

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



Mémoire de Projet de Fin d'Etudes

2^{ème} Année Master

**Etude computationnelle d'un complexe
moléculaire de transfert de charge**

Filière : Génie des Procédés

Spécialité: Génie chimique

Présenté par :

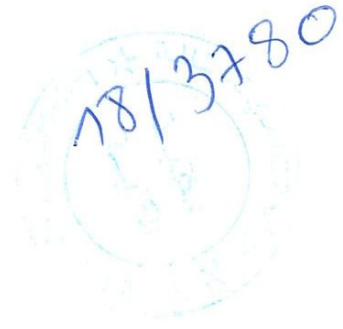
BOUDRA CHAMA

Sous la direction de :

Pr . Lynda BOUFELFEL

Juin 2018

Dédicace



A Mes chers parents Qu'Allah leur fasse miséricorde,

A Mes sœurs et leurs enfants,

A tous ceux qui me sont chers.

Chama Boudra

Remerciements

Avant tout, je remercie ALLAH, le tout puissant qui m'a donné le courage, la volonté et la patience pour réaliser ce travail.

J'exprime mes profonds remerciements au professeur Lynda BOUFELFEL, mon encadreur, pour l'aide compétente qu'elle a apportée, pour sa patience, sa confiance, son encouragement et son œil critique très précieuse pour diriger et structurer le travail et améliorer sa qualité, je la remercie vivement.

Je tiens à remercier tout le corps enseignant pour la contribution à ma formation, ici à l'université de Guelma et la responsable du centre de calcul M^{me} Guerroudj Lylia.

Mes remerciements vont aussi aux enseignants qui vont critiquer ce travail

Enfin, Je remercie encore toute ma famille ainsi que toutes les personnes m'ont encouragée pour achever ce travail, par des soutiens amicaux dont je suis très reconnaissante.

Chama Boudra

Sommaire

	Page
Liste d'abréviation:.....	IV
Liste des figures.....	VI
Liste des tableaux.....	VIII
Introduction générale.....	1
 Chapitre I: Généralités sur les complexes de transfert de charge	
I.1. Historique	3
I.2. La théorie de Mulliken	4
I.3.L'interprétation de la théorie de transfert de charge en mécanique quantique.....	4
I.4. Formation des complexes de transfert de charge.....	7
I.5. Les différents types de forces dans les complexes de transfert de charge.....	8
I.6. Thermodynamique de la complexation.....	9
I.7. Les accepteurs.....	10
I.8. Domaines d'application des complexes moléculaires de transfert de charge.....	14
I.8.1. Application en semi-conductivité.....	14
I.8.2. Application en synthèse.....	14
I.8.3.Applications analytiques.....	15
I.8.4.L'énergie solaire (panneaux photovoltaïques).....	15
I.8.5.Dosage des substances actives dans les formulations pharmaceutiques.....	16
 Chapitre II: Modélisation moléculaire et méthodes de chimie théorique	
Introduction.....	18
II.1. Objectifs.....	18
II.2. Principe.....	18
II.3. Méthodes de la modélisation moléculaire.....	19
II.3.1. Mécanique Moléculaire.....	21

Sommaire

II.3.2. La dynamique moléculaire.....	23
II.3.3. La mécanique quantique.....	23
II.3.3.1. Méthode ab - initio	24
a- Méthode Hartree Fock	25
b- Méthodes post-Hartree-Fock	26
II.3.3.2. Méthodes de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT).....	27
II.3.3.3. Méthodes quantiques semi-empiriques.....	31
II. 3.4. Les méthodes hybrides.....	34
II.4.Solvatation.....	36
II.4.1.Solvatation implicite.....	37
II.4.2.Solvatation explicite.....	37
II.5. L'analyse NBO.....	38
 Chapitre III :Etude computationnelle du complexe de Transfert de charge Allopurinol→DDQ	
III.1. Motivation de la complexation et objectif de l'étude.....	40
III.2 . Allopurinol.....	40
III.2.1. Description de Allopurinol.....	40
III.2.2. Identité chimique de l'Allopurinol.....	41
III.3. Logiciels utilisés.....	41
III.4. Méthodologie de calcul.....	43
III.5. Calcul des énergies caractéristiques des complexes.....	43
III.5.1. Energie de Complexation.....	44
III.5.2. Energie d'interaction.....	44
III.6. Résultats et discussions.....	45
III.6.1. Structure géométrique optimale du complexe Allop→DDQ.....	45
III.6.2. Transfert de charge.....	46
III.6.3. Calcul des orbitales frontières et des descripteurs de réactivité globale.....	49

Sommaire

III.6.4. Analyse NBO.....	51
Conclusion générale.....	54
Références bliographiques.....	55

Abréviations employées

CTC : Complexe de Transfert de Charge

A : Accepteur d'électrons

D : Donneur d'électrons.

H : Hamiltonian

PI(D) : Potentiel d'ionisation du donneur

DDQ : 2,3-dichloro-5,6-cyano-1,4-benzoquinone

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital
: Plus haute orbitale moléculaire occupée

LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital
: Plus basse orbitale moléculaire occupée

THF : Tétra d'hydrogène fulvalène

TCNE : Tétra cyano éthylène

TCNQ : Tétra cyano quinone diméthane

TTF : Tétrathiafulvalène

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

TMTSeF : Tétraméthyltétrasélénafulvalène

(D'TDAF) : Dithiadiazafulvalènes

USP : Standard Pharmaceutique Américain

HPTLC : High performance thin layer chromatography.

HPLC: High performance liquid chromatography.

MM : Mécanique Moléculaire

HF : Hartree-Fock

SCF : Self Consistent Field

DFT : Méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité

CI : Configuration-Interaction

SCF : Self Consistent Field

DFT : Méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité

CI : Configuration-Interaction

CC : Méthode des clusters couplés

LDA : Local Density Approximation

GGA : Generalized Gradient Approximation

GTO : pour Gaussian Type Orbital

LCAO : Linear Combination of Atomic Orbital

STO : Slater Type Orbital

ZDO : Zéro Differential Overlap

NDDO : Neglect of Diatomic Differential Overlap

MNDO : Modified Neglect Diatomic Overlap

ONIOM : Our own N-layer Integrated molecular Orbital and molecular
Mechanics”

NBO : Natural Bond Orbital

Allop : Allopurinol

PCM : Polarized Continuum Model

Liste des figures

N°	Intitulé de la figure	Page
Fig I.1.	Mécanisme de transfert donneur –accepteur	7
Fig I.2.	Structure du dichlorodicyanobenzoquinone (DDQ)	10
Fig I.3.	Structure du tétracyanoéthylène (TCNE)	11
Fig I.4.	Structure du polyimide	12
Fig I.5.	Structure du monochloraniline	12
Fig I.6.	Structure du Le tétracyanoquinondiméthane (TCNQ)	13
Fig I.7.	Structure de l'Acide picrique	13
Fig II.1.	Organigramme de la modélisation moléculaire	20
Fig II.2.	Mécanisme de champ de force	21
Fig II.3.	Représentation schématique de la méthode hybride QM /MM	34
Fig II.4.	Les différent couches et niveaux théoriques de la méthode ONIM3.	35
Fig II.5.	Schéma représentatif d'ONIOM2	36
Fig III.1.	Structure moléculaire d'Allopurinol.	41
Fig III.2.	Structures moléculaires optimisées B3LYP/6-31G(d) de: a) Allopurinol, b) DDQ	43
Fig III.3.	Structures géométriques des minimums énergétiques obtenus par la méthode B3LYP/6-31G(d): a) dans le vide et b) dans l'acétonitrile.	45

Liste des figures

Fig III.4.	Numérotation adoptée dans les calculs: a) DDQ complexée, b): Allop complexée.	48
Fig III.5.	Distribution de densité électronique des orbitales frontières dans le complexe Allop→DDQ : a et a') HOMO et LUMO dans le Vide, b et b') HOMO et LUMO dans l'Acétonitrile	49

Liste des tableaux

	Titre du tableau	Page
Tableau I .1.	Caractéristique des entités chimiques dans un CTC	9
Tableau II.1.	Les caractéristiques principales des orbitales NBO	38
Tableau III.1.	Energies caractéristiques des complexes Allop→DDQ selon la méthode B3LYP/6-31G(d).	46
Tableau III.2.	Charges Mulliken des atomes de Allop et DDQ avant et après complexation dans le vide et dans l'acétonitrile.	47
Tableau III.3.	Propriétés électroniques des complexes Allop→DDQ calculées selon la méthode B3LYP/6-31G(d).	50
Tableau III.4.	Energies de stabilisation des plus importantes interactions donneur –accepteur dans le complexe Allop→DDQ dans le vide et dans l'acétonitrile obtenues selon la méthode B3LYP/6-31G(d).	52

Introduction

L'étude des complexes moléculaires de transfert de charge s'est développée considérablement ces dernières années. La complexation entre le donneur organique et les accepteurs est considérée comme un bon outil dans l'étude des propriétés physico-chimiques des donneurs organiques. Ce qui a donné un nombre considérable de travaux sur la formation des complexes. Leurs applications et leurs usages couvrent un large domaine, allant de la médecine à la chimie dans leurs aspects les plus divers.

Notons que les complexes de transfert de charge sont d'une grande importance dans les réactions chimiques comportant l'addition, la substitution et la condensation, les procédés biochimiques et bio électrochimiques de transfert d'énergie, les systèmes biologiques et les mécanismes de liaison substrat – récepteur. Il est aussi important de signaler l'usage progressif ces dernières années des réactions de transfert de charge dans les dosages des principes actifs dans les formulations pharmaceutiques.

L'Allopurinol est un médicament anti-hyperuricémique qui a été justement, sujet d'une recherche expérimentale exploitant la réaction de complexation avec quelques accepteurs π en vue de sa quantification dans des préparations pharmaceutiques. C'est ce qui nous a motivées pour mener cette étude théorique sur les complexes de transfert de charge entre l'Allopurinol en tant que donneur et l'accepteur organique 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ). 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 l'acétonitrile et à analyser au niveau

moléculaire les interactions mises en jeu entre les différents partenaires impliqués dans sa formation.

Notre travail s'inscrit donc, dans le cadre d'une contribution à une meilleure connaissance de ce complexe de transfert de charge. Après une introduction générale, l'étude sera présentée sous forme de trois chapitres: Le premier donnera tout d'abord un aperçu sur le phénomène de complexation, les complexes de transfert de charge et les accepteurs notamment le DDQ en tant qu'accepteur utilisé dans notre étude. Le deuxième chapitre sera consacré à la description de la modélisation moléculaire et les différentes méthodes de calculs utilisées. Dans le troisième nous développons les travaux de simulations effectués et présentons en détails, les résultats obtenus ainsi que leur discussion. On achève ce travail par une conclusion générale.

CHAPITRE I

Les Complexes de Transfert de Charge

I.1. Historique:

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 solvataion. 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 simultanément 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 intriguations 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.

Ainsi un Complexe de Transfert de Charge (CTC) est défini comme une association de deux ou plusieurs molécules dont l'une est une espèce donneuse d'électrons (D) qui est liée à une espèce accepteuse d'électrons (A).

I.2. La théorie de Mulliken:

Appelé aussi théorie Donneur – Accepteur ou de Transfert de Charge: La théorie de Mulliken [1-4], se rapporte au transfert de charge intermoléculaire. Ainsi, Mulliken appelle « CTC » les substances résultant de telles transitions. L'utilisation de ce terme est très large et sans restriction, elle trouve un sens absolu lorsqu'elle désigne une transition électronique qui est accompagnée par la migration de la charge d'une molécule à l'autre. Le terme n'a pas de sens si l'état fondamental du complexe est décrit au moyen de la théorie des orbitales moléculaires. Il est cependant utilisé pour exprimer le passage d'une charge d'un donneur (substance comportant des sites donneurs tel que: N, O, S, ... π) à un accepteur.

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.

I.3. L'interprétation de la théorie de transfert de charge en mécanique

quantique:

Mulliken a exprimé la théorie de transfert de charge en termes de Mécanique Quantique. Selon cette théorie l'interaction d'un état fondamentale non lié $\Psi_0(DA)$ et d'un état excité polarisé $\Psi_1(D^+A^-)$ conduirait à:

➤ Un état fondamental stabilisé, dont la fonction d'onde Ψ_0 est donnée par:

$$\Psi_0 = \Psi_0(DA) + \lambda \Psi_1(D^+A^-) \quad (I.1)$$

➤ Un état excité de TC dont la fonction d'onde est:

$$\Psi_1 = \Psi_1(D^+A^-) + \mu \Psi_0(DA) \quad (I.2)$$

Les coefficients λ et μ sont en général négligeables devant l'unité.

Mulliken considère que la bande de TC du complexe est associée à la transition électronique

$\Psi_0 \rightarrow \Psi_1'$. Ce calcul peut être généralisé et 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 faible D (base faible) et d'un accepteur A (acide faible), on introduit d'autres constantes telles que la fonction d'onde du complexe moléculaire Ψ_N (DA) s'exprime par l'équation:

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

Avec:

Ψ_0 : Fonction d'onde non liante.

Ψ_1 : Fonction qui se rapporte à la liaison semi polaire quand il y'a transfert d'électron de A à D.

Ψ_2 : Fonction d'onde correspondant à la structure DA.

a, b, c: sont telles que $c \ll b$ et b^2/a^2 est très petit.

L'énergie E de l'état fondamental associée à la fonction d'onde totale du complexe est:

$$(W_0 - E)(W_1 - E) = (H_{01} - ES)^2$$

W_0 : Energie associée à la structure (DA).

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

W_1 : Energie associée à la structure (D^+A^-).

$$W_1 = \int \Psi_1 H \Psi_1 dr \quad (I.4)$$

Avec:

H: Hamiltonien exact d'un complexe formé d'un nombre entier de noyaux et d'électrons.

