

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



Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière
Département des Sciences de la Matière

Mémoire de fin d'études
Master



17/1540-136

Spécialité : Chimie Physique

Présenté par : REDAOUNA Bilel

**ETUDE THEORIQUE DE L'INTERACTION
ENTRE EAU ET PROCARBAZINE PAR LES
METHODOLOGIES DFT**

Sous la Direction de :

Dr. LARGATE Leila

Juin 2018

*La connaissance de la densité électronique
est tout ce dont nous avons besoin
pour une détermination complète
des propriétés moléculaires*
E. Bright Wilson

*La théorie, c'est quand on sait tout et que rien ne fonctionne.
La pratique, c'est quand tout fonctionne et que personne ne sait
pourquoi.*
Albert Einstein

Remerciements

الحمد لله الذي تتم بنعمته الصالحات

Avant tout, Nous remercions "Allah" tout puissant de nous voir donné la volonté, la santé et la patience durant nos années d'études et surtout pendant la réalisation de Cette mémoire.

Le travail de recherche présenté dans ce mémoire a été réalisé au laboratoire de chimie computationnelles et nanostructures (LCCN) de l'université 08 Mai 1945 de Guelma sous la direction du professeur Nouar Leila.

Mes premiers remerciements s'adressent conjointement et tout naturellement à madame Largate Leila pour la qualité de son encadrement, ses compétences et ses conseils qui m'ont permis de mener à bien ce projet. Je lui suis également reconnaissante pour sa disponibilité et sa qualité humaine qui m'ont permis de travailler dans les meilleures conditions.

J'exprime mes vifs remerciements aux membres du Jury pour avoir accepté de juger ce travail.

Je tiens à exprimer toute ma sympathie et mon attachement à tous les enseignants du département sciences de la matière.

Je remercie tout ceux qui se sont déplacés lors de ma soutenance et ont participé à préparer la réception, particulièrement la famille Redaouna et Mechtri.

J'en profite pour exprimer ma profonde affection à mes camarades de laboratoire LCCN pour leur générosité et pour l'ensemble de ce qu'ils m'ont apporté.

A MA MERVEILLEUSE FAMILLE

A ma mère **Zoubida** pour ses sacrifices, pour son amour, ses encouragements et ses prodigieux conseils.

A mon père **Ahmed** pour tout ce qu'il a fait de moi, pour son amour, pour toute la confiance qu'il m'a toujours témoignée.

A mes soeurs **Mouna, Rima**, pour les moments agréables que nous avons passés ensemble.

A mon frère **Salah**, pour leurs encouragements.

A ma grand-mère et mon grand père.

A mes oncles **Quaheb, Rabah, Aziz, Mohamed** et **Abdellah**.

A mes oncles **Mourad, Aziz, Kamel** et **Ahmed, Brahim** et **abd el hafidh**.

A mes amis et surtout: **Ahmed Ramzi, Takiyelddine, Salih, Nassredine, ahmed** et **Khaled**.

A tous ceux qui me sont chers

Mr Redaouna Bilel... 

RESUME

Les méthodes de calcul B3LYP/6-31+G(d,p), M06-2X/6-31+G(d,p), B3LYP-D3/6-31+G(d,p) et B3LYP-D3BJ/6-31+G(d,p) ont été utilisées pour prédire les sites les plus favorables de la procarbazine en interaction avec une molécule d'eau. Les paramètres énergétiques de différents conformères du complexe eau-procarbazine sont présentés tout comme leurs géométries, y compris des perturbations sur chaque sous-unité, par présence de l'autre. Le potentiel électrostatique moléculaire et les orbitales naturelles de liaisons (NBO, Natural Bond Orbital) mis en contribution pour mieux comprendre les interactions concluent que le groupement amide terminal serait le site d'attaque préféré où l'eau est simultanément accepteuse et donneuse de proton. Les autres atomes d'azote dans lesquels les paires d'électrons libres résident dans l'orbitale p, qui sont des potentiels accepteurs de proton, sont effectivement moins accepteurs parce que ces électrons sont délocalisés dans le nuage π et sont donc moins disponibles à accepter un proton. La présence des liaisons H non conventionnelles CH...O est aussi remarquée.

SUMMARY

B3LYP/6-31+G(d,p), M06-2X/6-31+G(d,p), B3LYP-D3/6-31+G(d,p) and B3LYP-D3BJ/6-31+G(d,p) computational methods are used to predict the most favorable sites of procarbazine towards attack by a water molecule. The energetics of the various conformers of water- procarbazine complex is presented as well as their geometries, including perturbations of each subunit caused by the presence of the other. Molecular Electrostatic potential and Natural Bond Orbital (NBO) data are used to understand the interactions which conclude the terminal amide group is the preferred attack site where water can act as simultaneous proton donor and acceptor. Other potential proton acceptor N atoms in which the lone pairs in a *p* orbital are less effective acceptors as the available electrons are delocalized into the π cloud of procarbazine. Some of the less strongly bound structures include a CH...O H-bond.

Liste des abréviations

- A** : Affinité électronique
- B3LYP**: Becke 3-parameter Lee-Yong-Parr
- CNDO** : Complete Neglect of DifferentialOverlap.
- DFT**: Density Functional Theory
- E_{gap}** : Energie gap
- GGA** : Generalized Gradient Approximation
- HF** : Hartree-Fock
- H** : Opérateur Hamiltonien
- HOMO**: Highest Occupied Molecular Orbital
- INDO/MINDO** : IntermediateNeglect of DifferentialOverlap.
- I** : potentiel d'ionisation
- KS** : Kohn et Sham
- LUMO** : LowestUnoccupiedMolecular Orbital
- LDA** : Local Density Approximation
- LCAO** : Combinaison Linéaire des Orbitales Atomiques.
- Me-β-CD**: Methyl beta cyclodextrine.
- β-CD**: Beta cyclodextrine
- NDDO** : Neglect of DiatomicDifferentialOverlap.
- NAPAP**: N-acétyl-paranitrophénol
- NBO**: Natural Bond Orbital
- NPA**: Natural Population Atomic
- ONIOM**: Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics
- RM1**: Reparameterization of AM1 (Austin Model 1)
- PM3**: Parametric Method 3
- PM3MM**: Parametric Method 3 with molecular mechanics
- PCE (μ)** : potentiel chimique électronique
- TCE** : Tétra-cyanoéthylène
- UV** : Ultraviolet.
- η** : La dureté
- χ** : L'électronégativité

σ (S) : La mollesse

ω : Indice de l'électrophilie globale

N : Indice de nucléophilie globale

$\rho(\mathbf{r})$: densité.

Liste des tableaux

| N° | Titre du tableau | Page |
|--|--|-----------|
| Partie théorique | | |
| Chapitre I : Généralités sur la liaison hydrogène | | |
| 01 | Types des liaisons hydrogène | 05 |
| CHAPITRE IV: RESULTATS ET DISCUSSION | | |
| 02 | Energies d'interaction NBO E ⁽²⁾ en Kcal.mol ⁻¹ , les énergies relatives RE en KJ.mol ⁻¹ et les distances intermoléculaires R (Å). | 24 |
| 03 | Energies électronique totales (a.u) des monomères eau et procarbazine, ainsi que des conformères eau-procarbazine calculés par les méthodes B3LYP/6-31+G(d,p) et B3LYP-D3BJ/6-31+G(d,p); ΔE _c : Energie d'interaction de liaison H (kJ.mol ⁻¹), μ _D : moment dipolaires (Debye). | 25 |
| 04 | Les énergies, les enthalpies et les entropies calculées par les méthodes B3LYP, B3LYP -D3BJ, B3LYP -D3 et M06-2X. | 26 |
| 05 | Charges atomique NBO, charges MK(ESP) et charges du Mulliken. | 29 |
| 06 | Paramètres géométriques des monomères eau et procarbazine, ainsi que des conformères eau-procarbazine calculés par la méthode B3LYP-D3BJ/6-31+G(d,p). | 32 |

Liste Figures

| N° | Intitulé de la figure | Page |
|---|--|-----------|
| | Introduction générale | |
| 01 | Structure de la PCZ | 01 |
| 02 | Mécanisme d'action putatif de la PCZ | 02 |
| Chapitre I : Généralités sur la Liaison Hydrogène. | | |
| 03 | Représentation de deux types de liaisons hydrogène | 05 |
| 04 | Exemple de deux liaisons hydrogène entre des molécules d'eau | 07 |
| 05 | Représentation de la liaison hydrogène dans la structure de l'ADN | 07 |
| Chapitre IV : Résultats et Discussion | | |
| 06 | Molécules de procarbazine et eau optimisées | 22 |
| 07 | Charge atomique NBO[B3LYP/6-31+G(d,p)] de la procarbazine | 22 |
| 08 | Conformères du complexe Eau-PCZ (distance inter moléculaires en Å et énergies de complexation) | 23 |
| 09 | MEP de la PCZ visualisé avec le programme Gaussview | 28 |

