, ce qui suggérait qu'il était énergétiquement favorisé.
- L'écart HOMO-LUMO négatif indiquait la présence des interactions entre l'invité et l'hôte, ce qui pouvait contribuer à la stabilité du complexe formé, et influencer la réactivité chimique du complexe.
- Le transfert de charge basé sur l'électrophilicité a prouvé que le transfert de charge se faisait de la molécule hôte vers la molécule invitée.
- Une augmentation ou une diminution de la charge des atomes signifiait qu'un transfert de charge se produisait. Le transfert de charge était l'un des facteurs les plus importants régissant la stabilité des complexes
- Les résultats d'analyses AIM, NCI et NBO ont montré que le complexe était stabilisé par l'existence des interactions de van der Waals et des liaisons hydrogène.