ES: Recouvrement de fonctions correspondantes aux structures (DA) et D^+A^- .

$$S = \int \Psi_1 \Psi_2 dr \quad (I.5)$$

H_{01} : Energie d'interaction de (DA) et (D^+A^-).

$$H_{01} = \int \Psi_1 H \Psi_0 dr \quad (I.6)$$

Il est possible d'évaluer les affinités électroniques relatives $E(A)$ des accepteurs à partir des spectres de charge car le maximum de la bande de transfert de charge est donné par l'équation suivante :

$$\nu_{CT} = PI(D) - E(A) - \Delta \quad (I.7)$$

PI : Potentiel d'ionisation du donneur.

Δ : Différence entre les énergies de liaison des composés dans les états fondamentaux et excités, ce terme doit varier avec la nature des constituants du complexe.

Les donneurs d'électrons dont le PI est faible forment généralement des complexes de transfert de charges avec les accepteurs possédant une affinité électronique élevée. Dans ce cas les bandes d'absorption de transfert de charge se déplacent par rapport à celles des composantes vers des longueurs d'ondes plus élevées.

Une autre forme plus simplifiée a été donnée par Brigler et Forster[5]:

$$IP = a + b \nu'_0 \quad (I.8)$$

ν'_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**:

$$PI(eV) = 5.76 + 1.52 \cdot 10^{-4} \nu'_0 \text{ (cm}^{-1}\text{)}$$

L'énergie de transition de transfert de charge est donnée par la relation de mécanique quantique ci-après :

$$E = h \nu = \frac{hc}{\lambda} = \frac{cte}{\lambda} = W_E - W_N$$

$$W_N = W_0 - (H_{01} - W_{0S})^2 / (W_1 - W_0)$$

$$W_N \equiv W_0$$

Où:

W_E : Energie de l'état excité du complexe

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

$$W_E = W_1 + (H_{01} - W_{1S}) / (W_1 - W_0)$$

$$W_E \equiv W_1$$

I.4 . Formation des complexes de transfert de charge :

Lorsqu'une molécule de bas potentiel d'ionisation se rapproche suffisamment d'une molécule accepteuse d'électrons ayant une forte affinité électronique, 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. On a donc formation du complexe de transfert de charge selon la figure I.1 qui indique le mécanisme de transfert Donneur-Accepteur.

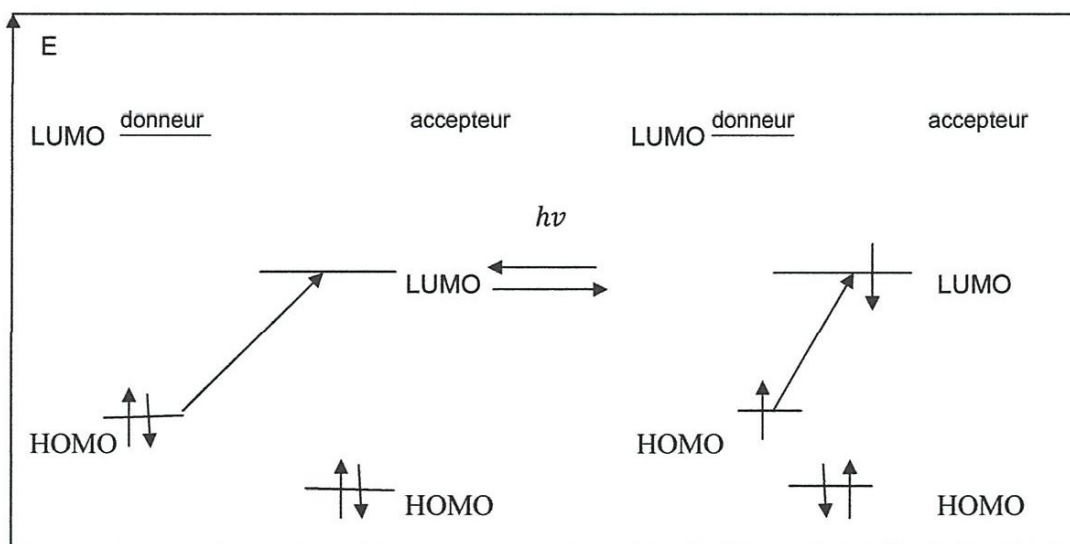


Fig I.1 : Mécanisme de transfert Donneur –Accepteur

Les propriétés physico-chimiques des complexes de transfert de charge des électrons formés dans les réactions de σ et π accepteurs d'électrons avec différents donneurs tels que :

amines ; les éthers couronnes ; les bases de polysulfures et mixtes d'oxygène et d'azote ont été les sujets de nombreuses études. Il a été démontré que la stœchiométrie de la réaction ainsi que la structure de ces CTC dépendent fortement du nombre d'atomes d'azote donneur; aussi de leurs groupes attachés soit un atome d'hydrogène; un groupe alkyle comme groupes donneurs ou bien attracteurs tel que les atomes des halogènes.

I.5. Les différents types des forces dans les complexes de transfert de charge :

Les forces de transfert de charge ont des propriétés directionnelles, de telle sorte que les complexes sont formés dans des rapports moléculaires simples. 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 [2].

Les entités chimiques du donneur (D) et accepteur (A) doivent avoir les caractéristiques récapitulées dans le Tableau I.1 [4].

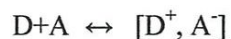
De plus ces propriétés directionnelles ont été confirmées par l'étude de la structure cristalline de nombreux complexes moléculaires. Celle-ci montre que les molécules des composants sont placées les unes au-dessus des autres dans des plans parallèles avec de très faibles variations de la distance entre les donneurs et les accepteurs.

Tableau I. 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	

I.6. Thermodynamique de la complexation :

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 :

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

Dans les mêmes conditions les valeurs de la constante d'équilibre nous permettent de comparer les stabilités de différents complexes.

I.7. Les accepteurs :

Les complexes de transfert de charge formés avec l'iode et un donneur sont dits complexes sigma « σ ». D'un autre côté, les CTC formés avec les accepteurs tétracyanoéthylène, dichlorodicyanobenzoquinone ou chloroaniline ... et un donneur, sont appelés les complexes moléculaires pi « π ».

Les accepteurs les plus connus sont[6] :

❖ Dichlorodicyanobenzoquinone (DDQ) :

Le 2, 3- dichloro- 5,6- dicyano -1,4- benzoquinone est un composé organique très oxydant, capable d'accepter deux électrons pour former un radical semi- quinone et une hydroquinone. Son point de fusion $T_f = 486 - 488K$, il est très soluble dans le THF et l'acétate acétique, mais insoluble dans l'eau 605.

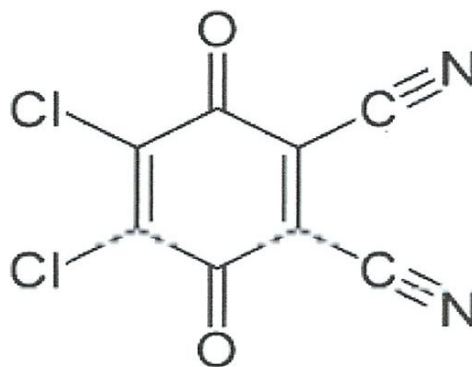


Fig I.2 : Structure du dichlorodicyanobenzoquinone (DDQ)

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

❖ Tétracyanoéthylène (TCNE) :

Le Tétracyanoéthylène a été découvert dans les laboratoires de recherche 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. 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.

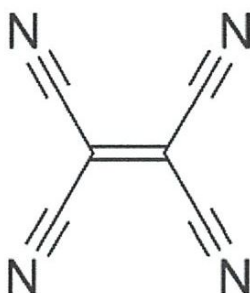


Fig I.3: Structure du tétracyanoéthylène (TCNE)

❖ Les polyimides :

Les polyimides sont des polymères très intéressants, ils sont incroyablement résistants mécaniquement, chimiquement et également thermiquement. Les polyimides prennent deux formes possibles. La première de ces formes est une structure linéaire dans laquelle les atomes du groupe imide font partie de la chaîne linéaire. La seconde structure est une structure hétérocyclique dans laquelle le groupe imide est une partie d'une unité cyclique dans la chaîne du polymère.

Le caractère de l'accepteur est dû à la fonction carbonyle de polyimide.

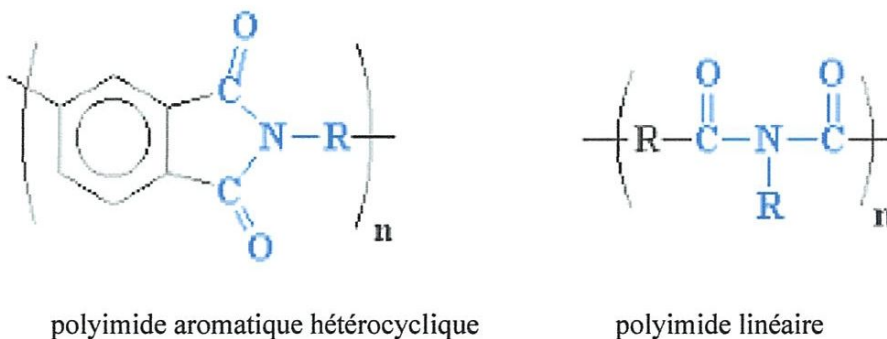


Fig I.4 : Structure du polyimide

❖ **Le chloroaniline :**

Le chloroaniline est une substance aromatique, obtenue par substitution d'une molécule d'aniline. Il est utilisé dans le 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 et cosmétiques.

Le chloroaniline est toxique pour l'homme et très toxique pour l'environnement.

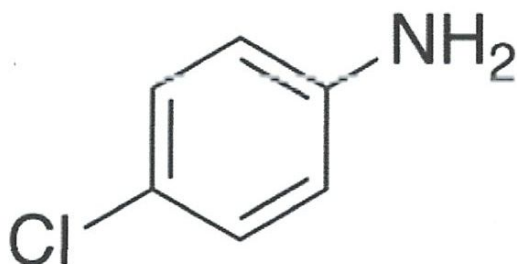


Fig I.5 : structure du monochloroaniline

❖ **Le tétracyanoquinonodiméthane (TCNQ) :**

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. L'un des plus étudiés depuis une trentaine d'années étant le complexe TTF:TCNQ formé avec le tétrathiafulvalène comme donneur d'électrons.

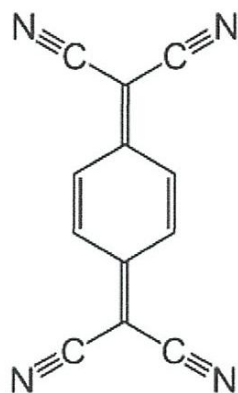


Fig I.6 : structure du Le tétracyanoquinonediméthane (TCNQ)

❖ L'Acide picrique:

Fait partie des dérivés benzéniques nitrés. A l'état solide, c'est un composé cristallisé jaune et inodore. IL est soluble dans le benzène et l'acétone, il est peu soluble dans l'eau ou l'alcool. L'acide picrique réagit avec plusieurs produits afin de former des picrates. Sa réaction avec certains métaux comme le plomb, le fer, le zinc, le nickel et le cuivre entraîne la formation de sels très sensibles aux chocs, à la friction et la chaleur.

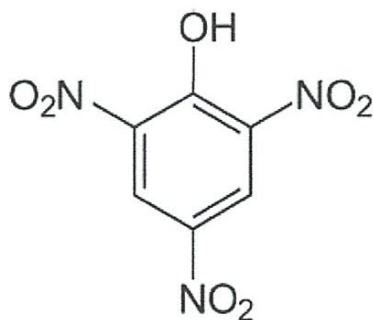


Fig I.7: Structure de l'Acide picrique

❖ L'iode (I_2):

Comme les autres halogènes, on le trouve essentiellement sous forme diatomique I_2 , correspondant au diode, solide gris métallique aux vapeurs violettes. Il joue le rôle d'un accepteurs d'électron σ dans les réactions de complexation par transfert de charges.

L'iode 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 : éthyl, propyl ou liés à des composés plus complexes des allènes), ainsi que sous la forme inorganique comme: (I_2 , HIO_3 , HOI).

I.8. Domaines d'application des complexes moléculaires de transfert de**Charge :**

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

I.8.1. Applications en semi-conductivité:

Le domaine de la semi-conductivité est une application importante de la formation des complexes moléculaires, telles que la résistivité des complexes 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.

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[7], une analyse plus détaillée des CTC et leur emploi en tant que semi-conducteurs a été récemment publiée[7]

I .8.2. Application en synthèse:

La synthèse des composés organiques constitue un autre domaine d'application important par exemple, les complexes moléculaires des hydrures de métaux alcalins.

La formation de complexes moléculaires se produit également au cours de la nitration des composés aromatiques, 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 [8].

I.8.3 -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.

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 [9.10]

I.8.4. l'énergie solaire (Panneaux photovoltaïques) :

Les composés organiques ont longtemps été considérés comme des isolants. Ce n'est que depuis une trentaine d'année que la conduction électrique a été découverte au sein d'un complexe par transfert de charge résultant de l'organisation et des interactions entre un donneur d'électrons π le tétrathiafulvalène (TTF) et un accepteur d'électrons π le tétracyanoquinodiméthane TCNQ.

L'impact sur communauté scientifique fut immédiat et les matériaux organiques n'ont cessé depuis de se multiplier. Parmi les modifications apportées au motif TTF on peut noter la substitution du soufre par d'autres chalcogènes comme le sélénium ou le tellure. En effet la présence de ces hétéroatomes aux orbitales diffuses contribue à renforcer les interactions au sein du matériau.

L'année 1980 marqua une étape déterminante dans cette recherche avec la découverte de la supraconductivité organique dans une famille de sels d'ions radicaux (sels de bechgaard) impliquant l'analogie sélénié du TTF le tétraméthyltétrasélénafulvalène (TMTSeF)

D'autres analogues du TTF ont également été obtenus en substituant les atomes de soufre par des atomes de phosphore ou d'azote. Notamment l'introduction d'atomes d'azote a pour effet d'augmenter considérablement le caractère donneur de ces dérivés.