Sommaire

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION GENERALE | 01 |
| Chapitre I : GENERALITES SUR LA LIAISON HYDROGENE | |
| I .1. Introduction | 04 |
| I. 2. Description..... | 04 |
| I .3. Classification des liaisons hydrogène..... | 05 |
| I.3.1. Liaison hydrogène intramoléculaire..... | 06 |
| I .3.2.Liaison hydrogène Intermoléculaire | 06 |
| I .3.2.1. Liaison hydrogène dans l'eau | 07 |
| I .3.2.2. Liaison hydrogène dans l'ADN | 07 |
| I .4. Coopérativité des liaisons hydrogène..... | 08 |
| I .5. Quelques propriétés de la liaison hydrogène..... | 10 |
| I .6. Quelques applications de liaison hydrogène..... | 10 |
| Chapitre II : METHODOLOGIE THEORIQUE COMPUTATIONELLE | |
| II.1. Introduction..... | 12 |
| II.2.Théorie de la fonctionnelle de la densité conventionnelle..... | 12 |
| II.2.1. Théorème de la DFT..... | 14 |
| II.2.2. Fonctionnelles d'échange-corrélation | 15 |
| II.2.3. Fonction et séries de base | 16 |
| II.3. Théorie de la fonctionnelle de la densité-D3..... | 17 |
| II.4. Méthode itérative de minimisation de l'énergie au cours du cycle auto-cohérent | 18 |
| II.5. Fréquences de vibration et énergie du point zéro (EPZ)..... | 19 |
| II.6. Basis set superposition error-BSSE..... | 19 |
| Chapitre III : METHODES DE CALCULS | |
| III.1. Méthodes de calculs..... | 21 |
| Chapitre IV : RESULTATS ET DISCUSSION | |
| IV.1. Stabilités relatives..... | 24 |
| IV.2. Les analyses MEP et NBO | 28 |

| | |
|--|-----------|
| IV.3. Les paramètres géométriques des conformères EAU- PROCARBAZINE | 31 |
| Conclusion générale..... | 34 |
| Références | 36 |

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

La molécule de procarbazine (PCZ) continue à attirer l'attention des nombreux chercheurs à cause de ses activités anti tumorales [1]. Cette molécule représentée à la figure1, de formule brute $C_{12}H_{19}N_3O$, de nomenclature (IUPAC) :4-[(2-methylhydrazin-1-yl)methyl]-N-(propan-2-yl)benzamide, caractérisée par une fusion d'un noyau benzénique, un groupement hydrazine et un groupement amide.

La procarbazine a été découverte lors de recherches de nouveaux inhibiteurs de l'enzyme monoamine oxydase. C'est une prodrogue qui nécessite une oxydation pour être active. Elle est utilisée principalement en association dans des lymphomes, des tumeurs cérébrales et des cancers du poumon à petites cellules [2,3].

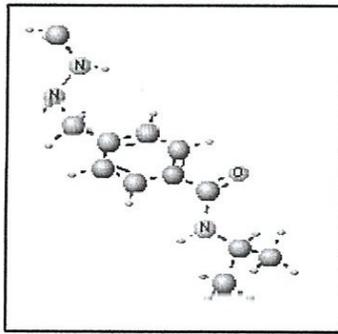


Figure1: structure de la PCZ

La procarbazine est commercialisée sous le nom de *Natulan*® en gélules à 50 mg. La posologie en monothérapie doit commencer à 50 mg/m²/jour et doit être augmentée de 50 mg par jour jusqu'à atteindre 150 à 200 mg/m²/jour. En polychimiothérapie le dosage courant est de 100 mg/m²/jours pendant 4 à 5 jours.

Bien que le mécanisme d'action de la PCZ demeure largement inconnu, un mécanisme putatif proposé est repris à la figure 2[4].selon ce mécanisme, la PCZ s'hydrolyse spontanément à pH physiologique en espèce active azaprocarbazine qui ensuite se dégrade rapidement en un ion méthyldiazonium hautement réactif. le cation naissant étant un agent de méthylation actif est vulnérable à une attaque nucléophile instantanée par des donneurs d'électrons dans les nucléotides d'ADN, ce qui provoque le transfert du radical méthyl du cation méthyldiazonium au

carbonyle de la guanine du nucléotide pour former un produit d'addition de la guanine d'ADN méthylée.

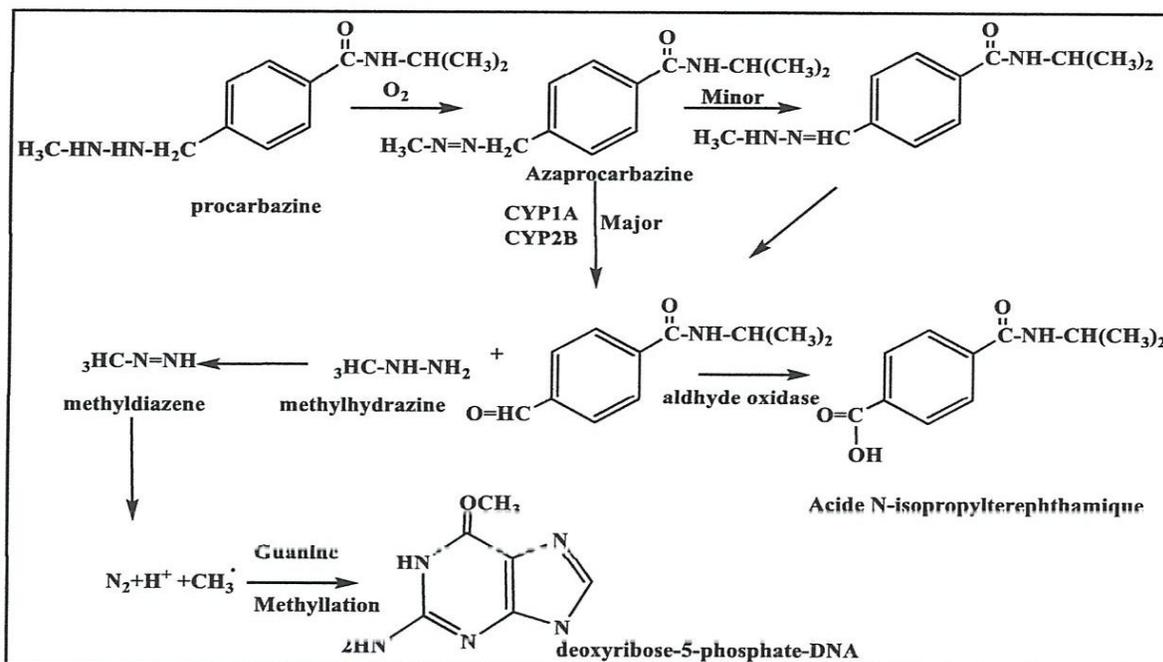


Figure 2 : Mécanisme d'action putatif de la PCZ.

Par ailleurs, les recherches en laboratoires et les essais cliniques explorent comment augmenter le pouvoir anticancéreux de la PCZ en la combinant avec d'autres drogues pharmacologiques. Certains essais cliniques reportés ont même indiqué que l'addition de la chloroquine est suspectée être bénéfique pour le traitement des patients de glioblastome [5]. De même, les travaux sur les effets de la PCZ et de la quercétine sur la mort cellulaire dans la lignée de cellules d'astrocytome humain MOGGCCM indiquent que la PCZ agit mieux en synergie en la combinant avec la quercétine plutôt qu'en administration pharmacologie séparée [5,6]. Dans la même perspective, une étude théorique sur les propriétés physico-chimique (réfraction, polarisation, énergie d'hydratation, moment dipolaire, et énergie libre de Gibbs de solvation) et géométriques de la PCZ en utilisant la théorie de la densité fonctionnelle a été réalisée pour mettre en évidence leurs activités biologiques et anticancéreuses [7].

Etant donné le rôle important de la liaison hydrogène largement démontré dans nombreux processus biologiques [8-9], et vu que la PCZ est une base hétérotopique portant deux groupements (un groupement hydrazine, un groupement amide) et trois atomes d'azote comme sites potentiels accepteurs de proton, une voie complémentaire pour explorer la réactivité de cette

molécule est d'analyser sa tendance à former des liaisons hydrogène avec une molécule donneur de proton. Dans cette perspective, il semble judicieux d'étudier dans cette première étape l'interaction entre la PCZ et l'eau qui est bien sûr un constituant majeur des cellules, et dans les étapes futures d'explorer l'interaction entre la PCZ et d'autres molécules anti-tumorales donneuses de proton comme la quercétine réputée agir en synergie avec la PCZ dans la thérapie du glioblastome.

Ce travail vise à étudier la régiosélectivité de la PCZ envers l'eau qui est considérée comme donneur de proton. Tous les sites potentiels accepteurs de proton de la PCZ formant différents conformères du complexe eau- PCZ sont examinés et un ordre de classement de stabilité de ces conformères est obtenu. Les paramètres géométriques des conformères sont calculés, et les résultats sont discutés en mettant en contribution aussi des analyses de potentiel électrostatique moléculaire et des orbitales naturelles de liaisons (NBO).

En plus de l'introduction et de la conclusion, ce travail se scinde en deux grandes parties : la première traite des généralités sur la liaison hydrogène et de la méthodologie théorique computationnelle utilisée, et la deuxième partie essentiellement computationnelle présente les résultats des calculs des paramètres énergétiques et géométriques des conformères du complexe eau-PCZ optimisés et leurs discussions.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I: GENERALITES SUR LA LIAISON HYDROGENE

I.1.Introduction:

A cause de son importance vitale dans les processus biologiques et dans les propriétés de certaines matières, la liaison hydrogène est largement rapportée dans la littérature [10-11,12-13]. Dans une liaison hydrogène classique A-H...B. Les hétéroatomes A et B sont électronégatifs et peuvent être oxygène, azote, soufre, halogène, etc. dans une liaison hydrogène non conventionnelle, A peut-être, le carbone et on peut avoir C-H...O,C-H...N, etc.