Les dithiadiazafulvalènes (DTDAF) sont les analogues azotés des tétrathiafulvalènes dans lesquels un atome de soufre de chaque moitié dithiole a été remplacé par un atome d'azote. Les DTDAF ont dans un premier temps surtout intéressé l'interface chimie-biologie. En effet de nombreuses équipes cherchent à déterminer si le DTDAF est l'espèce catalytique de certaines réactions biochimiques telles que la décarboxylation de l'acide pyruvique ou la biosynthèse des α -cétols. Les DTDAF, contrairement aux TTF n'ont été que très peu étudiés en tant que précurseurs de matériaux organiques. En effet leur excellent caractère donneur les rend très sensibles à toute trace d'oxydant et par conséquent beaucoup plus difficiles à manipuler.

En 1986 a été présenté pour la première fois deux lames photovoltaïques organiques fabriquées en utilisant une interface Donneur-Accepteur: organique –organique. Son rendement de conversion d'énergie était:1 %. Ce type de cellule a été développée pour que son rendement atteigne les 8% actuellement.

I .8.5. Dosage des substances actives dans les formulations pharmaceutiques :

Les méthodes et les techniques publiées dans le formulaire national du standard pharmaceutique américain USP pour le dosage des médicaments dans l'état pur ainsi que dans les formules pharmaceutiques sont[11] :

- Le titrage potentiométrique.
- HPTLC (High performance thin layer chromatography).
- HPLC (High performance liquid chromatography).
- Méthodes colorimétriques.
- La spectrophotométrie.

L'ensemble de ces méthodes d'une manière ou d'une autre ne sont pas assez pratiques pour assurer un contrôle de qualité de routine qui exige d'effectuer plusieurs analyses par jour et à plusieurs échantillons. Certaines de ces méthodes nécessitent le chauffage ou des traitements compliqués et en conséquence prennent plus de temps d'analyse. Sans oublier le problème d'interférences entre les divers excipients présents dans la formulation pharmaceutique et la substance active.

C'est pourquoi beaucoup de chercheurs se sont penchés actuellement sur le développement d'une nouvelle méthode spectrophotométrique rapide et précise qui se base sur la réaction de complexation

par transfert de charge. Elle est présentée en tant que 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.

CHAPITRE II

Modélisation Moléculaire et Méthodes de Chimie Théorique

Introduction:

La modélisation moléculaire est un outil permettant de représenter des structures moléculaires et de simuler numériquement leur comportement se basant sur des équations de la physique quantique et classique. Les programmes de la chimie computationnelle permettent aux scientifiques de produire et de présenter des données moléculaires incluant la géométrie (longueurs de liaison, angles de liaison, angle de torsion), les énergies (chaleur de formation, de l'énergie d'activation etc...), Les propriétés électroniques (moments, charges, potentiel d'ionisation, affinité électronique), les propriétés spectroscopiques (modes de vibration, déplacements chimiques) et les propriétés physico-chimiques (volumes, surfaces, la diffusion, la viscosité.. etc.).

II.1. Objectifs de la modélisation moléculaire:

Les principaux objectifs de la modélisation moléculaire sont[12]:

- Visualisation infographique et dessin des molécules à partir des données structurales et par l'utilisation d'un système informatique.
- Utilisation de banques des données pour identifier les systèmes moléculaires.
- Obtention d'informations sur les mouvements dynamiques des molécules et sur leurs énergies.
- Calcul du champ de force empirique pour déterminer les propriétés moléculaires et les distances inter atomiques.
- Reproduction et prédiction qualitative des propriétés des molécules et des macromolécules.
- Corrélation entre des propriétés moléculaires et une structure moléculaire donnée.
- Evaluation de la validité d'une structure moléculaire.
- Application de la représentation infographique à la reconnaissance des molécules issues de chimie organique bio-organique et médicale ou de la science des matériaux.

II.2. Principe:

Modéliser une molécule consiste à préciser à partir de calcul, la position des atomes qui la constituent dans l'espace et de calculer l'énergie de la structure ainsi engendrée .

Une représentation « la plus proche possible de la réalité » correspondra à une structure de plus basse énergie.

Les utilisateurs de la modélisation moléculaire se divisent en deux groupes :

- Ceux qui font des calculs relativement précis sur de petites molécules (≈ 100 atomes).
- Ceux qui cherchent par des méthodes plus approximatives à déterminer la structure des macromolécules.

II.3. Méthodes de la modélisation moléculaire:

Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en catégories (Fig II.1):

- Les Méthodes Quantiques (QM)
- Les méthodes empiriques (Mécanique Moléculaire, dynamique moléculaire).
- Les méthodes hybrides (QM/QM' et QM/MM)

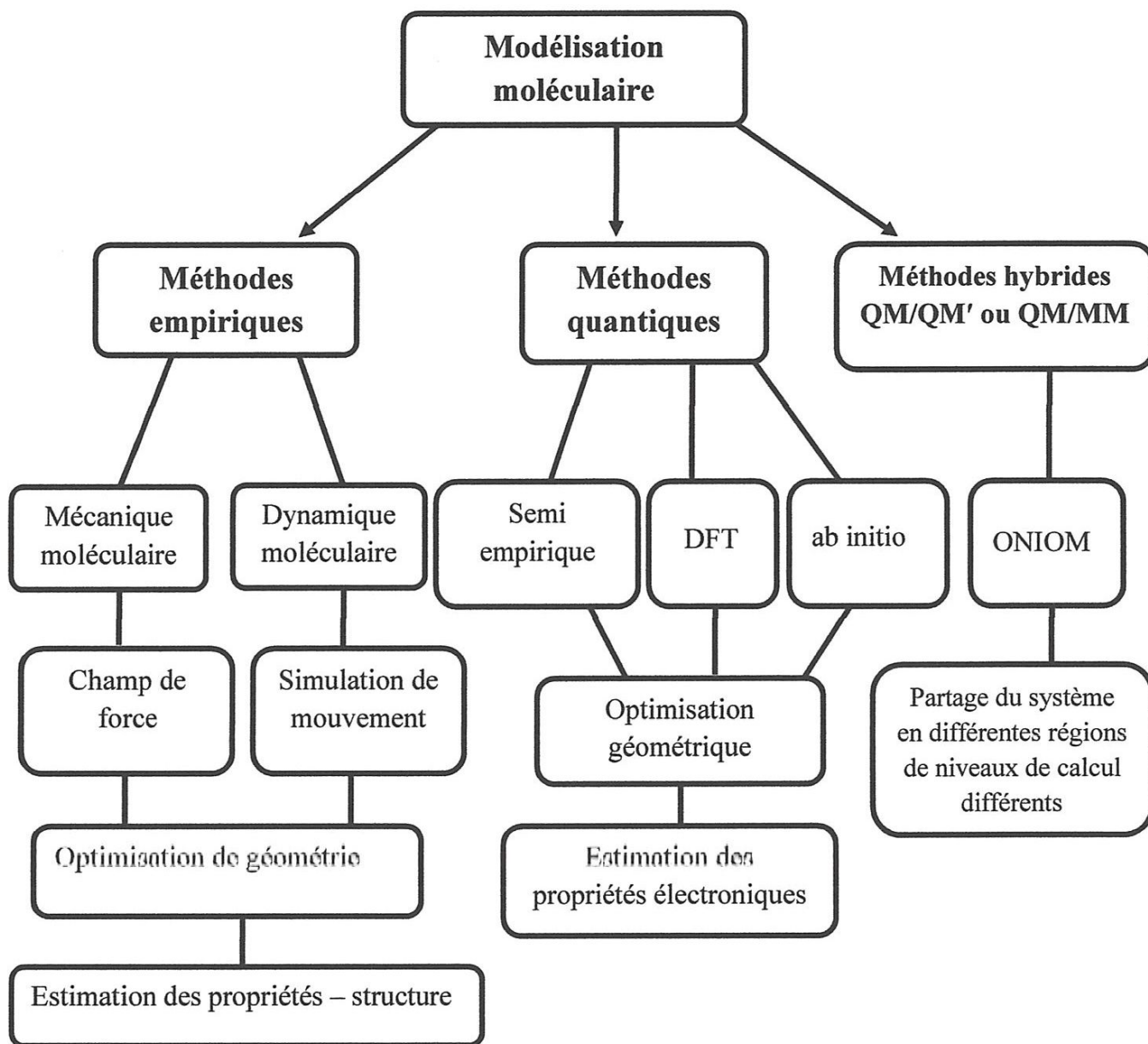


Fig II.1 : Organigramme de la modélisation moléculaire

II.3.1. Mécanique Moléculaire:

La mécanique moléculaire est une méthode empirique résultant de l'ajustement (filtrage) de résultats expérimentaux sur des fonctions mathématiques simples. Cette théorie présente la molécule comme une espèce de modèle moléculaire flexible dans lequel les atomes sont des sphères et les liaisons entre les atomes des ressorts. Les calculs de la mécanique moléculaire sont basés sur l'approximation de Born-Oppenheimer selon laquelle les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux et ils sont traités implicitement.

La MM constitue une méthode d'analyse conformationnelle quantitative. L'énergie conformationnelle est la sommation de termes d'interactions évalués à partir des tables pré calculés contenant les constantes d'élongation, de déformation, de torsion, d'attraction et répulsion électrostatique. C'est une méthode caractérisée par des temps de calcul courts et convient aux systèmes biologiques difficilement abordables par les méthodes quantiques.

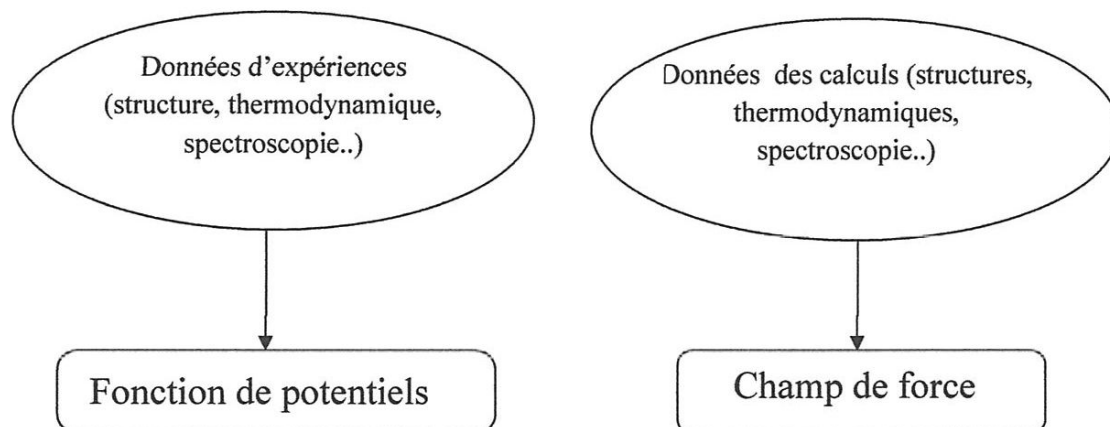


Fig II.2: Mécanisme de champ de force

Dans le cadre de la mécanique moléculaire, on appelle champ de force le modèle mathématique représentant l'énergie potentielle d'une molécule et les paramètres permettant de décrire sa structure. La fonction d'énergie potentielle définit une énergie empirique, l'énergie totale étant décomposée en une somme de termes additifs représentant chacun des interactions inter atomiques. Elle est exprimée comme une somme de contributions de plusieurs types d'interaction [13]. Elle peut se décomposer en termes d'interaction intramoléculaire et un terme d'interaction intermoléculaire. Les interactions intramoléculaires

ne dépendent que des coordonnées internes des molécules c'est -à- dire des liaisons, des angles de valence, et de torsions. Les interactions intermoléculaires prennent en compte les interactions entre atomes non liants. Donc l'énergie stérique s'exprime par l'équation suivante:

$$E = E_{stretching} + E_{bending} + E_{torsion} + E_{vdW} + E_{elec} + E_{hydrogen} \quad (II.1)$$

Le terme « Stretching » représente l'élongation des liaisons.

Le terme « Bending » représente la variation des angles.

Le terme « Torsion » se rapporte à l'énergie de torsion des angles dièdres.

Le terme « VdW » rend compte des énergies d'interaction non covalente entre atomes non liés.

Le terme « Elec » rend compte des énergies d'interaction électrostatiques entre atomes non liés.

Le terme « Hydrogen » rend compte des liaisons d'hydrogènes.

Il est important de noter que les champs de forces constituent une approche purement empirique. Ils sont paramétrés de manière à ce que l'ensemble des différentes contributions permette de reproduire une série de résultats expérimentaux. En outre, le paramétrage vise souvent à ce que le champ de forces puisse traiter de manière réaliste une catégorie particulière de composés. On peut ainsi trouver des champs destinés plus spécialement à la modélisation de petites molécules organiques et de macromolécules [14], de nucléotides [15] ou encore de complexes organométallique. Il est donc dans un premier temps important de vérifier si le champ choisi est adapté au système à étudier. Les champs de force les plus répondus sont :

- AMBER spécialisé pour les protéines, acide nucléiques.
- CHARMM spécialisé pour les protéines, biomolécules.
- MM2, MM3, MM4, MM⁺ : de Allinger développé pour les molécules organiques de petites tailles puis de plus en plus complexes.
- OPLS: Description des propriétés de solvation.
- SYBYL TRIPOS: Molécules organiques.

II.3.2. La dynamique moléculaire:

La dynamique moléculaire est la méthode la plus utilisée pour la simulation des systèmes réels. Elle prend en compte l'effet de la température, de la pression et du temps, calcule les trajectoires des atomes et approche la flexibilité des molécules, leur comportement en solution et les modes de vibration.

II.3.3. La mécanique quantique:

Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons repartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent rédhibitoires qui limitent leurs usage à des petites molécules, ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité.

La mécanique quantique consiste à l'utilisation des méthodes basées sur la résolution d'une équation différentielle fonction des seules coordonnées électroniques du système (équation de Schrödinger). Le principe de ces calculs est d'exprimer les orbitales moléculaires comme combinaison d'orbitales atomiques ou « bases ».

$$H\Psi(R, r) = E\Psi(R, r) \quad (II.2)$$

Où:

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

Ψ : La fonction d'onde du système.

E : Energie associée à cette fonction.

H : Hamiltonien de l'énergie.

La résolution exacte de cette équation n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes mono électroniques. Pour les systèmes poly électroniques, on fait appel aux méthodes d'approximation, pour la résolution approchée de l'équation de Schrödinger.

II.3.3.1. Méthode ab initio:

Les méthodes ab initio sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont calculées rigoureusement et il n'ya pas d'approximations à faire sauf celle de born-Oppenheimer et l'approximation de la combinaison linéaire des orbitales Atomiques (CLOA). Dans les méthodes ab initio, toutes les particules (noyaux et électrons) sont traitées explicitement. On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie. L'hamiltonien d'un système à n électrons et N noyaux est donné par:

$$H_{\text{tot}} = T_E + T_N + V_{EN} + V_{EE} + V_{NN} \quad (\text{II.3})$$

Avec:

T_E : L'énergie cinétique des n électrons.

T_N : L'énergie cinétique des N noyaux.

V_{EN} : L'énergie d'attraction électrons- noyau.

V_{EE} : L'énergie de répulsion électron- électron.

V_{NN} : L'énergie de répulsion noyau- noyau.

D'après l'approximation de Born Oppenheimer qui suppose que les noyaux sont fixes, l'énergie cinétique des noyaux s'annule et l'énergie de répulsion entre noyaux se ramène à une constante.

$$H_{\text{tot}} = T_E + V_{EN} + V_{EE} + V_{NN} \quad (\text{II.4})$$

$$H_{\text{tot}} = H_{\text{électronique}} + H_{\text{nucléaire}} \quad (\text{II.5})$$

Avec: $H_{\text{électronique}} = T_E + T_{EN} + V_{EE}$

et $H_{\text{nucléaire}} = V_{NN}$

Et d'après le théorème des électrons indépendants l'énergie totale sera égale à:

$$E_{\text{tot}} = E_{\text{électronique}} + E_{\text{nucléaire}} \quad (\text{II.6})$$

Donc le problème réside dans le calcul de l'énergie électronique et l'équation à résoudre est de la forme:

$$\mathbf{H}_{\text{elec}} \Psi_{\text{elec}} = E_{\text{elec}} \Psi_{\text{elec}} \quad (\text{II. 7})$$

a- Méthode de Hartree Fock :

La méthode de **Hartree-Fock (HF)** est la méthode ab initio la plus simple utilisée pour le calcul de structure électronique. C'est méthode de résolution approchée de l'équation de Schrödinger d'un système quantique à N fermions utilisant le principe variationnel dans lequel la fonction d'onde approchée est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater :

$$\Psi^{\text{HF}} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\xi_1) & \phi_2(\xi_1) & \dots & \phi_N(\xi_1) \\ \phi_1(\xi_2) & \phi_2(\xi_1) & \dots & \phi_N(\xi_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(\xi_N) & \phi_2(\xi_N) & \dots & \phi_N(\xi_N) \end{vmatrix} \quad (\text{II.8})$$

Les spins orbitaux $\phi_i(\xi_i)$ sont les solutions d'un système d'équation différentielles couplées appelées équation de Hartree-Fock :

$$\hat{F}\phi_i(\xi_i) = \epsilon_i \phi_i(\xi_i) \quad (\text{II.9})$$

Où \hat{F} est l'opérateur de Fock. Dans le cas des atomes et des molécules, l'opérateur de Fock a pour expression :

$$\hat{F} = \left(-\frac{\hbar^2}{2m} \right) \nabla_{r_i}^2 + V_{eN}(r_i) + \sum_J J_J - k_j \quad (\text{II.10})$$

L'opérateur $\left(-\frac{\hbar^2}{2m}\right) \nabla_{r_i}^2$ correspond à l'énergie cinétique de l'électron i . L'opérateur $V_{eN}(r_i)$ décrit le potentiel électrostatique entre cet électron et le (s) noyau(x). L'opérateur J_j ou opérateur coulombien représente le potentiel moyen créé par les autres électrons et k_j l'opérateur d'échange, la correction à ce potentiel due à l'antisymétrie.

$$J_j = \int \Phi_j^*(\xi_2) \frac{1}{|r_2 - r_1|} \Phi_j(\xi_2) d\xi_2 \quad (\text{II.11})$$

$$k_j = \int \Phi_j^*(\xi_2) \frac{1}{|r_2 - r_1|} \Phi_i(\xi_2) \Phi_j(\xi_1) d\xi_2 \quad (\text{II.12})$$

La méthode de Hartree-Fock est une approximation de champ moyen à particules indépendantes. L'opérateur de Fock dépend explicitement de ses solutions. La méthode de résolution la plus utilisée est la méthode du champ auto cohérent. Il s'agit d'une méthode itérative où l'opérateur de Fock est mis à jour à chaque itération avec les spins orbitales calculées à l'itération précédente. Le calcul est arrêté lorsqu'une convergence satisfaisante (sur l'énergie, la fonction d'onde..Etc.) est obtenue.

Le théorème de Koopmans donne aux valeurs propres de l'opérateur de Fock le sens physique d'opposé du potentiel d'ionisation.

$$p_i = -\epsilon_i$$

Les fonctions d'onde Hartree-Fock satisfont le théorème de Hellmann-Feynman et celui du viriel.

b- Méthodes post-Hartree-Fock :

En chimie numérique les méthodes **post-Hartree-Fock** sont un ensemble de méthodes développées afin d'améliorer- de dépasser- la méthode Hartree-Fock (HF), méthode du champ auto-consistent (SCF pour self consistent field). Elles y ajoutent la corrélation électronique qui est une façon plus précise d'inclure les répulsions entre électrons qui sont seulement moyennées dans la méthode Hartree-Fock.

En général, la procédure SCF nécessite plusieurs postulats sur la nature de l'équation de Schrödinger multi-corps et son ensemble de solutions :

- L'approximation de Born-Oppenheimer est supposée de manière inhérente. La fonction d'onde vraie est supposée aussi être fonction des coordonnées de chacun des noyaux.
- De manière, typique les effets relativistes sont complètement négligés. L'opérateur quantité de mouvement est supposé être complètement classique.
- La base est composée d'un nombre fini de fonctions orthogonales.
- Les fonctions propres du système polyélectronique sont supposées être les produits de fonctions d'onde mono électronique. Les effets de la corrélation électronique au-delà de celle de l'énergie d'échange résultant de l'antisymétrie de la fonction d'onde sont complètement négligés.

Pour la grande majorité des systèmes étudiés, en particulier pour les états excités ou les processus comme les réactions de dissociation moléculaire le quatrième point est de loin le plus important par conséquent le terme de **Méthodes post-Hartree-Fock** est typiquement utilisé pour des méthodes d'approximation de la corrélation électronique d'un système, Habituellement, les **méthodes post-Hartree-Fock** produisent de meilleurs résultats que les calculs Hartree-Fock bien que le supplément de précision entraîne un coût de calcul supplémentaire. Parmi ces méthodes on distingue:

- Méthode de perturbation Moller -Plesset [16] aux différents ordres (**MP2, MP3, MP4 et MP6**).
- Méthode de Configuration-Interaction (**CI**) [17]
 - Méthode des clusters couplés (**CC**) [18]

II.3.3.2. Méthodes de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) :

Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) sont souvent considérées comme des méthodes *ab initio* pour la détermination de la structure électronique moléculaire (ou autre), même si les fonctionnelles les plus courantes utilisent des paramètres dérivés de données empiriques, ou de calculs plus complexes. Il est sans doute plus pertinent de les considérer comme une classe à part. 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 (ou N est le nombre de particules du

système), la densité est seulement fonctions de 3 variables; 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. L'énergie électronique du système moléculaire est répartie en différents termes énergétiques selon l'équation:

$$E = E_T + E_V + E_J + E_{XC} \quad (\text{II. 13})$$

Où E_T représente la contribution en énergie cinétique, E_V est l'énergie potentielle due aux interactions électron-noyau, la répulsion inter électroniques est évalué par le terme E_J . La somme de ces trois termes décrit l'énergie classique d'une distribution électronique, alors que le terme E_{XC} comprend à la fois, l'énergie d'échange due au spin électronique et l'énergie de corrélation dynamique induite par le mouvement des électrons individuels.

Différents types de fonctionnelles ont été développés afin de représenter au mieux les contributions d'échange et de corrélation. Nous pouvons citer:

* **Les fonctionnelles LDA** (Local Density Approximation): basées sur un gaz uniforme d'électron, elles négligent toute inhomogénéité du système. l'approximation est correcte si la densité électronique varie très lentement, mais ces fonctionnelles sont peu utilisées de nos jours.

* **Les fonctionnelles GGA** (Generalized Gradient Approximation): elles introduisent dans leur expression un gradient de densité, ce qui permet de considérer l'inhomogénéité de la densité électronique de la plupart des systèmes. Les fonctionnelles de ce type sont: Becke88, PW91, P86 et LYP.

* **Les fonctionnelles méta- GGA**: font intervenir le laplacien de la densité électronique à la place du gradient, afin d'augmenter la précision de la méthode. Nous pouvons citer B95 comme fonctionnelle de ce type.

* **Les fonctionnelles hybrides GGA**: dans ce cas, l'énergie d'échange est calculée avec un pourcentage de l'énergie Hartree-Fock (qui calcule de manière exacte la contribution d'échange), tandis que l'énergie de corrélation est calculée par DFT (GGA). Ces fonctionnelles, dont la plus connues est B3LYP sont les plus robustes et les plus fiables.

* **Les fonctionnelles hybrides méta-GGA:** De nouvelles fonctionnelles combinant l'énergie de HF pour le terme d'échange avec méta- GGA pour l'énergie de corrélation. Citons comme exemple celles développées par Zhao et Truhlar (M06-2X, M06-HF...) et montrent une grande précision dans le calcul de l'énergie et englobent des corrections de dispersion.

❖ *Nomenclature des fonctionnelles:* l'exemple de B3LYP:

Les fonctionnelles d'échange et de corrélation peuvent adopter des formes mathématiques souvent complexes. De manière à simplifier les notations, la convention est de noter les fonctionnelles du nom de leur(s) auteurs(s) suivi de la date de publication, dans le cas où un même groupe a publié plusieurs fonctionnelles différentes. La fonctionnelle d'échange électronique développée par Axel Becke en 1988 est ainsi notée B et la fonctionnelle de corrélation publiée par le même auteur en 1995 est notée B95. Dans le cas où plusieurs auteurs sont impliqués dans le développement, les initiales de ceux-ci sont utilisées pour symboliser la fonctionnelle. La fonctionnelle de corrélation LYP est ainsi nommée du nom de ses trois auteurs Lee, Yang et Parr.

La description complète de l'échange et de la corrélation électronique est obtenue en combinant une fonctionnelle d'échange et une fonctionnelle de corrélation. La fonctionnelle est alors symbolisée en ajoutant simplement les symboles des fonctionnelles d'échange et de corrélation (toujours dans cet ordre). Dans les cas plus complexes des fonctionnelles hybrides le nombre de paramètres impliqués est également mentionné.

B3LYP est actuellement la fonctionnelle la plus populaire de la théorie DFT. Il s'agit d'une fonctionnelle hybride obtenue par combinaison linéaire entre des fonctionnelles d'échange et de corrélation GGA et de l'échange Hartree-Fock. L'énergie d'échange calculée par cette méthode est composée de 80% DFT et 20% HF. B3LYP signifie Becke-3 paramètres –Lee, Yang, Parr. Son énergie totale d'échange et de corrélation est décrite comme suit:

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LDA} + a_0 (E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + a_x (E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + a_c (E_c^{GGA} - E_c^{LDA}) \quad (\text{II.14})$$

Notons que :

- Les indices x et c désignent l'énergie d'échange et de corrélation respectivement.
- LDA et GGA désignent les termes énergétiques calculés par la DFT respectivement selon l'Approximation de la Densité Locale et celle du Gradient Généralisée.
- HF désigne la contribution calculée par la théorie HF.

- a_0 , a_x et a_c sont des coefficients constants définis empiriquement, fixant le poids de chaque terme (0,2; 0,72 et 0,81 respectivement).