La liaison hydrogène fait partie des interactions qui gouvernent les propriétés de certaines matières. Parmi les interactions intermoléculaires, il faut citer les forces de van der Waal dont, les forces de dispersions de London sont universelles dans le sens où elles concernent toutes les molécules quelle que soit leur nature [14].

I.2. Description :

La liaison hydrogène peut-être considérée comme une attraction électrostatique entre une charge positive partielle sur H et une charge négative partielle sur B. c'est une liaison non covalente et mieux interaction spécifique qui concerne uniquement certaines molécules dotées d'une structure particulière [15] et non une liaison chimique pure avec recouvrement des orbitales. Toutefois, dans la liaison hydrogène il y a formation d'orbitale moléculaire délocalisée dans laquelle les atomes A,H et B fournissent chacun une orbitale atomique pour former 3 orbitales moléculaires. Ainsi si l'on considère la liaison covalente A-H comme formée par le recouvrement d'une orbitale de A, ψ_A , d'une orbitale 1s de l'hydrogène, et d'un doublet libre d'électrons occupant une orbitale de B, ψ_B , on peut alors, quand les deux molécules sont proches l'une de l'autre, construire trois orbitales moléculaires de base, soit :

$$\Psi = C_1 \psi_A + C_2 \psi_H + C_3 \psi_B \quad (1)$$

L'une des orbitales moléculaires est liante, une deuxième est presque non liante et la troisième est anti-liante. Ces trois orbitales doivent recevoir 4 électrons (les 2 électrons de la liaison A-H et le doublet libre de B) , 2 électrons occupent l'orbitale liante et 2 autres l'orbitale non liante. L'orbitale anti liante restant vide, il en résulte globalement suivant la position précise de l'orbitale presque non liante un abaissement de l'énergie.

I.3. Classification des liaisons hydrogène :

Les liaisons H peuvent être symétriques ou non. Dans une liaison H symétrique l'atome H se situe à mi-distance entre les 2 hétéroatomes. Cette disposition, quoique rare, se rencontre dans F-H...F ou les 2 longueurs de liaisons sont de 120 ppm [16]. Plus couramment, la liaison

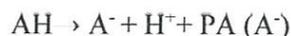
A-H est plus courte que le pont H...B comme un arrangement de charges ponctuelles (charges négatives partielles sur A et B, et charge positive sur H), on considère que la plus basse énergie est obtenue quand la liaison est linéaire, ce qui permet aux 2 charges négatives d'être les plus éloignées possibles. Cette disposition linéaire confirmée expérimentalement a été prédit par des études structurales computationnelles (Tursi et Nixon en 1970, Bentwood et Orville-Thomas en 1980) [17, 18].

Ainsi, dans la classification usuelle des liaisons hydrogène, on en distingue 3 types comme l'indique le tableau ci-dessous :

Tableau 1: Types des liaisons hydrogène.

| Type | Structure | Energie | Abaissement de fréquence | Position du proton |
|------|-------------------------------------|----------|--------------------------|--------------------|
| I | AH...B | 50 kJ | 20% | A-H perturbé |
| II | A...H...B | 50-75 KJ | 75% | Symétrique |
| III | A ⁻ ...H ⁺ -B | 100 KJ | B-H ⁺ | Transféré |

Le type III implique un transfert de proton et est appelé liaison hydrogène paire-ionique. Notons par ailleurs que le traitement thermodynamique de la nature de l'interaction introduit la notion d'affinité protonique de la base. Rappelons que l'affinité protonique (PA) d'une base est l'énergie nécessaire d'une base pour fixer un proton. Ainsi, pour l'acide HA et la base B, les équations se présentent de la manière suivante :



Il est plus utile à classifiez-les comme les liens intramoléculaires ou intermoléculaires d'hydrogène. C'est dû à la différence dans les propriétés physiques et chimiques entre ces deux classes, voir la figure 3.

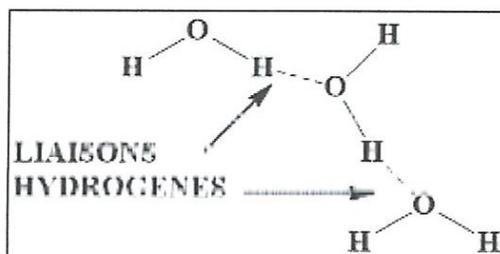


Figure 3 : Représentation de deux types de liaisons hydrogène.

I.3.1. Liaison hydrogène intramoléculaire :

Les liaisons hydrogène sont intramoléculaires quand le donneur et l'accepteur font partie de la même molécule.

La liaison hydrogène intramoléculaire joue un rôle important en déterminant des diverses propriétés des molécules en solution. Les molécules avec des liaisons hydrogène intramoléculaires relativement faibles sont particulièrement intéressantes. Les groupes fonctionnels impliqués dans les liaisons d'hydrogène, tels que OH, NH et CO présentent des interactions fortes dans le solvant.

La liaison Hydrogène intramoléculaire qui peut se produire si la géométrie moléculaire est favorable. La liaison Hydrogène se fait alors entre deux atomes appartenant à la même molécule. Cette liaison Hydrogène intramoléculaire modifie comme ses consœurs intermoléculaires les propriétés physiques mais elle agit en sens inverse.

La liaison intramoléculaire d'hydrogène est partiellement responsable des structures secondaires tertiaires, et quaternaires des protéines et des acides nucléiques.

I.3.2. Liaison Hydrogène Intermoléculaire :

Les liaisons hydrogène sont intermoléculaires quand ils font parties de deux molécules différentes.

Pour les molécules n'ayant pas de possibilité de former des chélates, des ponts hydrogène peuvent se former entre les molécules, ce qui conduit à leur association, ayant pour conséquence la modification anormalement élevés, étant associés par liaisons hydrogène intermoléculaires. Les liaisons intermoléculaires peuvent former les dimères (comme pour les acides carboxyliques) ou des chaînes moléculaires polymériques, qui existent dans des échantillons purs ou des solutions concentrées d'alcools mono hydroxylés.

I.3.2.1. Liaison hydrogène dans l'eau :

L'eau est le meilleur exemple d'un système impliquant des liaisons hydrogène (figure4). Dans l'eau, les 3 atomes O, H et O de la liaison O-H.....O sont alignés. Les liaisons H s'établissent, de sorte que l'état liquide de l'eau est l'état le plus compact, tandis que pour tout autre corps pur c'est l'état solide. Dans la glace, l'eau est en structure tétraédrique (structure rendue possible par ces liaisons), et la compression d'un bloc de glace conduit au retour à l'état liquide. C'est pourquoi la glace occupe plus de volume que l'eau, en quantités égales.

L'énergie d'une liaison hydrogène dans l'eau est relativement faible (25 kJ/mol), mais suffisamment importante pour jouer un rôle fondamental en chimie et biologie.

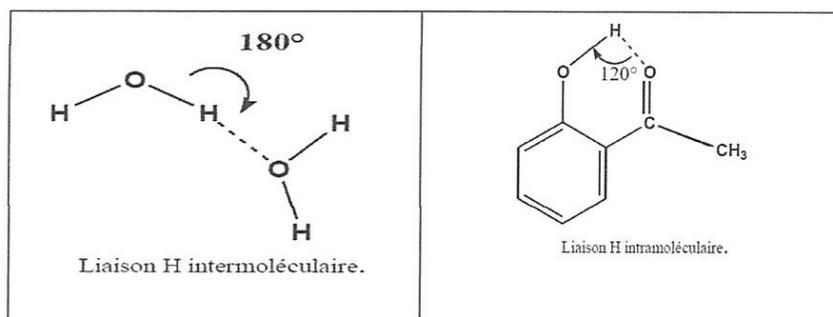


Figure 4 : Exemple de deux liaisons hydrogène entre des molécules d'eau.

I.3.2.2. Liaison d'hydrogène dans l'ADN :

Les liaisons hydrogène présents dans les paires de base de l'ADN Guanine-Cytosine (G-C : la paire assurée par trois liaison hydrogène) et Adénine-Thymine (A-T : la paire assurée par deux liaison hydrogène) sont représentées dans la figure 5.

Le Calcul ab initio, sur les paires G-C et A-T fournit des informations intéressantes sur la force de la liaison hydrogène dans ces systèmes. Les énergies fournies par ces deux paires de bases sont respectivement 20.0 et 17.0 Kcal/mol [19]. La liaison hydrogène est principalement responsable de la reconnaissance de phénomène de ligand d'ADN et les études sur les reconnaissances moléculaires aident à la conception de nouvelles molécules de drogue [20].