❖ *Les bases atomiques:*

Dans un système, l'orbitale moléculaire (permettant de décrire un électron) est représentée par une combinaison linéaire d'orbitales atomiques (approximation LCAO pour Linear Combination of Atomic Orbital). Le choix d'une base d'orbitales atomiques est très important pour les calculs électroniques. Il doit prendre en compte à la fois la nature et l'étendue des fonctions analytiques utilisées pour représenter les orbitales atomiques. Il y a deux types de fonctions permettant d'exprimer les orbitales atomiques: les fonctions de base de Slater, STO (pour Slater Type Orbital) et les fonctions gaussiennes, GTO (pour Gaussian Type Orbital). Une fonction de Slater est représentée par l'expression générale suivante:

$$\phi_{n,l,m,\zeta}(\mathbf{r}, \theta, \varphi) = NY_l^m(\theta, \varphi) r^{n-1} e^{-\zeta r} \quad (\text{II.15})$$

Avec n , l et m des nombres quantiques associés à l'orbitale atomique, N est un facteur de normalisation, Y est une harmonique sphérique et ζ est une constante liée à la charge effective du noyau. Les fonctions de Slater ont un bon comportement que ce soit à très courte ou à longue distance. Mais elles sont très peu utilisées en raison de la complexité du calcul des intégrales multicentriques. La meilleure alternative est de représenter les orbitales atomiques par des fonctions gaussiennes. La forme générale de ce type de fonction est:

$$\phi_{n,l,m,\zeta}(\mathbf{r}, \theta, \varphi) = NY_l^m(\theta, \varphi) r^{2n-2-1} e^{-\zeta r^2} \quad (\text{II.16})$$

Le principal avantage des fonctions gaussiennes est que le produit de deux gaussiennes centrées sur deux atomes différents va donner une autre gaussienne, ce qui facilite les opérations et réduit le temps de calcul. Mais les fonctions gaussiennes n'ont pas un bon comportement très près du noyau (leur dérivées sont nulles au point $r = 0$), ni à longue distance (le terme $e^{-\zeta r^2}$ va les faire décroître trop vite). C'est pourquoi, pour décrire correctement les liaisons entre les atomes, il faut utiliser plusieurs fonctions gaussiennes ensemble. Afin de pallier au nombre élevé de fonctions (qui est de plus en plus important avec l'augmentation de la taille du système), il faut compenser par des procédures de contraction.

La contraction permet de réduire le nombre de fonctions en regroupant les gaussiennes (appelées fonctions primitives) en combinaisons linéaires avec des coefficients constants en une fonction de base contractée qui aura cette forme:

$$\phi_c = \sum_{a=1}^M C_a \phi_p \quad (\text{II.17})$$

Avec ϕ_c fonction contractée, ϕ_p fonction primitive, C_a sont les coefficients de contraction et M le nombre de gaussiennes. La contraction est particulièrement utile pour les orbitales décrivant les électrons de cœur, car elles dépendent peu du milieu extérieur, donc une seule contraction suffit pour les représenter. Par contre, le nombre de fonctions décrivant les orbitales de valence est supérieur au nombre d'orbitales atomiques, afin de rendre la base atomique plus flexible. Ainsi, chaque orbitale atomique est représentée par deux fonctions de base « valence double zeta » ou plus « valence triple zeta ».

Ainsi la base **6-31G(d)** représente une des bases développées par Pople et Collaborateurs. Celles ci sont des bases à valence séparée nommées « Split-Valence » et ont la forme « X-YZG », où le premier chiffre désigne le nombre de gaussiennes utilisées pour représenter les orbitales de cœur (les électrons des couches internes). Les orbitales de valences sont représentées par deux fonctions qui sont composées du nombre de gaussienne indiquée dans la seconde partie de la dénomination de la base. Ainsi, la base 6-31G(d) est constituée de deux familles de fonction:(i) une fonction de base approchée par 6 gaussiennes pour décrire les électrons de cœur;(ii) deux fonctions de base approchées respectivement par 3 et 1 gaussiennes pour décrire les électrons de valence. Le signe « * » ou lettre « d »'indique que des fonctions de polarisation ont été ajoutées à tous les atomes non-hydrogène dans la molécule.

II.3.3.3. Méthodes quantiques semi-empiriques:

Les méthodes semi-empiriques sont des techniques de résolution de l'équation de Schrödinger de systèmes à plusieurs électrons. Contrairement aux méthodes ab initio, les méthodes semi-empiriques utilisent des données ajustées sur des résultats expérimentaux afin de simplifier les calculs. La longueur et la difficulté des calculs est en grande partie due aux

intégrales biélectroniques qui apparaissent aux cours du processus de résolution, de celles-ci. Elles sont généralement écrites sous une forme simplifiée.

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées sont: La géométrie, les spectres de vibration, les spectres d'absorption UV, les moments dipolaires, les spectres électroniques et les fonctions responsables de la réactivité chimique (Orbitale HOMO, LUMO).

❖ *Caractéristiques:*

Dans les méthodes semi-empiriques, les calculs sont simplifiés par diverses approximations:

- Seuls les électrons de valence sont traités de manière explicite dans les calculs.
- Un grand nombre d'intégrales biélectroniques sont négligées.
- Les intégrales restantes sont remplacées par des paramètres empiriques.

Les méthodes semi-empiriques sont fondées sur deux types d'approximations qui portent essentiellement sur l'évaluation des intégrales biélectroniques. Ainsi on distingue:

- **L'approximation ZDO:** (Zéro Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre les paires d'orbitales différentes.
- **L'approximation NDDO:** (Neglect of Diatomic Differential overlap) dans laquelle les interactions électron-électron sont prises en compte seulement si les orbitales atomiques sont situées sur des atomes différents .

Il existe différents types de paramétrisation NDDO (MNDO, AM1, PM3....) qui diffèrent par la valeur des paramètres utilisés et le traitement de certaines interactions et donnent des résultats plus ou moins proches de l'expérience selon l'observable étudiée. Ces paramétrisations sont obtenues par ajustement des propriétés calculées sur les propriétés expérimentales d'un ensemble des molécules de référence.

- **Le modèle MNDO:** (Modified Neglect of Diatomic Overlap) date de 1977. Il n'est plus guère utilisé que dans sa version comportant des orbitales d (MNDOD), permettant de traiter certains composés organométalliques. Il est utilisé au niveau Hartree-Fock (méthodes SCF/MNDO ou SCF/MNDOD), Parfois au niveau Interaction de Configuration.

- **AM1 Austin model 1 (1985):** Le modèle AM1 de Dewar a été développé pour éliminer les problèmes inhérents de MNDO ou il a surestimée la répulsion entre atomes lorsqu'ils sont séparés d'une distance approximativement égale à la somme de leurs rayons de Van der Waals, ou il ya:
 - Amélioration: liaison H, meilleurs barrières d'activation, chaleur de formation 40% mieux.
 - Faiblesse: valence s et p seulement, composés hypervalents, enthalpie d'activation élevée, liaison O-O trop courte.
 - Précisions typiques: $\Delta H_f \mp 8$ kcal/mol, dipôle $\mp 0.5D$, liaison ∓ 0.06 Å, Angle $\mp 4^\circ$
- **PM3 Parameterized model 3 (1989):** Le modèle PM3, développé par Stewart, dérive également de MNDO (C'est la troisième Paramétrisation). Elle offre l'avantage réellement significatif concernant la rapidité de calcul et une plus grande flexibilité dans les dimensions du système étudié (les biomolécules).ou il y a:
 - ✓ Améliorations: atomes hypervalents, meilleurs géométrie, meilleures liaisons H.
 - ✓ Faiblesses: charges partielles, amides pyramidaux, haute barrière pour transfert de proton, attraction de Van der Waals élevées.
- **PM6:** Est la cinquième méthode du groupe James J P Stewart en 2007 après, MNDO, AM1, PM3 et SAMI englobant plus de 70 éléments. Généralement les paramètres utilisés dans un calcul semi empirique, peuvent être obtenus, par exemple, à partir des caractéristiques spectrales des atomes, de calcul ab initio de haut niveau ou d'autres méthodes expérimentales. Cette méthode utilisée en chimie quantique, a été ré-écrite à partir d'une nouvelle paramétrisation plus précise pour tous les principaux éléments et les métaux de transition. Plus de 9000 composés ont été utilisés pour développer la nouvelle méthode PM6. Cela se compare à seulement 39 composés utilisés en MNDO, environ 200 composés utilisés en AMI, et d'environ 500 composés en PM3, cette méthode est de plus en plus utilisée pour les complexes d'inclusion.

D'autres paramétrisations de la méthode PM3 ont donné celle plus récente, PM7 englobant 83 éléments.

II. 3.4. Les méthodes hybrides:

Les méthodologies MQ et MM ont leurs points forts et faibles. Les méthodes hybrides essaient de tirer avantage des deux méthodes: le pouvoir de la MQ à modéliser des réactions chimiques ou d'autre processus de transfert d'électrons et l'applicabilité de la MM aux grands systèmes moléculaire, comprenant même des molécules de solvant. Le système modélisé est alors divisé en deux parties: la partie MQ, où la réaction chimique se déroule, et la partie MM contenant le reste de la protéine ou le solvant environnant. Ces méthodes sont appelées MQ/MM.

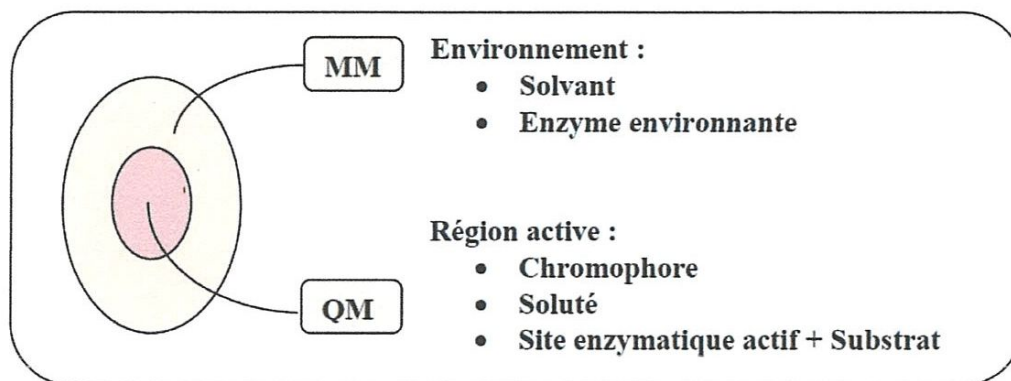


Fig II.3: Représentation schématique de la méthode hybride QM/MM

La propriété fondamentale, calculé par toutes les approches computationnelles, est l'énergie potentielle. Dans le cas des méthodes QM/MM, cette énergie sera calculée selon le principe de base donné dans l'équation:

$$E_{\text{tot}} = E_{\text{MQ}} + E_{\text{MM}} + E_{\text{inter(MQ/MM)}} \quad (\text{II.18})$$

L'énergie totale est calculée comme la somme des énergies calculée séparément par la MM (E_{MM}) et la MQ (E_{MQ}) et l'énergie de l'interface entre ces deux régions ($E_{\text{inter(MM/MQ)}}$). La région MQ peut être évaluée par n'importe quelle méthode semi-empirique, ab-initio ou DFT. La partie MM est calculée par n'importe quel champ de force. L'interface MQ/MM est calculée soit par l'approche des atomes liés ou par l'approche des orbitales hybrides sp^2 [19].

❖ *L'approche ONIOM:*

La méthode ONIOM est une façon de mimer un niveau de calcul élevé sur un grand système. Développée principalement par MOROKUMA [20, 21], cette méthode consiste à découper le système macromoléculaire en n couches différentes (analogie à la peau d'oignon). L'idée dominante est de traiter la partie active appelée système « modèle » avec le niveau de théorie le plus élevé, le reste du système étant traité avec un niveau inférieur, tout ceci dans le but de réduire les temps de calcul. Dans un système à 2 couches, on parle de l'hybride ONIOM2, qui est aussi notée ONIOM2 (QM: MM) ou ONIOM (QM: QM') selon les niveaux de théorie combinés. Si le découpage se fait en trois couches on parle de ONIOM3 (Fig II.4).

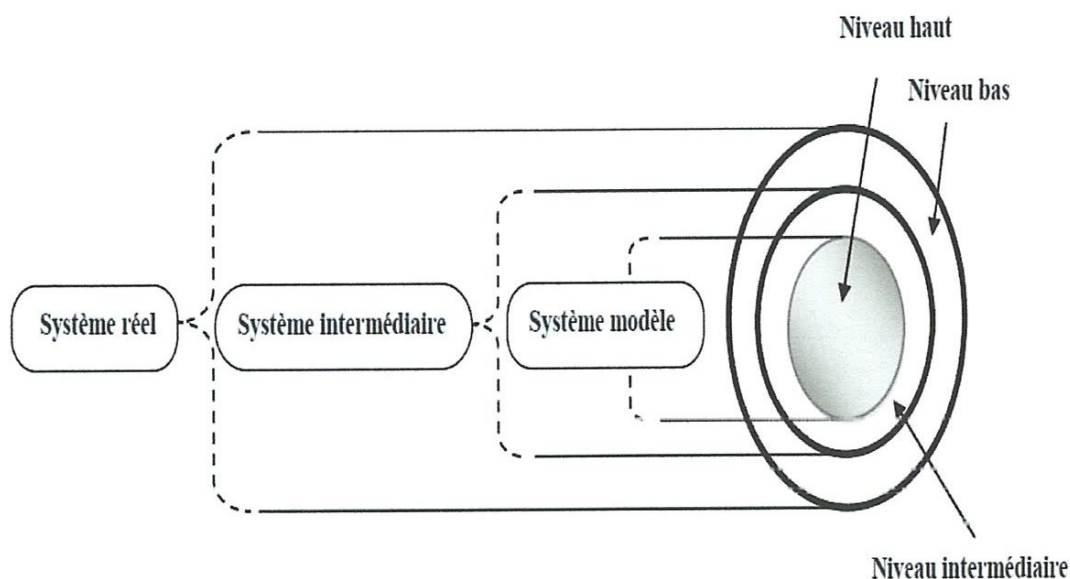


Fig II.4: Les différentes couches et niveaux théoriques de la méthode ONIOM3.