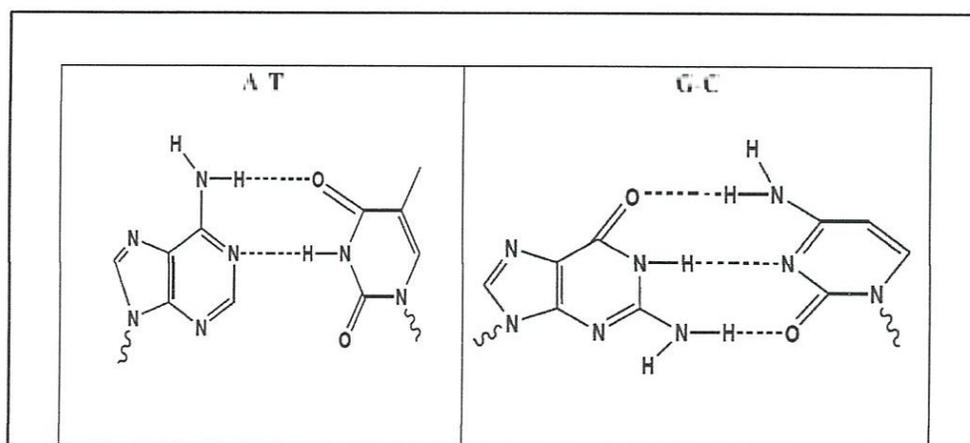


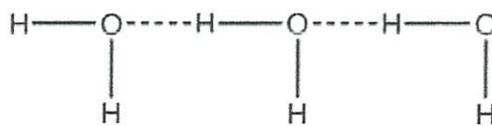
Figure 5 : Représentation de la liaison hydrogène dans la structure de l'ADN.

I.4. Coopérativité des liaisons hydrogène :

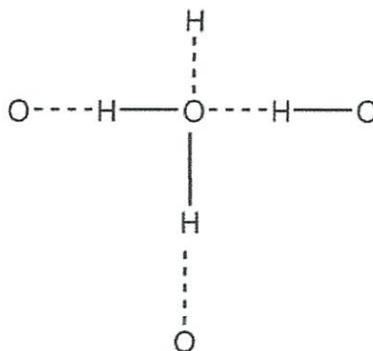
En chimie, la coopérativité est la tendance des interactions chimiques individuelles à s'influencer les unes les autres, de sorte que les actions locales peuvent avoir des effets globaux, et vice versa.

A partir de calculs de chimie quantique, Roger G. Klein a démontré que la coopérativité est impliquée dans la formation de clusters ou agrégats supramoléculaires par des liaisons hydrogène [21]. Muzomwe, kasende et autres dans une publication relativement récente ont mis en évidence la coopérativité d'un tétramère cyclique de méthanol en interaction avec la 3-méthyl-4-pyrimidone [22]. Ils ont en outre prouvé que le facteur de coopérativité de méthanol est supérieur à celui de l'eau [23].

Pour mieux comprendre la coopérative décrivons brièvement ce phénomène dans le cas de l'eau. La molécule d'eau ayant deux protons hydroxyliques et deux paires d'électrons libres, trois structures peuvent être envisagées lors d'un enchaînement des liaisons hydrogène. Dans une première structure, du reste linéaire, seule une paire électronique de l'oxygène et un proton d'une molécule d'eau sont impliqués dans l'enchaînement des liaisons hydrogène.



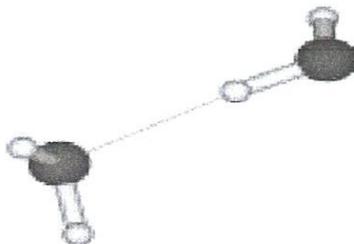
Dans une deuxième structure qui est en fait ramifiée, le second proton et la deuxième paire libre de l'oxygène de la molécule d'eau sont associés dans une seconde chaîne des liaisons hydrogène.



La troisième structure est cyclique. Il s'agit d'un enchaînement linéaire formant une boucle.

De nombreux calcul de mécanique quantique sur le dimère de l'eau peuvent être trouvés dans la littérature (van Theil, Becker et pimentel en 1957, Tursi et Nixon en 1970,...) [24,25].

D'un point de vue qualitatif, les changements dans la polarité sont clairs et montrent la direction dans laquelle on devrait s'attendre à la coopérativité ou à l'anti coopérativité. Considérons à titre d'exemple la formation d'un dimère de la molécule d'eau. Il y a polarisation des liaisons dans la molécule accepteuse de proton à gauche, ainsi que celle du donneur de proton à droite.



Il est clair que les deux groupements O-H (de la première molécule, à gauche) acquièrent un caractère donneur de proton plus fort que dans le monomère. L'inverse se produit pour le groupement O-H libre de la deuxième.

D'autre part, l'atome O de la deuxième molécule devient aussi meilleur accepteur de proton que dans le monomère.

L'effet de coopérativité peut expliquer la forte acidité du dimère de HX. A titre d'exemple, quand on compare les complexes $H_3N...HF$ et $H_3N...HF...HF$, la force de l'interaction $H...F$ est plus élevée dans le trimère que dans le dimère.

Cela correspond à une élévation plus importante de la liaison $H...F$ et un plus grand changement de la vibration ν_{H-F} dans le trimère que dans le dimère (tel qu'observé dans une matrice d'argon) [26].

I.5. Quelques propriétés de la liaison hydrogène :

- L'une des caractéristiques les plus importantes de la liaison hydrogène ressort de sa définition, ainsi, si la formation de la liaison $D-H...A$ est accompagnée d'un affaiblissement de la liaison covalente $D-H$ avec diminution concomitante à sa fréquence de dilatation, ceci est observé aux niveaux de la fréquence de dilatation qui se traduit par une considérable augmentation de la bande spectrale.
- Comme les liaisons covalentes, la liaison hydrogène est directionnelle : elle s'aligne dans l'axe de la liaison de valence qui lui est associée. Elle n'est pas une interaction électrostatique du type force de Van Der Waals, entre des dipôles. La liaison hydrogène est en effet beaucoup plus intense (l'énergie de liaison est environ 10 fois supérieure à celle de la force de Van Der Waals).

- L'énergie de formation de la liaison hydrogène est de l'ordre des énergies mises en jeu dans les fluctuations thermiques à la température ambiante (27 °C).

Aussi, de telles liaisons peuvent se tordre, se rompre ou se restaurer à cette température.

- En outre, il existe une non négligeable densité électronique de transfert d'un accepteur de proton à un donneur [27].
- Enfin, la liaison hydrogène est capable de transférer des ions H⁺ entre les molécules qu'elle lie.

I.6. Quelques applications de liaison hydrogène :

Les forces non covalentes jouent un rôle important dans les réactions chimiques, reconnaissance moléculaire, et dans de nombreux processus biochimiques et chimiques. Alors que des liaisons covalentes fortes lient les atomes entre eux dans une molécule, les interactions covalentes et faibles interactions déterminent la forme et la conformation de la molécule [28].

Par conséquent, la liaison hydrogène est très applicable pour la chimie supramoléculaire. Par exemple, le rôle de la liaison hydrogène en déterminant la conservation des motifs des molécules dans des cristaux nécessite la reconnaissance et la compréhension des systèmes coopératifs de la liaison hydrogène. Comme avec les molécules, toute description de la structure supramoléculaire nécessite la connaissance de la connectivité et la géométrie. Pour Jeffrey la connectivité est le motif de liaison hydrogène [29,30].

Les liaisons hydrogène intermoléculaires jouent également un rôle important dans la façon dont les molécules s'assemblent en cristaux liquides [29]. Selon le nom, les cristaux liquides sont des assemblages supramoléculaires dans des dimensions un et deux qui constituent un état de la matière entre les cristaux et les liquides. Ils sont également connus comme les liquides ordinaires [29]. Ferroélectriques et d'autres cristaux liquides ont été réalisés grâce à la liaison hydrogène, et dans certains cristaux liquides la fonction de la liaison hydrogène est d'augmenter la longueur des tiges.

La liaison hydrogène d'hélice et les structures des protéines proposées par Pauling, Corey et Bronson ; et la liaison hydrogène paires-bases dans la structure de l'ADN par Watson et Crick sont des preuves de l'importance de la liaison hydrogène dans la structure et la fonction biologiques des macromolécules [29]. Jeffrey explique que des liaisons hydrogène fortes sont rares dans les structures biologiques, car ils sont trop rigides et pas facile à casser.

La liaison hydrogène est le principal facteur dans la détermination de la structure des acides nucléiques. Dans les structures des protéines, les peptides N-H et le groupe C=O forment des liaisons hydrogène intramoléculaire N-H ...O=C qui déterminent la conformation de la chaîne peptidique principale, responsable de la formation des hélicoïdales ou des structures

métalliques. La formation de ces liaisons hydrogène résulte à un caractère π supplémentaire de la liaison C-N peptide ce qui conduit à une conformation plus plane rigide. Les groupes latéraux contenant des liaisons hydrogène donneurs et des groupes accepteurs qui forment la liaison hydrogène entre les chaînes polypeptidiques [29].

CHAPITRE II: METHODOLOGIE THEORIQUE COMPUTATIONNELLE

II.1. Introduction :

L'étude de la régiosélectivité relève de la recherche des conformations stables d'une molécule qui consiste à déterminer le minima de l'énergie globale d'interaction.

Cette minimisation de l'énergie intramoléculaire peut être effectuée par des **méthodes quantiques** ou **semi-empiriques** généralement longues et onéreuses.

Il sera question ici des méthodes quantiques qui sont fondées sur la résolution approchée de l'équation de Schrödinger (2) et la détermination de la fonction d'onde Ψ du système considéré. Cette dernière est une fonction propre de l'hamiltonien \hat{H} et permet de décrire toutes les propriétés du système. E, sa valeur propre, correspond à l'énergie totale du système.

Où le premier terme correspond à l'énergie cinétique et deuxième terme à l'énergie potentielle de la particule au point r .

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (2)$$

Dans le but de décrire la structure moléculaire ainsi que certaines de ses propriétés, plusieurs méthodes ont été développées pour les calculs quantiques de cette dernière :

- Méthodes SCF (self Consistent Field, pour champ auto cohérent) semi-empiriques.
- Méthodes ab-initio :
 - Méthode de Hartree-Fock Self Consistent Field (H-F SCF)
 - Méthodes post H-F .
 - Interaction des configurations
 - Méthodes SCF multiconfigurationnelles
 - Théorie des clusters couplés
 - Méthode de MØller-Plesset d'ordre n (MPn)
 - Méthode de la fonctionnelle de la densité.

Dans ce travail, nous nous intéresserons exclusivement à la théorie de la fonctionnelle de la densité et la théorie de la fonctionnelle de la densité-D3.

II.2. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité Conventionnelle :

L'idée qui consiste à traiter séparément les parties courte et longue portée de l'interaction électron-électron par une fonctionnelle de la densité d'une part, et par une description par fonction d'onde d'autre part, a été promue de manière significative ces dernières années [29-30].

Du point de vue de la chimie quantique, basée une approche Hartree-Fock incapable de rendre compte des corrélations électroniques [31], il a été développé plusieurs méthodes pour les calculs quantiques de la structure électronique de la matière, utilisant la fonction d'onde afin de rendre compte des corrélations électroniques. A côté de ces méthodes utilisant la fonction d'onde comme variable de base, il y a la théorie de la fonctionnelle de la densité qui a considérablement gagné du terrain ces dernières années, jusqu'à devenir l'une des méthodes les plus largement utilisées. Cette méthode s'est avérée efficace dans l'optimisation des structures des entités moléculaires, dans la détermination des intensités et des fréquences infrarouge et Raman, dans les calculs des énergies de stabilisation des molécules dans l'état fondamental, des énergies de liaisons hydrogène, des longueurs internucléaires, intermoléculaires et interatomiques, ainsi des angles entre les différents atomes d'une molécule.

Entre autres avantages, elle utilise un formalisme mathématique qui n'a pas recours à d'éventuelles approximations. Elle nécessite moins de comme quantité de base ou variable exploitable fondamentale la densité électronique qui ne dépend que de 3 variables [32]. Par contre les méthodes fondées sur la fonction d'onde multiélectronique dépendent de $3N$ variables et où N est le nombre total de particules.

Dans cette méthode, l'attention est donc portée sur la densité électronique, plutôt que sur la fonction d'onde Ψ , elle-même. Le vocable fonctionnel provient du fait que l'énergie de la molécule est fonction de la densité électronique, soit $E[\rho]$, que cette dernière est elle-même fonction de la position r , soit $\rho[r]$, et qu'en mathématique, une fonction de fonction est une fonctionnelle.

L'opérateur hamiltonien \hat{H} qui est l'énergie exacte de l'état fondamental d'une molécule à n électrons peut décomposer en une somme d'opérateurs cinétiques et d'opérateurs potentiels d'interaction (3), avec T_N l'opérateur énergie cinétique des noyaux, T_e l'énergie cinétique des électrons, V_{NN} le potentiel d'interaction noyaux-noyaux, V_{Ne} le potentiel d'interaction noyaux-électrons et V_{ee} le potentiel d'interaction électrons-électrons.

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

La résolution exacte d'une façon analytique de cette équation pour un système polyélectronique est impossible à cause de l'interaction électrons-électrons et de sa dépendance instantanée aux coordonnées de 2 électrons.

Afin de contourner ce problème, plusieurs niveaux d'approximation ont été envisagés, notamment l'approximation de Born-Oppenheimer et la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, Density Functional Theory).

L'**approximation de Born-Oppenheimer** considère la position des noyaux atomiques comme fixes, leur énergie cinétique peut donc être négligée comparativement à celle des électrons du fait de leurs différences de masse et de vitesse importantes. Le système peut alors être comparé à un nuage d'électrons (ou gaz d'électrons) gravitant autour d'un champ de noyaux fixes.

La **théorie de la fonctionnelle de la densité** permet de résoudre l'équation de Schrödinger de manière aussi approchée par détermination de la densité électronique du système.

II.2.1. Théorèmes de la DFT :

L'application de l'approximation de Born-Oppenheimer a rendu les contributions des noyaux constantes, ce qui permet une décomposition de l'hamiltonien en un hamiltonien nucléaire \hat{H}_N constant et un hamiltonien électronique \hat{H}_{elec} . A déterminer (4).

$$\hat{H} = \hat{H}_N + \hat{H}_{elec} \quad (4)$$

Avec: $\hat{H}_{elec} = T_e + V_{Ne} + V_{ee}$

Et $\hat{H}_N = T_N + V_{NN}$

Le premier théorème fondateur de la DFT (Density Functional Theory) est celui de pierre Hohenberg et Walter Kohn qui démontre que **le potentiel extérieur appliqué** (soit V_{Ne} pour la détermination de l'hamiltonien électronique) **ne dépend que de la densité électronique $\rho(\mathbf{r})$ à une constante près** [33]. De ce fait, la densité électronique détermine l'hamiltonien et donc toutes les propriétés du système. La densité électronique peut donc être utilisée comme variable fondamentale pour calculer l'énergie d'un système.

La démonstration du fait que l'énergie totale d'un système soit une fonctionnelle de la densité électronique a permis à Hohenberg et Kohn d'exprimer cette fonctionnelle $E[\rho]$ selon l'expression :

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{Ne}[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (5)$$

Dans la quelle $E_{xc}[\rho]$ représente la fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn et $V_{Ne}[\rho]$ représente le potentiel externe agissant sur les particules.

Le second théorème fondateur de la DFT est celui de Kohn et Sham qui établit un principe de variation analogue à celui de la théorie des fonctions d'onde : **l'énergie calculée à l'aide des équations de Kohn et Sham est supérieure ou égale à l'énergie de l'état fondamental du système** [33]. Selon ces deux théorèmes, la recherche de l'état fondamental se fait donc par minimisation de l'énergie d'un système. De plus, Kohn et Sham montrent que l'énergie peut être décomposée en différents termes : les termes d'énergies universelles

(énergie cinétique des électrons T_e et d'interaction coulombienne classique électron-électron) et un terme dépendant du système considéré (énergie d'interaction noyau-électron).

Ces orbitales sont calculées à partir des équations de Kohn et Sham en appliquant le principe variationnel à l'énergie des électrons.

Ces équations sont comparables à celles de Hartree-Fock, à l'exception d'un terme V_{xc} appelé potentiel d'échange-corrélation, qui prend en compte tous les effets résultant des interactions entre les électrons.

Où est la dérivée fonctionnelle de l'énergie d'échange-corrélation :

L'effet d'**échange** résulte de l'antisymétrie de la fonction d'onde vis-à-vis de l'échange des coordonnées électroniques. Il correspond au principe de Pauli qui stipule que deux électrons de même spin ont une probabilité nulle de se trouver au même endroit.

L'effet de **corrélation** désigne la corrélation entre les mouvements électroniques résultant de la répulsion inter électronique coulombienne.

Les équations de Kohn et Sham peuvent être résolues par une procédure itérative et auto cohérente, mais il faudrait approximer sur l'énergie d'échange et de corrélation puisque difficile à résoudre que l'équation de Schrödinger elle-même, elle reste inconnue [34]. Il reste à approcher cette fonctionnelle de la manière la plus précise possible.

Deux approximations sont faites généralement, celle dite **approximation de densité Local** (Local Density Approximation, LDA) fondée par un modèle du gaz homogène d'électrons et suppose donc une densité électronique uniforme, et **l'approximation du gradient généralisé** (Generalized Gradient Approximation, GGA) qui prend en compte la variation de la densité en exprimant les énergies d'échange et de corrélation en fonction de la densité mais également de son gradient (c'est-à-dire sa dérivée première).

II.2.2. Fonctionnelles d'Echange-Corrélation :

La pierre angulaire de la méthode de la fonctionnelle de la densité est donc la détermination de la fonctionnelle d'échange-corrélation. Cette dernière dépend de l'approximation faite sur l'énergie d'échange et de corrélation. La fonctionnelle d'échange (trou de Fermi) est une conséquence directe du principe de Pauli qui impose que la probabilité de trouver deux électrons de même spin en un même point de l'espace soit exactement zéro. Ainsi, les électrons ne se placent pas indépendamment les uns des autres. C'est en fait l'effet d'onde dans les cas Hartree-Fock (HF) et Kohn et Sham (KS). Par le biais des interactions électrostatiques, les électrons ne peuvent se rapprocher trop les uns des autres à cause de l'effet de corrélation de Coulomb [35].

Contractées), une comme une contraction de trois fonctions Gaussiennes et l'autre comme une seule fonction gaussienne [39].

Dans l'optique de donner une certaine flexibilité angulaire aux électrons, les atomes non-hydrogène obtiennent des extra fonctions de polarisation type-d (*), alors que l'électron dans l'atome d'hydrogène est entaché d'une additionnelle fonction de polarisation type-p (*).