➤ **Calcul de l'énergie ONIOM:**

Pour le calcul de l'énergie ONIOM, le système est d'abord entièrement traité avec le niveau théorique inférieur auquel on enlève les contributions correspondantes aux niveaux théoriques supérieurs, on doit donc effectuer un calcul de $(2n-1)$ énergies séparées. Du fait de la taille réduite du système modèle, il est possible de calculer son énergie à un niveau théorique supérieur, E (High, model). Comme il est évident de la calculer avec le niveau inférieur, E (Low, model). La différence entre les deux valeurs d'énergies correspond en termes de gain obtenu lorsque le niveau de description

augmente. L'énergie du système réel traité avec le niveau théorique inférieur est $E(\text{Low, real})$. Si les modifications de la zone externe sont minimales (pas de coupure de liaisons, pas de création d'interaction), on peut admettre par extrapolation que:

$$E(\text{ONIOM2, real}) - E(\text{Low, real}) = E(\text{high, model}) - E(\text{Low, model}) \quad (\text{II.4})$$

IL s'ensuit donc:

$$E(\text{ONIOM2, real}) = E(\text{high, model}) + E(\text{Low, real}) - E(\text{Low, model}) \quad (\text{II.5})$$

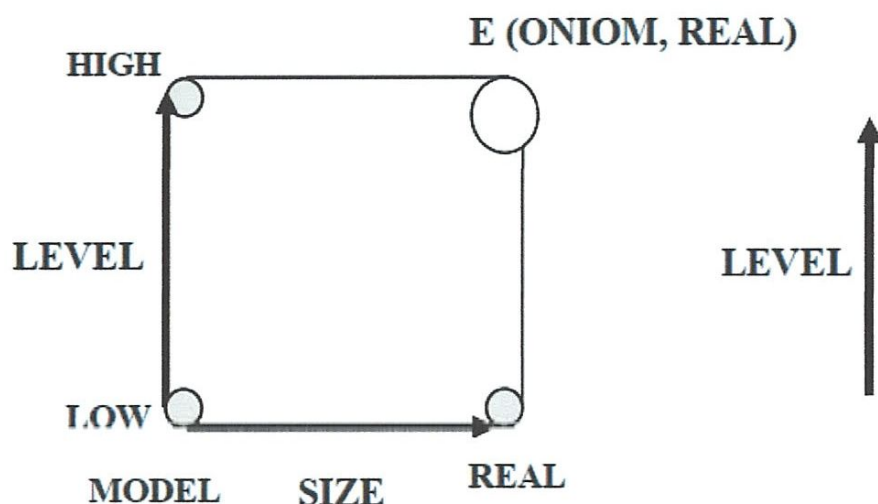


Fig II.5: Schéma représentatif d'ONIOM2

II.4. Solvation:

La solvation est le phénomène physico-chimique observé lors de la dissolution d'un composé chimique dans un solvant. L'eau joue un rôle très important dans la structure des édifices surtout biomoléculaires et il apparaît donc essentiel de bien représenter le solvant autour des solutés dans les études de modélisation moléculaire.

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

II.4.1.Solvatation implicite:

Connue aussi sous le nom de **solvatation continuum**: C'est une méthode de représentation des solvants comme un milieu continu au lieu de la présence " explicite " des molécules de solvant, le plus souvent utilisée pour estimer l'énergie libre du soluté-solvant et des interactions dans les processus chimiques structurales, comme le pliage ou les transitions de conformation des protéines, ADN, ARN, et polysaccharides, association de macromolécules biologiques avec des ligands ou du transport des médicaments à travers des membranes biologiques. Parmi les méthodes implicites qui permettent le calcul de la contribution électrostatique de l'énergie libre de solvatation, on distingue plusieurs approches, dont nous présenterons brièvement les principes fondamentaux:

- Les méthodes de continuum considèrent le solvant comme un milieu continu de constant diélectrique élevé: 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.
- Les méthodes hybrides prennent en compte l'aspect moléculaire du solvant tout en restant implicites: citons 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 densité fonctionnelle des liquides, qui prennent en compte les variations de la densité du solvant.

II.4.2.Solvatation explicite:

Traiter le solvant de manière explicite, c'est -à-dire ajouter les molécules de solvant au système étudié, est très certainement la manière la plus rigoureuse d'appréhender le comportement d'une molécule. Cependant le 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.

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

$$N = \frac{N_0 \times d \times v}{M} \quad (\text{II.19})$$

Avec: N_0 : nombre d'Avogadro, d : densité du solvant, V : volume de la boîte de solvant et M : masse molaire du solvant [22].

II.5. L'analyse NBO:

Dans l'analyse NBO (**Natural Bond Orbital**), les interactions donneur-accepteur (liant-anti liant) sont prises en considération en examinant les interactions possibles entre les NBOs occupés (donneur) de types Lewis et les inoccupés (accepteur) non Lewis. Le tableau suivant récapitule quelques caractéristiques des orbitales naturelles liantes NBO.

Tableau II.1 : les caractéristiques principales des orbitales NBO.

Type NBO	centres	couche	L/NL	symbole
Cœur	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: bi-centrique,

Les orbitales bi-centriques Ω_{AB} sont souvent classées selon une symétrie diatomique locale telles que liaison sigma (σ_{AB}) ou Pi (π_{AB}).

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

$$E^{(2)} = \Delta E_{IJ} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (\text{II.20})$$

Ou q_i est l'occupation de l'orbitale donneur; $F(i, j)$ est l'opérateur de fock et ϵ_j, ϵ_i sont les énergies des orbitales [23].

Les valeurs énergétiques ainsi que le type d'orbitales impliquées rendent compte sur le type d'interaction stabilisante (VdW, liaison hydrogène, hyper conjugaison.) du système étudié.

CHAPITRE III

Etude computationnelle du complexe de transfert
de charge Allopurinol \rightarrow DDQ

III.1. Motivation de la complexation et objectif 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. Elles jouent des rôles cruciaux dans de nombreux processus; 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 [24].

Se basant sur les résultats d'une recherche bibliographique [25], on s'est fixé comme objectif dans cette étude, d'explorer les complexes de transfert de charge dérivant de la réaction du médicament anti-hyperuricémique Allopurinol (Allop) avec l'accepteur organique 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ). La complexation est exploitée pour le développement d'une nouvelle méthode spectrophotométrique rapide, économique et précise pour le dosage de différentes classes de médicaments sous la forme pure ou dans les formulations pharmaceutiques. La nature du complexe formé varie selon le milieu dans lequel a lieu la réaction. 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, sa géométrie structurale, ses propriétés électroniques (orbitales frontières et descripteurs de réactivité globale), ainsi que les interactions stabilisantes dans les systèmes étudiés.

III. 2. Allopurinol:

III.2.1. Description de l'Allopurinol:

L'allopurinol est un médicament hypo-uricémiant c-à-d faisant baisser l'uricémie. En inhibant l'enzyme xanthine oxydase, responsable de la production de l'acide urique, il en diminue ses fortes concentrations dans le sang [26]. Il est utilisé pour prévenir ou traiter la goutte, les calculs rénaux et l'endommagement que l'acide urique peut causer aux reins. Il s'emploie aussi pour abaisser un taux excessif d'acide urique imputable à la présence de troubles sanguins d'origine cancéreuse comme les leucémies et les lymphomes ou induite par la chimiothérapie dans le sang. En outre, Allopurinol agit aussi comme piègeur pour les

radicaux libres hydroxyles toxiques et chélate le fer non lié aux protéines (pro-radicalaire) [27]. Des études ont également montré qu'il protège efficacement le cerveau de l'ischémie et des lésions induites par la reperfusion causée par le stress oxydatif dans le cerveau, l'intestin, le rein et le coeur [28-29].

III.2.2. Identité chimique de l'Allopurinol:

Nom chimique IUPAC: 1,2-dihydropyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one

Formule brute: $C_5H_4N_4O$

Masse molaire: 136.114 g/mol

Formule développée:

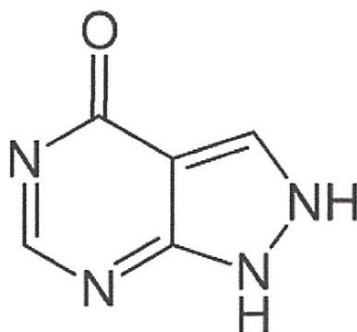


Fig III.1: Structure moléculaire d'Allopurinol.

III.3. Logiciels utilisés:

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

- ✚ Construction, visualisation et manipulation des molécules ;
- ✚ Calculs ;
- ✚ Sauvegarde des structures et gestion des fichiers ;
- ✚ Etude des propriétés moléculaires ;

Pour ce travail, nous avons essentiellement utilisé le programme Gaussian 09 [30] et son

interface graphique GaussView [31] pour les calculs, et le programme Chem office 3D Ultra [32]. Pour les dessins.

❖ **Gaussian :**

Gaussian est un logiciel de chimie quantique, créé à l'origine par John Pople et sorti en 1970 (Gaussian 70). Il a été depuis plusieurs fois mis à jour. Le nom provient de l'utilisation par Pople d'orbitales gaussiennes pour accélérer le calcul par rapport aux logiciels utilisant des orbitales de Slater. Ceci a facilité le développement de la chimie quantique.

Gaussian 09 est l'avant dernière version de la série. Il fournit des capacités de pointe pour la modélisation de structure électronique. A partir des lois fondamentales de la mécanique quantique, Gaussian prédit les énergies, les structures moléculaires, les fréquences de vibration des systèmes moléculaires, ainsi que de nombreuses propriétés moléculaires issus de ces types de base de calcul. Ce programme peut effectuer des calculs selon plusieurs méthodes, comme Hartree-Fock, les méthodes post-Hartree-Fock (Møller-Plesset, coupled-clusters...), ou les fonctionnelles de la DFT (les fonctionnelles d'échange comme PBE, celles de corrélation comme LYP ou les fonctionnelles hybrides comme B3LYP). Gaussian est devenu rapidement un programme de structure électronique très populaire et largement utilisé.

❖ **GaussView :**

GaussView est une interface graphique complète pour rendre l'utilisation de Gaussian plus intuitive et visualiser les résultats. Avec GaussView on peut construire les systèmes moléculaires qui nous concernent rapidement et efficacement, en utilisant la fonction de construction des molécules. On peut également l'utiliser pour mettre en place et lancer les calculs Gaussian, et pour visualiser divers résultats. GaussView comprend un excellent constructeur de molécules, permettant une construction rapide, même pour des grosses molécules.

❖ **Logiciel Chem office 3D Ultra:**

C'est un logiciel développé par Cambridge Soft. Ce logiciel permet à l'utilisateur de créer des modèles 3D, de visualiser, d'analyser et déterminer les propriétés des molécules. C'est un logiciel exhaustif qui offre à l'utilisateur un outil exceptionnel de modélisation et une interface intuitive et facile à utiliser.

III.4. Méthodologie de calcul:

Les structures initiales des molécules donneur (Allop) et accepteur (DDQ) sont optimisées avec la fonctionnelle hybride B3LYP (Fig. III.2) puis utilisées pour effectuer les rapprochements nécessaires à la formation du complexe Allop→DDQ pour une stoechiométrie 1:1. La base considérée pour tous ces calculs est 6-31G(d). Le conformère le plus stable est obtenu par comparaison des énergies, celui représentant la valeur minimale correspond à la structure géométrique la plus stable. 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. Nous avons mené notre étude dans le vide et dans l'acétonitrile et déterminé différentes propriétés des complexes formés dans chacun des deux milieux. La solvation considérée est implicite et le modèle utilisé est « PCM » dont L'acronyme signifie « Polarized Continuum Model ».

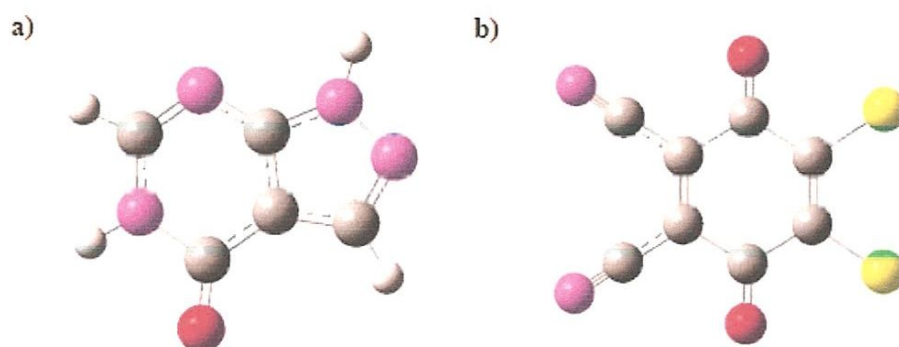


Fig. III.2. Structures moléculaires optimisées B3LYP/6-31G(d) de: a) Allopurinol, b) DDQ

III.5. Calcul des énergies caractéristiques des complexes:

Lors de ce travail nous avons utilisé différentes formules permettant de caractériser les complexes Allop→DDQ. On doit procéder à différents calculs énergétiques.

III.5.1. Energie de Complexation:

L'énergie de complexation exprime la variation d'énergie accompagnant le processus de formation du complexe entre le donneur Allop et l'accepteur DDQ, elle se calcule selon l'équation (III.1) [33-36].

$$E_{Complexation} = E_{Complexe} - (E_{Allop} + E_{DDQ}) \quad (III.1)$$

$E_{Complexe}$ représente l'énergie du complexe alors que E_{Allop} et E_{DDQ} respectivement, celle de Allopurinol et de DDQ considérées avant complexation.

Une valeur négative de l'énergie de complexation est un signe que le processus de complexation est thermodynamiquement favorable et plus cette valeur est négative, meilleure est la stabilité du complexe.

III.5.2. Energie d'interaction:

L'énergie d'interaction contribue aussi à la stabilité du complexe, elle correspond à l'interaction entre la molécule invité et celle hôte suite à la formation du complexe, on la calcule par l'équation (III.2):

$$E_{Interaction} = E_{Complexe} - (E_{Allop}^{Complexe} + E_{DDQ}^{Complexe}) \quad (III.2)$$

Avec:

$E_{Complexe}$: L'énergie du complexe.

$E_{Allop}^{Complexe}$: L'énergie de la molécule Allop dans le complexe optimisé.

$E_{DDQ}^{Complexe}$: L'énergie de DDQ dans le complexe optimisé.