II.3. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité-D3:

L'idée qui consiste à traiter séparément les parties courte et longue portée de l'interaction électronique dans la théorie de la fonctionnelle de la densité, par la variable densité d'une part, et par fonction d'onde d'autre part (comme évoqué ci-dessus) conduit naturellement à la construction d'une fonctionnelle hybride d'un nouveau type. Ce dernier est la combinaison d'une énergie d'échange de longue portée et d'une fonctionnelle d'échange-corrélation de courte portée appropriée. L'ajout, dans une approche perturbative, d'un terme tenant compte des corrélations dynamiques de longue portée, se présente comme une solution alternative au problème fondamental de l'incorporation des forces de dispersion dans la méthode de la fonctionnelle de la densité.

En raison de la contribution énergétique que représentent les forces de dispersions de London, des méthodes ont été développées récemment par Stefan Grimme et ses collaborateurs [40] pour incorporer les forces de dispersions dans la DFT classique : DFT-D, DFT-D2 et DFT-D3. Ces méthodes n'exploitent pas de nouvelles fonctionnelles mais elles constituent un mélange de fonctionnels classiques et d'un terme d'addition d'énergie apportée par les forces de London. Par exemple, la B3LYP-D3 représente un calcul de la fonctionnelle habituelle B3LYP ajouté d'un terme de correction D3 d'énergie de dispersion. Le terme de correction d'énergie de dispersion est une fonction relativement simple de distances interatomiques. Ce terme contient des paramètres ajustables montés sur les énergies d'interaction et conformation elles considèrent calculées en utilisant la méthode CCSD(T) [coupled cluster single doubles with perturbative triples]. Le montage est fait pour une fonctionnelle donnée. Dans DFT-D et DFT-D2, les corrections énergétiques ne considèrent que des paires d'atomes et dans DFT-D3, les corrections énergétiques ne considèrent que des paires d'atomes et dans DFT-D3, elles considèrent des triplets d'atomes pour tenir compte des effets à trois corps.

Puisque la correction de dispersion est un terme additionnel, elle ne modifie pas directement la fonction d'onde ou toute autre propriété moléculaire. Toutefois, les

optimisations de géométrie avec correction de dispersion mèneront à une géométrie différente de celle optimisée sans correction.

Les corrections de dispersion peuvent ainsi conduire à des améliorations significatives dans la précision et le coût de calcul associé à ces corrections est négligeable.

L'énergie ainsi calculée dans la DFT-D3 est donnée par :

$$E_{\text{DFT-D3}} = E_{\text{KS-DFT}} - E_{\text{disp}} \quad (6)$$

II.4. Méthode itérative de Minimisation de l'énergie au cours du cycle Auto-Cohérent :

L'énergie du système est calculée par résolution de l'hamiltonien de Kohn et Sham (dans le cas de la DFT) par des méthodes d'itérations successives. L'algorithme utilisé au cours du cycle auto-cohérent est présenté dans la figure 3. Une première étape via l'algorithme de Davidson permet de générer les fonctions d'onde monoélectroniques propres et les énergies propres associées de départ. Cette première étape est suivie d'une minimisation des résidus par la méthode d'inversion direct du sous espace itératif (Residual Minimization Method- Direct inversion in the Itérative Subspace). Le mélange des densités électroniques initiale et final pour obtenir la nouvelle densité électronique initiale est réalisé par la méthode de Broyden . Le suivi de la différence énergétique entre deux cycles auto-cohérent permet de définir le critère d'arrêt. Si la différence entre deux cycles est inférieure au critère de convergence énergétique demandé, le cycle auto-cohérent se termine et est suivi par une optimisation de géométrie. Sinon, un nouveau cycle est démarré

A la fin du cycle SCF, une étape d'optimisation de géométrie est réalisée.

Quand le déplacement de chaque atome est ainsi réalisé et la méthode du gradient conjugué utilisée jusqu'à ce que le critère de convergence soit atteint, l'optimisation de géométrie est terminée. Autrement, la modification de la position des atomes est réalisée mais un nouveau cycle SCF est lancé à partir de cette nouvelle géométrie. Le critère de convergences doit tenir compte du minimum définit comme étant un point où les dérivées de la fonction sont nulles et où la matrice des dérivées secondes est positive et réelle. Pour cela, on utilise souvent le critère de RMS qui dépend de l'objectif même de la minimisation.

En fait, l'optimisation est un processus itératif dans lequel les coordonnées des atomes sont constamment ajustées jusqu'à amener la molécule à une énergie minimale. Enfin, il faut noter que l'énergie (E) doit décroître durant une minimisation mais pas nécessairement sa dérivée (dE /dr).

II.5. Fréquences de vibration, et énergie du point zéro (epz) :

La théorie de la fonctionnelle de la densité, tout comme la méthode des perturbations de MØller-Plesset calculent notamment l'énergie et certains paramètres structuraux des systèmes moléculaires à l'état fondamental. Cette énergie doit inclure l'énergie vibrationnelle du point zéro car tous les systèmes mécaniques quantiques subissent des fluctuations, même dans leur état fondamental et ont une énergie du point zéro (ZPE, Zéro point Energy) associé, du fait de leur nature ondulatoire. L'équation de Schrödinger pour un oscillateur harmonique donne l'énergie de vibration, qui est quantifiée selon la relation (14) :

$$E_v = (v + 1/2) h\nu \quad (7)$$

Avec: v = niveau de vibration

D'après cette formule, les niveaux de vibration sont équidistants, de plus, l'énergie de l'état fondamental pour $v = 0$ n'est pas nulle.

Cette énergie minimale de la particule qu'on ne peut réduire ou éliminer est donc l'énergie du point zéro et est donnée par:

$$E_v = \sum_i \frac{h\nu_i}{2} \quad (8)$$

Cette énergie découle des relations d'indétermination de Heisenberg qui s'appuient sur le fait qu'une particule doit posséder une énergie cinétique c'est-à-dire que sa quantité de mouvement ne peut pas être exactement nulle, contrairement à la mécanique classique. Cette énergie est incluse dans l'énergie totale des molécules monomériques et des complexes.

II.6. Basis Set Superposition Error-BSSE:

Tout calcul quantique actuel se fait dans une base finie en développant des orbitales sur cette base, formant un ou plusieurs déterminants pour satisfaire le principe de Pauli, et en cherchant un minimum de l'énergie totale en optimisant des coefficients orbitales. Dans les études des complexes faiblement liés comme dans le cas de complexes à liaisons hydrogènes, on rencontre souvent un raccourcissement artificiel des distances intermoléculaires et le renforcement artificiel concomitant de l'interaction intermoléculaire. De tels problèmes sont attribués à des « erreurs de superposition d'ensemble de base » (BSSE).

ZPE calculé avec la fonctionnelle B3LYP ne satisfait pas à la relation d'additivité c'est-à-dire :

$$\text{ZPE (monomère A)} + \text{ZPE (monomère B)} \neq \text{ZPE (complexe AB)} \quad (9)$$

Cette relation amène donc à sous-estimer l'énergie de complexation. Pour pallier à ce problème, certains auteurs ignorent carrément ZPE et ne tiennent compte que des BSSE, comme c'est le cas dans ce travail. Les BSSE corrigent l'erreur du nombre de fonctions de bases plus élevé dans le complexe que dans l'ensemble des deux monomères[41].

PARTIE COMPUTATIONNELLE

CHAPITRE III: METHODES DE CALCULS

III.1. Méthodes de Calculs :

Les géométries d'équilibre de conformères formés entre les molécules eau et PCZ ont été effectuées à l'aide des méthodes B3LYP/6-31+G(d,p), M06-2X/6-31+G(d,p), B3LYP-D3BJ/6-31+G(d,p) et B3LYP-D3/6-31+G(d,p). Après investigation des différents sites, quatre conformères eau-PCZ ont été obtenus l'analyse vibrationnelle a montré que chaque structure était caractérisée par des fréquences réelles.

L'énergie d'interaction par liaison H de chaque conformère a été calculée comme une différence du conformère et la somme des énergies des monomères de l'eau et de la PCZ isolés. Ces résultats ont été corrigés des erreurs de superposition d'ensemble de base (BSSE, basis set superposition error), en utilisant la correction du "counterpoise" de Boys-Bernardi [59]. L'énergie d'interaction par liaison H entre l'eau et la PCZ rapportée dans ce présent travail, et désignée par ΔE_c a été calculée comme suit :

$$\Delta E_c = E_{(\text{complexe})} - \sum E_{(\text{monomères})} + \text{BSSE} \quad (10)$$

Où

$$\Delta E_c = E_{W-PCZ} - (E_{PCZ} + E_{eau}) + \text{BSSE}$$

Les énergies obtenues sont données en hartree (a.u.) et ont été converties en KJ.mol^{-1} , sachant que 1 a. u (hartree) = $2625,5 \text{ KJ.mol}^{-1}$.

Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) $V(\mathbf{r})$ qui est l'interaction d'une unité de charge positive à un point donné \vec{r} avec la distribution de charge moléculaire a été évalué par [41]

$$V(\mathbf{r}) = \sum_A \frac{Z_A}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{r}|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r})}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' \quad (11)$$

Où $\rho(\mathbf{r})$ est la fonction de densité électronique moléculaire, et la sommation sur A est opérée sur tous les noyaux de charge Z_A et de distance R_A . Tous les calculs ont été effectués en utilisant le programme Gaussian 09. Les charges atomiques de la PCZ ont été calculées en utilisant l'analyse NBO incluse dans le package Gaussian 09. Pour visualiser les structures, nous avons utilisé l'interface graphique GaussView et Chemcraft [42].

**CHAPITRE IV : RESULTATS ET
DISCUSSION**

Les géométries des molécules de PCZ et eau optimisées sont reprises dans la figure 6. Les charges atomiques NBO de la PCZ sont présentées dans la figure 7. Les géométries optimisées des conformères du complexe eau-PCZ sont présentées dans la figure 8 et désignées par W_1 -PCZ, W_2 -PCZ, W_3 -PCZ et W_4 -PCZ, ou W est l'initial de "water", eau.

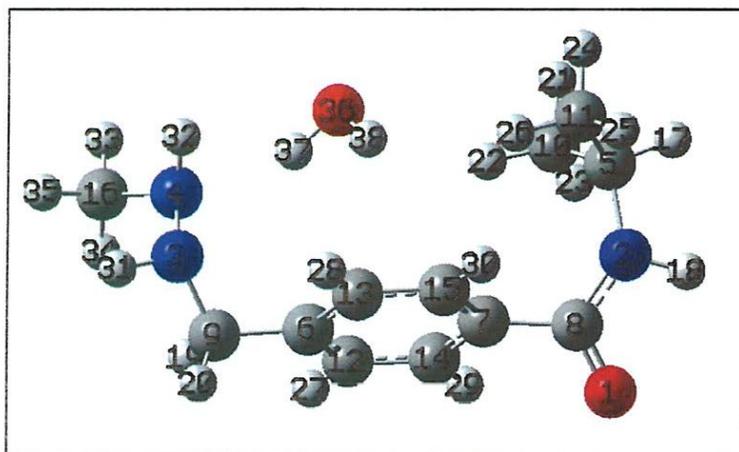


Figure. 6 : Molécules de Procabazine et Eau Optimisées.

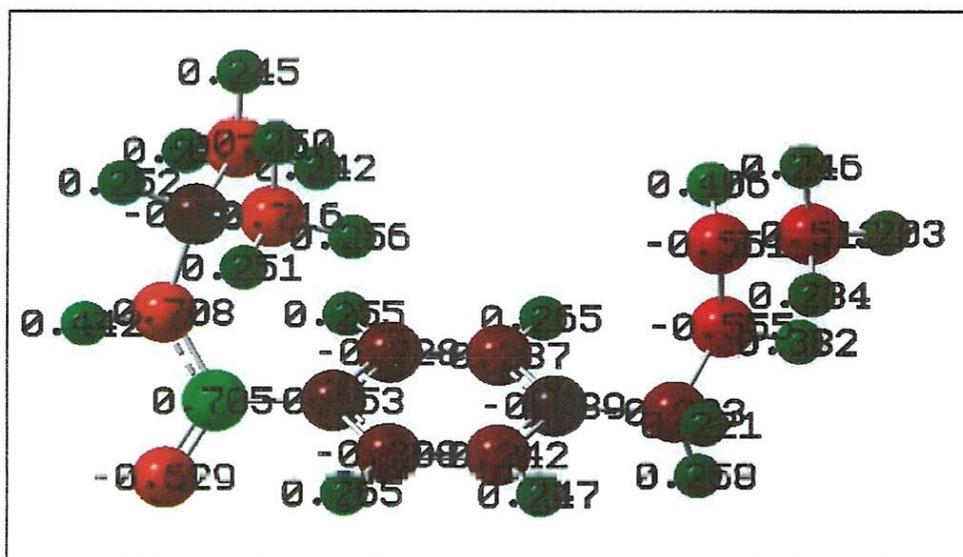


Figure. 7: Charge atomique NBO [B3LYP/6-31+G(d,p)] de la procabazine.

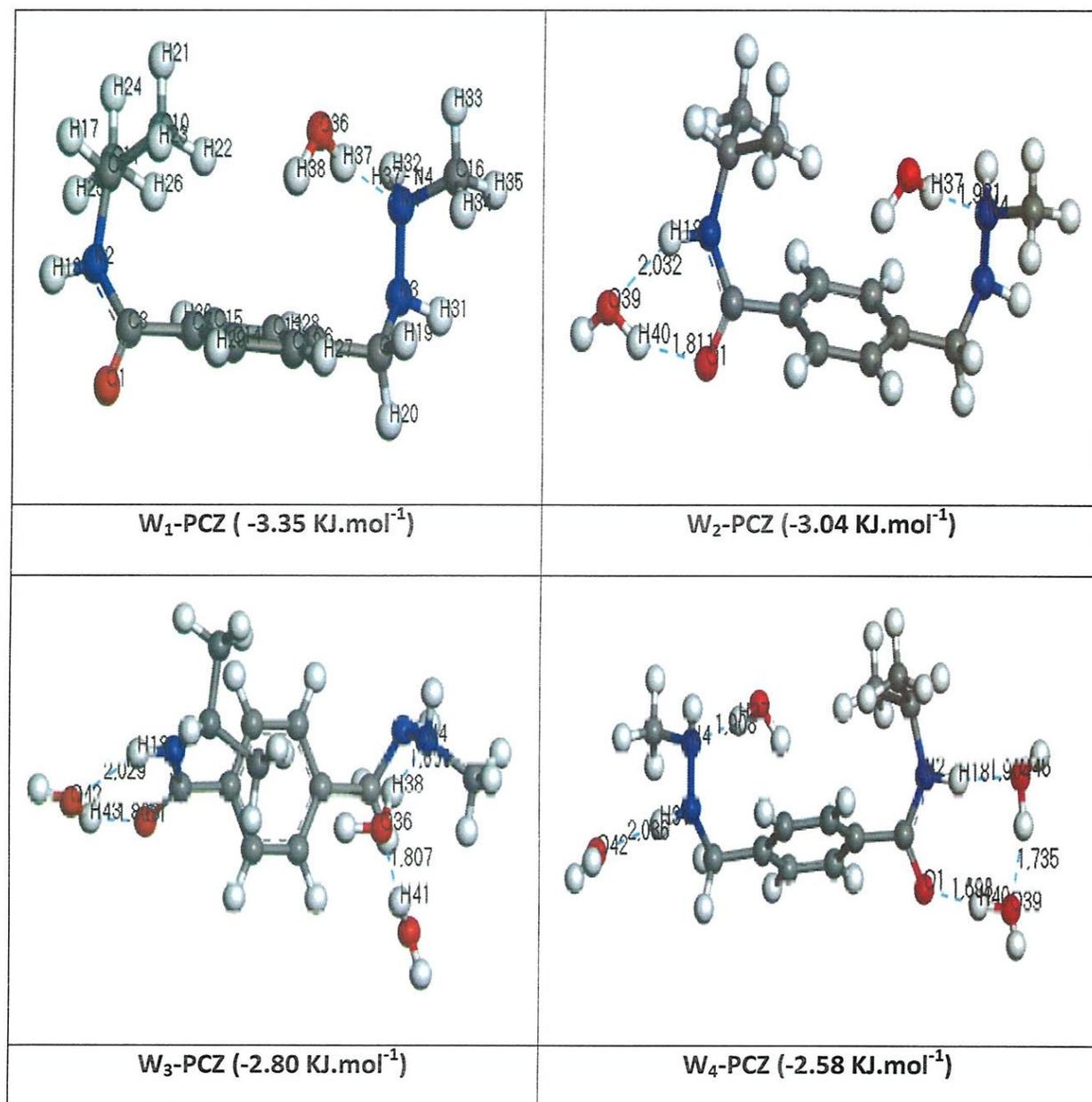


Figure. 8 : Conformères du complexe Eau-PCZ (distance inter moléculaires en Å et énergies de complexation).

IV.1. Stabilités relatives:

Le tableau 2 présente les énergies d'interaction NBO $E^{(2)}$ en Kcal.mol^{-1} , les énergies relatives RE en KJ.mol^{-1} et les distances intermoléculaires R (Å) calculées par la méthode B3LYP/6-31+G(d,p) des conformères du complexe eau-PCZ.

Tableau. 2: Energies d'interaction NBO $E^{(2)}$ en Kcal.mol^{-1} , les énergies relatives RE en KJ.mol^{-1} et les distances intermoléculaires R (Å).

| Conformères | Liaison H H-O-H...PCZ | NBO $E^{(2)}$ LP1+LP2 | RE | R |
|-------------|--------------------------|--------------------------|------|-------|
| W1-PCZ | N4...H37-O36 | 0.10 | 0.76 | 1.932 |
| W2-PCZ | N2-H18...O39 | 0.09 | 0.46 | 2.032 |
| | O1...H40-O39 | 4.45 | | 1.811 |
| | O36-H37...N4 | 0.10 | | 1.931 |
| W3-PCZ | N2-H18...O42 | 1.26 | 0.21 | 2.029 |
| | O42-H43...O1 | 0.19 | | 1.809 |
| | O36-H38...N3 | 0.14 | | 1.839 |
| | O39-H41...O36 | 0.08 | | 1.807 |
| W4-PCZ | N4...H37-O36 | 0.16 | 0 | 1.908 |
| | O42...H31-N3 | 0.98 | | 2.086 |
| | N2-H18...O45 | 0.20 | | 1.904 |
| | O39...H47-O45 | 0.16 | | 1.735 |
| | O39-H40...O1 | 0.41 | | 1.698 |

Une comparaison des énergies d'interaction par liaisons H ΔE_c des conformères du complexe eau-PCZ calculées par les méthodes B3LYP/6-31+G(d,p) et B3LYP-GD3BJ/6-31+G(d,p) montre que les valeurs de B3LYP-GD3BJ/6-31+G(d,p) sont supérieures à celles de B3LYP/6-31+G(d,p) prises en valeur absolue.