III.6. Résultats et discussions:

III.6.1. Structure géométrique optimale du complexe Allop→DDQ:

La figure III.3 représente les structures géométriques des Complexes de Transfert de Charge (CTC) Allop→DDQ d'énergie minimale, obtenus dans le vide et dans l'acétonitrile. Elles ont été prédites suite à une comparaison énergétique des différents conformères issus de divers rapprochements. On constate que pour chacune des structures obtenues et dans les deux milieux considérés, le donneur Allop et l'accepteur DDQ sont situés dans des plans différents, l'un horizontal et l'autre vertical. Dans le vide, la structure du complexe Allop→DDQ (Fig III.3.a) présente le cycle pyrimidine de l'allop verticalement et légèrement décalé par rapport à l'axe centrale du cycle aromatique de DDQ. Les groupements carboxyles C18=O24 et amine N21-H26 du donneur sont localisés face à ceux C9=O3 et C8=C7 de l'accepteur, du côté du groupement C13≡N5. Une liaison hydrogène forte s'établit entre C9=O3 et H26-N21. Celle-ci est caractérisée par un angle N21-H26...O3 de 148.3° et d_{O3-H26} de 2.13 Å.

Quand à la structure du CTC Allop→DDQ dans l'acétonitrile (Fig. III.3.b), elle correspond à l'allop en position verticale par rapport au cycle aromatique du DDQ mais moins décalée que dans la structure précédente. Les deux cycles de l'allop sont disposés face au noyau aromatique de DDQ. Ainsi, les groupements C23-H28 du cycle pyrazole et C18=O24 du cycle pyrimidine sont localisés à proximité de C10=O4 et C7-C8, du côté du groupement C14≡N6.

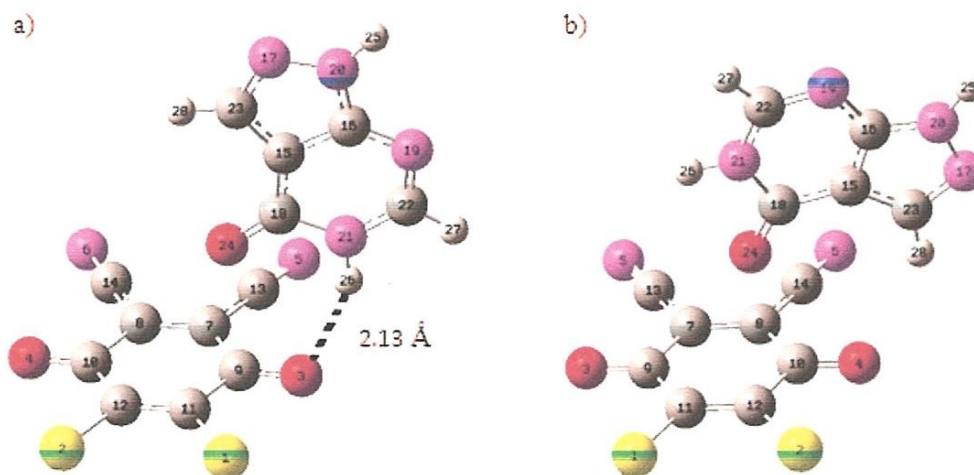


Fig.III.3. Structures géométriques des minimums énergétiques obtenus par la méthode B3LYP/6-31G(d): a) dans le vide et b) dans l'acétonitrile.

Le Tableau III.1 récapitule les différentes valeurs énergétiques caractéristiques des structures optimales dans les deux milieux. Les énergies de complexation négatives confirment que la complexation de Allop avec DDQ est thermodynamiquement favorable. Par comparaison des différents résultats obtenus dans le vide avec ceux acquis dans l'acétonitrile, on constate une augmentation de la valeur algébrique des énergies de complexation de 5.48 kcal/mol, ce qui implique que les complexes Allo→DDQ subissent une déstabilisation relative après solvataion.

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. En outre, il est à noter que la complexation induit une augmentation du moment dipolaire et que celui-ci est plus important de 2.87D dans l'acétonitrile.

Tableau.III.1: Energies caractéristiques des complexes Allop→DDQ selon la méthode B3LYP/6-31G(d).

Energie (kcal/mol)	vide			Solvaté (Acétonitrile)		
	Allop	DDQ	Allop→DDQ	Allop	DDQ	Allop→DDQ
E	-305704,01	-931911,56	-1237625,22	-305713 ,02	-931920,34	-1237637,53
E _{complexation}	--	--	-9,65	--	--	-4,17
E _{interaction}	--	--	-10.12	--	--	-4.37
M. D. (Debye)	3,64	4,02	5,02	4,82	4,99	7,89

III.6.2. Transfert de charge:

Les charges Mulliken des atomes du donneur Allop et du DDQ calculés avant et après complexation sont récapitulées dans le Tableau III.2. Les données montrent une nette variation entre elles, passant d'une valeur nulle pour chacun des partenaires libre à des valeurs positives ou négatives selon qu'il s'agisse du donneur Allop ou l'accepteur DDQ complexé. Ceci s'explique par un transfert de charge entre les deux partenaires. Celui-ci est plus important dans le complexe solvaté que dans le vide et les valeurs échangées sont 0,03015e- et 0,04588e-, respectivement.

Tableau III.2: Charges Mulliken des atomes de Allop et DDQ avant et après complexation dans le vide et dans l'acétonitrile.

VIDE						
Allop libre		Allop complexé		DDQ		
# Des atomes	qi	# Des atomes	qi	# Des atomes	libre qi	complexé qi
C1	-0.04034	C15	-0.03765	CL1	0.11875	0.10543
C2	0.53546	C16	0.54642	CL2	0.11875	0.11313
N3	-0.25084	N17	-0.24460	O3	-0.39186	-0.46391
C4	0.56198	C18	0.59461	O4	-0.39186	-0.39713
N5	-0.49234	N19	-0.48660	N5	-0.43249	-0.44971
N6	-0.15512	N20	-0.15188	N6	-0.43251	-0.43984
N7	-0.27432	N21	-0.25994	C7	0.09427	0.14278
C8	0.42670	C22	0.43766	C8	0.09419	0.09525
C9	0.18976	C23	0.19580	C9	0.45915	0.49272
O10	-0.50094	O24	-0.56369	C10	0.45914	0.46451
				C11	-0.14474	-0.12034
				C12	-0.14474	-0.14428
				C13	0.29694	0.28052
				C14	0.29699	0.29072
Transfert de charge	0,00000	Transfert de charge	0,03015	Transfert de charge	0,00000	-0,03015
Solvaté (Acétonitrile)						
Allop libre		Allop complexé		DDQ		
# Des atomes	qi	# Des atomes	qi	# Des atomes	libre qi	complexé qi
C1	-0.04319	C15	-0.04913	CL1	0.10929	0.09509
C2	0.54787	C16	0.55472	CL2	0.10929	0.09847
N3	-0.28395	N17	-0.28047	O3	-0.42682	-0.43807
C4	0.56969	C18	0.59225	O4	-0.42682	-0.44969
N5	-0.51812	N19	-0.51268	N5	-0.47818	-0.48533
N6	-0.12767	N20	-0.12399	N6	-0.47818	-0.48433
N7	-0.24082	N21	-0.23358	C7	0.12477	0.12110
C8	0.46998	C22	0.47794	C8	0.12478	0.14189
C9	0.18211	C23	0.19179	C9	0.48872	0.48648
O10	-0.55590	O24	-0.57097	C10	0.48873	0.50524
				C11	-0.12331	-0.12579
				C12	-0.12331	-0.10970

				C13	0.30551	0.29865
				C14	0.30551	0.30011
Transfert de charge	0	Transfert de charge	0,04588	Transfert de charge	0	-0,04588

Les atomes subissant une grande variation sont repérés en gras dans le Tableau III.2. Ils correspondent en général aux mêmes atomes cités lors de la description des structures optimums. Une analyse NBO (Natural Bond Orbital) serait plus précise pour mettre en évidence le type d'interaction.

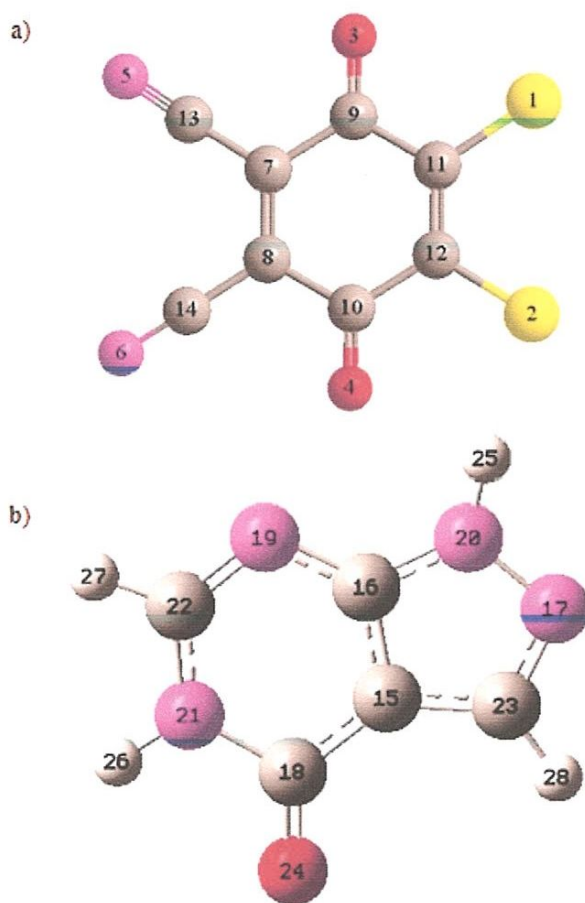


Fig III.4. Numérotation adoptée dans les calculs: a) DDQ complexée; b): Allop complexée.

III.6.3. Calcul des orbitales frontières et des descripteurs de réactivité globale:

En outre, nous avons étudié les orbitales frontières HOMO et LUMO dans chaque milieu pour chaqu'un des partenaires libres ainsi que leur complexe et calculé la différence énergétique entre ces orbitales frontières qui représente un important critère de stabilité. On constate dans les deux milieux, que les orbitales frontières caractéristiques des complexes ont des valeurs énergétiques très proches de l'HOMO de Allop et de LUMO de DDQ. Ceci confirme l'occurrence du transfert de charge selon le mécanisme expliqué dans le chapitre I

c-à-d entre l'HOMO du donneur qui représente le nucléophile et LUMO de l'accepteur qui représente l'électrophile comme on le voit clairement dans la figure III.5. Ainsi chaque complexe est caractérisé par un gap énergétique le moins important comparativement aux partenaires libres. Les valeurs sont évaluées à 2.08 eV et 2.17 eV respectivement, dans le vide et dans l'acétonitrile. Ceci traduit une plus grande réactivité chimique des complexes Allop→DDQ.

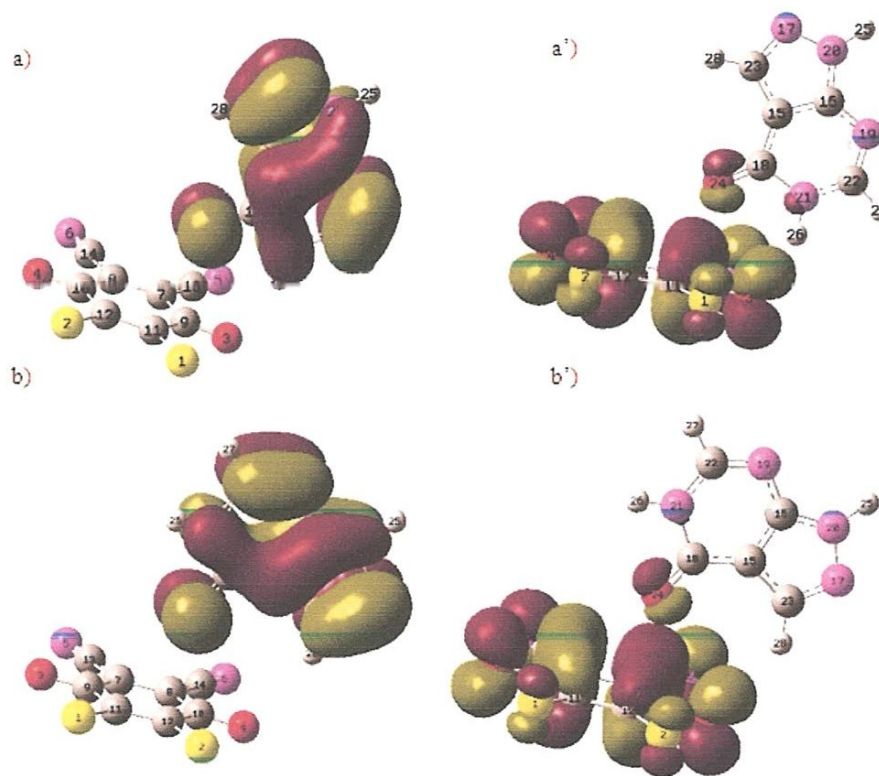


Fig.III.5. Distribution de densité électronique des orbitales frontières dans le complexe Allop→DDQ : a et a') HOMO et LUMO dans le Vide, b et b') HOMO et LUMO dans l'Acétonitrile.

Par ailleurs, on a procédé au calcul de quelques paramètres électroniques grâce aux formules proposées par Par et Pearson, utilisant le théorème de Koopmans[23]. Il s'agit de la dureté chimique(η), du potentiel chimique électronique(μ).

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

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

La dureté chimique représente 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. Le potentiel chimique électronique rend compte de la disposition d'un système moléculaire à attirer les électrons. A partir de ces paramètres, on peut déterminer l'indice global d'électrophilie défini par la relation suivante:

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

Tableau III.3: Propriétés électroniques des complexes Allo \rightarrow DDQ calculées selon la méthode B3LYP/6-31G(d).

Paramètre (eV)	Vide			Solvaté		
	Allop	DDQ	Allop \rightarrow DDQ	Allop	DDQ	Allop \rightarrow DDQ
E_{HOMO}	-6,53	-8,39	-6,88	-6,56	-7,99	-6,71
E_{LUMO}	-1,09	-5,10	-4,80	-1,02	-4,75	-4,54
$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$	-5,44	-3,29	-2,08	-5,54	-3,24	-2,17
η	2,72	1,65	1,04	2,77	1,62	1,09
μ	-3,81	-6,74	-5,84	-3,79	-6,37	-5,63
ω	2,67	13,77	16,40	2,59	12,52	14,53

HOMO: (Highest Occupied Molecular Orbital), LUMO: (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), η : Dureté chimique, μ : potentiel électronique, ω : indice global d'électrophilie.

En comparant les résultats obtenus pour les complexes à ceux de Allop et DDQ libres, on constate qu'ils présentent les plus faibles valeurs de dureté chimique ce qui se traduit aussi par leur plus grande réactivité chimique. Notons en outre que, μ Allop est supérieure à

μ DDQ dans les deux milieux ce qui implique que le transfert de charge suivra le sens décroissant de potentiel c-à-d de l'Allop vers DDQ. Par contre, le caractère électrophile, exprimant la tendance à accepter les électrons pour se stabiliser, est plus important pour DDQ et Allop→DDQ

III.6.4. Analyse NBO:

L'analyse NBO nous permet de quantifier les interactions intermoléculaires par évaluation de l'énergie de stabilisation $E^{(2)}$ estimée par la théorie de perturbation de second ordre [23]. Et de déterminer exactement les sites d'interactions dominantes. Celle-ci est associée à l'interaction entre orbitale liante BD et anti liante BD^* ainsi qu'aux liaisons hydrogène intermoléculaires de type $Y\dots H-X$, entre le doublet libre $LP(Y)$ de l'accepteur de proton et l'orbitale anti liante $\sigma^*(X-H)$ du donneur de proton. Les valeurs que nous avons obtenues à un niveau B3LYP/6-31G(d) sont indiquées dans le Tableau III.4 pour les complexes Allop→DDQ dans le vide et dans l'acétonitrile.

L'analyse des résultats dans le vide, montre que lorsque DDQ agit en tant que donneur NBO, deux interactions de type liaison hydrogène s'établissent entre chaque doublet d'électrons non lié de l'oxygène O_3 du groupement carbonyle et l'orbitale anti liante $\sigma^*N_{21}-H_{26}$, la première d'énergie faible (1.78kcal/mol) puisqu'elle appartient à l'intervalle [0.5-2] et la seconde correspondant à un pont hydrogène conventionnel d'énergie > 2 kcal/mol. Aussi, des interactions entre l'orbitale liante πO_3-C_9 et celle antiliante $\sigma^*N_{21}-H_{26}$ ainsi qu'entre les deux antiliantes π^* de $C_7=C_8$ et $C_{18}=O_{24}$, due à une hyperconjugaison; viennent stabiliser le système. Cependant, lorsque Allop agit en tant que donneur NBO, les interactions dominantes reportées ont lieu entre les doublets électroniques libres de O_{24} du cycle pyrimidine et l'orbitale vacante π^* de $C_7=C_8$ du cycle aromatique de DDQ, d'énergie 1kcal/mol ainsi que $C_9=O_3$ avec de plus importante énergie évaluée à 2.97kcal/mol. On peut classer ces dernières comme interaction dipôle-dipôle correspondant à une variante de celle de VdW appelée force de Keesom.

Tableau III.4: Energies de stabilisation des plus importantes interactions donneur –accepteur dans le complexe Allop→DDQ dans le vide et dans l’acétonitrile obtenues selon la méthode B3LYP/6-31G(d).

Vide		
DDQ Donneur NBO	Allop Accepteur NBO	E⁽²⁾ kcal/mol
LP(1) O3	BD*(1) N21 - H26	2.34
LP (2) O3	BD*(1) N21 - H26	1.25
BD (2) O3-C9	BD*(1) N21 - H26	1.78
BD*(2) C7 - C8	BD*(2) C18 - O24	0.70
Allop donneur NBO		Accepteur NBO
LP(1) O24	BD*(2) O3-C9	0.96
LP(2) O24	BD*(2) O3-C9	2.97
LP(2) O24	BD*(2) C7-C8	1.00
Acétonitrile		
DDQ Donneur NBO	Allop Accepteur NBO	E⁽²⁾ kcal/mol
LP(1) O4	BD*(1) C23-H28	0.49
Allop Donneur NBO		DDQ Accepteur NBO
LP (1) O24	BD*(2) O4 - C10	0.96
LP (2) O24	BD*(2) O4 - C10	2.37
LP (2) O24	BD*(2) C7 - C8	0.62

Les résultats obtenus dans l’acétonitrile, révèlent des interactions moins importantes que les précédentes confirmant la déstabilisation relative du complexe discutée plus haut. Ainsi une interaction de type liaison hydrogène faible s’établit entre le doublet électronique de O4 du groupement carbonyle de DDQ en tant que donneur et l’orbitale antiliante σ^* C23-H28 du groupement pyrazol en tant qu’accepteur. Cependant, lorsque Allop agit en tant que donneur NBO, la plus importante énergie de stabilisation détectée, dans ce cas, est estimée à 2.37 kcal/mol; elle est associée à l’interaction entre le deuxième doublet électronique de O24 du cycle pyrimidine et l’orbitale antiliante π^* O4=C10 de DDQ, l’interaction avec le premier doublet de O4 étant moins importante (0.96kcal/mol). Une autre interaction faible aussi est reportée entre le deuxième doublet électronique libre de O₂₄ en tant que donneur et l’orbitale

vacante π^* de $C_7=C_8$ du cycle aromatique de DDQ, d'énergie 0.62kcal/mol. Ces interactions sont plutôt classées comme interactions de VdW (Forces de Keesom).

Conclusion générale

Conclusion Générale

Nos investigations théoriques ont porté sur une étude quantique à un niveau DFT (B3LYP/6-31G(d)) d'un complexe de transfert de charge entre le médicament anti-hyperuricémique Allopurinol et l'accepteur π : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ), de stœchiométrie 1:1. Suite aux multiples rapprochements réalisés entre le donneur et l'accepteur, nous avons déterminé la structure du minimum énergétique global du complexe Allop \rightarrow DDQ dans le vide et dans l'acétonitrile. Nous déduisons de cette étude ce qui suit:

- ✚ La structure tridimensionnelle du complexe formé est spécifique au milieu considéré: En effet elles présentent toutes deux l'Allop dans le plan vertical à celui de DDQ de façon inclinée, du côté des groupements cyano ; mais différent dans la nature des groupements qui se font face entre donneur et accepteur. Dans l'eau, le noyau aromatique de DDQ est situé en regard du cycle pyrimidine de Allop et on note l'établissement d'une liaison hydrogène forte entre C9=O3 et H26-N21. Alors que dans l'acétonitrile, ce sont les deux cycles pyrimidine et pyrazol qui sont disposés face au noyau aromatique de DDQ ce qui engendre une différence dans les sites d'interaction. Les énergies de complexation et d'interaction concordent sur la déstabilisation relative des complexes suite à la solvation et la polarisation est plus importante dans l'acétonitrile.
- ✚ L'analyse des charges Mulliken a mis en évidence l'importance du transfert de charge entre Allop et DDQ dans l'acétonitrile et nous a permis d'en tirer les sites d'interaction intermoléculaire dans le complexe, majoritairement différents pour chaque milieu.
- ✚ Les investigations des orbitales frontières ont montré la grande réactivité chimique des complexes Allop \rightarrow DDQ comparativement au 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 NBO a permis de reconnaître le type d'interactions stabilisantes dans le complexe Allop \rightarrow DDQ et de les quantifier dans chacun des milieux via l'énergie de stabilisation $E^{(2)}$. On reporte que la stabilisation des deux complexes implique communément pour les deux milieux, des interactions de type VdW due à des forces de Keesom associées à celles dues à l' hyperconjugaison et à des liaisons hydrogène forte dans le vide et à des liaisons hydrogène faible dans l'acétonitrile.

Références bibliographiques

- [1] R.S. Mulliken, Recl. Trav.Chim. Pays-Bas 57 (1956) 845.
- [2] A. Gerschel, Liaisons intermoléculaires, Editions EDP sciences (1995).
- [3] R.S.Mulliken, J. Phys. Chim. Biol. 61(1964) 20.
- [4] M .Abdaoui, « Etude physico-chimique des complexes de transfert de charge entre les imines substitués et les p- benzoquinone », Thèse de magister en chimie, Université Badji Mokhtar Annaba (1992) .
- [5] W.E. Wentworth, G.W. Drake, Molecular charge transfer complexes, university of Houston, Texas, 41 (7) (1964).
- [6] F. ARIBI, « Etude physico-chimiques des complexes de transfert de charge des Arylsulfonylurée », Mémoire de fin d'études Master II, Université 8 Mai 1945 Guelma (2014).
- [7] C. Goze , Thèse de doctorat , Université de Louis Pasteur de Strasbourg (2005).
- [8] E. Aboul-FFetouh, M. Alaa El-Din, A . Hassan, The chemical Society of Japan Bull, Chem, Soc. Jpm, 62, 13
- [9] Siham Y. Alqaradawi, E.M.Nour, Spectrochim, Acta Part A : Mol, Biomol, Spectrosc (2007).
- [10] A.Dozal et : International Journal of Antimicrobial Agents 14 (2000) 261-265.
- [11] Rose, les complexes moléculaires, Dunod, paris (1971).
- [12] K. Nezar, « Etude semi-empirique de la reconnaissance chirale par la β -CD des énantiomères R et S du Fluebiprofen », Mémoire de fin d'études Master II en Génie des Procédés, Université 8 Mai 1945 Guelma (2013).
- [13] U. Burkert, N.L. Allinger, Molecular Mechanics, ACS Monograph 177. American Chemical Society, Washington DC, (1982).
- [14] I. K. Roterman, M. H. Lambert, K. D. Gibson, H.A. Scheraga, J. Biomol. Struct. Dyn, 7 (1989) 421.
- [15] F. A. Momany, R. Ronte, J. Comp. Chem. 13 (1992) 888.
- [16] C .Møller, Plesset M.S., *Phys. Rev.* 46 (1934) 618-622 .
- [17] W.J.Hehre, Radom L., Schleyer P.V.R., Pople J.A., "Ab Initio Molecular Orbital Theory", New York 1986.
- [18] J. Cizek., Journal of Chemical Physics, 45 (1966) 4256-4268.

- [19] H. Liu, D.G. Truhlar, *Theor.Chem .Acc., B.iological Systems ‘’,New york,198, 117 (2007) 185-199.*
- [20] P. Politzer, D.G. Truhlar, ” *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic”*
- [21] P. Amara, Field M.J.,Alhambra C., Gao J., *Theor . Chem. Acc, 104 (2000) 336.*
- [22] T. J. GAO, D.G. Truhlar *Annu. Rev. Phys. Chem.,53 (2002) 467.*
- [23] F. Fetici, « *Etude quantique de l’activité antioxydante de l’Hydroxytyrosol et de son interaction hôte-invité avec la β -Cyclodextrine* », Mémoire de fin d’études Master II, Université 8 Mai 1945 Guelma (2016).
- [24] B. K. Bozoğlan, S. Tunç O. Duman, Investigation of neohesperidin dihydrochalcone binding to human serum albumin by spectroscopic methods, *J. Lumin. 155 (2014) 198–204,*
- [25] S. R. Moamen , G. M. Gehad, A. Fathi Spectrophotometric Determination of Allopurinol Drug in Tablets:Spectroscopic Characterization of the Solid CT Complexes *Bull. Korean Chem. Soc. 31(6) (2010).*
- [26] T. F. Yu and A. B. Gutman, Effect of allopurinol (4-hydroxypyrazolo-(3,4-d)pyrimidine) on serum and urinary uric acid in primary and secondary gout, *Am. J. Med. 37 (1964) 885–891.*
- [27] J. Prickaerts, E. T. Gieling, A. K. Bruder, F. J. van der Staay and T. Vanmierlo, Long-term effects of prenatal allopurinol treatment on brain plasticity markers in low and normal birth weight piglets,*Int. J. Dev. Neurosci. 33 (2014) 29–32.*
- [28]. G. Dong, M. Ren, X. Wang, H. Jlang, X. Yln, S. Wang, X. Wang and H. Feng, Allopurinol reduces severity of delayed neurologic sequelae in experimental carbon monoxide toxicity in rats, *Neurotoxicology 48 (2015) 171–179.*
- [29] A. Torreggiani, M. Tamba, A. Trincherio and G. Fini, A spectroscopic and pulse radiolysis study of allopurinol and its copper complex, *J. Mol. Struct. 651-653 (2003) 91–99.*
- [30] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M.Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg,M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. asegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y.Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. ontgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J.Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M.Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J.Jaramillo, R. omperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G.

- Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, *Gaussian, Inc., Wallingford, CT*, 2009.
- [31] R. Dennington, T. Keith, J. Millam, *Gaussview Version5, Semichem. Inc.*, Shawnee Missions KS, 2009.
- [32] Chem 3D Ultra version 10, Cambridge software, (2006)
- [33] L. Seridi, A. Boufelfel, Molecular modeling study of lamotrigine/ β -cyclodextrin inclusion complex. *J. Mol. Liq.* 158(2011) 151–158.
- [34] L. Seridi, A. Boufelfel, Simulations of docking C60 in β -cyclodextrin. *J. Mol. Liq.* 162(2011) 69–77.
- [35] L. Seridi, A. Boufelfel, Wogonin hosted @ β -cyclodextrin: structural, electronic and nuclear studies. *J. Mol. Liq.* 188 (2013) 13–21
- [36] L. Seridi, A. Boufelfel, S. Soltani, Structural, electronic and QTAIM analysis of host-guest interaction of Warfarin with β -cyclodextrin and calix[4]arene. *J. Mol. Liq.* 221 (2016) 885–895.