En comparant les énergies de B3LYP/6-31+G(d,p) et celles de B3LYP-GD3BJ/6-31+G(d,p) prises en valeur absolue, les énergies de B3LYP-GD3BJ/6-31+G(d,p) apparaissent clairement plus élevées que celles de B3LYP/6-31+G(d,p) à la même série de base. Ceci parce que la méthode DFT-D3BJ a des fonctions plus larges et donc à un plus grand nombre de variables que la DFT. La DFT-D3BJ traite mieux l'énergie de corrélation électronique que les méthodes DFT dépendant du bon choix de la fonctionnelle d'échange et de corrélation. Les approximations des calculs dans la DFT pure comprennent une erreur résultant des interactions des électrons indépendants. Et comme la DFT est une méthode variationnelle, contrairement à DFT-D3, l'énergie calculée en utilisant la DFT est une limite supérieure à la véritable énergie des systèmes moléculaires. Toutefois, les deux méthodes

donnent de bonnes géométries pour les systèmes optimisés nécessitant des déterminants simples. En raison du coût des calculs élevés de DFT-D3BJ, celle-ci est essentiellement réservée à l'étude de petites molécules alors que la DFT peut traiter assez bien les molécules de grandes tailles.

Tableau. 3: Energies électronique totales (a.u) des monomères eau et procarbazine, ainsi que des conformères eau-procarbazine calculés par les méthodes B3LYP/6-31+G(d,p) et B3LYP-D3BJ/6-31+G(d,p); ΔE_c : Energie d'interaction de liaison H ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), μ_D : moment dipolaires (Debye).

| DFT | | | | | | |
|--------------|-------------|-----------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| | PCZ | Eau | W1-PCZ | W2-PCZ | W3-PCZ | W4-PCZ |
| E_T | -708.223282 | -76.43405 | -784.709320 | -861.119344 | -937.568594 | -1014.012396 |
| μ_D | 5.400891 | 2.195 | 5.098976 | 5.265570 | 4.968872 | 7.175786 |
| ΔE_c | | | -0.050858 | -76.460642 | -152.910022 | -225.354004 |
| BSSE | | | 0.00113 | 0.00137 | 0.00124 | 0.00106 |
| HOMO | -0.03146 | | -0.04048 | -0.04313 | -0.04124 | -0.03305 |
| LUMO | -0.23617 | | -0.24388 | -0.25051 | -0.24792 | -0.2407 |
| DFT-D3BJ | | | | | | |
| | PCZ | Eau | W1-PCZ | W2-PCZ | W3-PCZ | W4-PCZ |
| E_T | | -76.43405 | -784.741747 | -861.195189 | -937.649399 | -1014.093910 |
| μ_D | | 2.195 | 5.081449 | 5.588612 | 5.095495 | 7.718443 |
| ΔE_c | | | -0.075103 | -76.531894 | -152.978778 | 229.422014 |
| BSSE | | | 0.004599 | 0.007125 | 0.008576 | 0.009851 |
| HOMO | -0.01714 | | -0.04125 | -0.04310 | -0.03986 | -0.03221 |
| LUMO | -0.22427 | | -0.24332 | -0.25040 | -0.24782 | -0.24050 |

De même en comparant les énergies B3LYP/6-31+G(d,p), M06-2X/6-31+G(d,p) et B3LYP-GD3/6-31+G(d,p) en valeurs absolues, il s'avère que les valeurs de B3LYP-D3BJ/6-31+G(d,p) soient plus élevées que celle de B3LYP-D3/6-31+G(d,p). Ceci n'est pas surprenant parce que les fonctionnelles DFT conventionnelles ne tiennent généralement pas compte des interactions de dispersion qui pourtant ont des contributions de l'ordre de loin de plus de $-1 \text{ Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Inclure les effets de dispersion à trois corps améliore considérablement les résultats. Ainsi, pour des grands complexes, la théorie de la fonctionnelle de la densité à dispersion corrigée (DFT-D3) fournit des meilleures énergies d'interaction que les méthodes DFT conventionnelles. Les fonctionnelles DFT à dispersion corrigée, comme la B3LYP-D3 et la B3LYP-D3BJ, ne sont pas de nouvelles fonctionnelles mais un mélange de fonctionnelles conventionnelles et d'un terme additionnel d'énergie (voir tableau 4).

Tableau. 4: Les énergies, les enthalpies et les entropies calculées par les méthodes B3LYP , B3LYP -D3BJ, B3LYP -D3 et M06-2X.

| Conformères | B3LYP | | | B3LYP -D3BJ | | |
|-------------|---------------------------------|-------------|------------|---------------------------------|-------------|---------|
| | ENERGIE KJ.mol ⁻¹ | ΔH | ΔS | ENERGIE KJ.mol ⁻¹ | ΔH | ΔS |
| PCZ | -3.71 | -707.90266 | 137.327 | -3.70 | -707.90519 | 135.893 |
| W1-PCZ | -3.35 | -784.32086 | 860.742765 | -3.35 | -784.39249 | 148.511 |
| W2-PCZ | -3.05 | -860.74276 | 166.403 | -3.05 | -860.81798 | 164.395 |
| W3-PCZ | -2.80 | -937.16381 | 180.089 | -2.80 | -937.24401 | 175.186 |
| W4-PCZ | -2.59 | -1013.67838 | 206.107 | -2.59 | -1013.66132 | 205.264 |
| | M06-2X | | | B3LYP -D3 | | |
| | ENERGIE KJ.mol ⁻¹ | ΔH | ΔS | ENERGIE KJ.mol ⁻¹ | ΔH | ΔS |
| PCZ | -3.71 | -707.9026 | 133.662 | -3.70 | -707.87257 | 135.893 |
| W1-PCZ | -3.35 | -784.30831 | 147.739 | -3.35 | -784.36006 | 148.511 |
| W2-PCZ | -3.05 | -860.7216 | 163.002 | -3.05 | -860.78497 | 164.395 |
| W3-PCZ | -2.80 | -936.76715 | 181.935 | -2.80 | -937.21127 | 175.186 |
| W4-PCZ | -2.59 | -1013.10392 | 196.049 | -2.59 | -1013.62766 | 205.264 |

Dans cette étude, nous avons considéré les valeurs de B3LYP-D3/6-31+G(d,p) dans la discussion des stabilités de conformères eau-PCZ. En outre, Grimme et al. ont déjà prouvé que ces méthodes de chimie quantique basées sur les dispersions de London corrigeant la théorie de la fonctionnelle de la densité conventionnelle (DFT) fournissent des énergies d'interaction très précises pour des complexes larges. L'erreur typique de la DFT-D3 pour l'énergie d'interaction de base en phase gazeuse a été estimée à < 5% dans plusieurs études.

En comparant les énergies d'interaction par liaison H du tableau 2, il appert que le complexe W₄-PCZ, caractérisé par la plus faible énergie de complexation de -229.422014 KJ.mol⁻¹ soit le plus stable de la série. Ce complexe est stabilisé par cinq liaisons hydrogène O₃₆-H₃₇(σ*) ...N₄(LP2) , O₄₂(LP)...H₃₁-N₃(σ*), N₂-H₁₈(σ*) ...O₄₅(LP2) , O₃₉(LP)...H₄₇-O₄₅(σ*) et O₁(LP)...H₄₀-O₃₉(σ*) dans une structure cyclique. Les atomes N₂ et O₁ étant l'accepteur de proton de la PCZ dans ce complexe, peut être suggéré comme site actif préférentiel de la PCZ envers l'eau.

Une situation inverse est observée dans le complexe W₁-PCZ dont l'énergie d'interaction ΔE_c -0.075103kj.mol⁻¹ est la plus élevée de la série étudiée. Ce complexe apparaît donc le moins stable des conformères étudiés. L'atome N₄ étant l'atome de la PCZ

acceptant le proton dans ce complexe apparaît en effet comme ayant le plus faible potentiel accepteur de proton de la PCZ en dépit de sa plus grande charge négative NBO (-0,560).

Le complexe W_2 -PCZ a une énergie d'interaction par trois liaisons hydrogène de -76.531894 KJ.mol⁻¹. Ce cluster est stabilisé par les liaisons hydrogène $N_2-H_{18}(\sigma^*) \dots O_{39}(LP)$ et $O_1(LP) \dots H_{40}-O_{39}(\sigma^*)$ et $N_4(LP) \dots H_{37}-O_{36}(\sigma^*)$ dans une structure cyclique. Ce conformère dans lequel l'atome O_1 est l'accepteur de proton est plus stable que le conformère W_1 -PCZ impliquant respectivement les atomes d'azote N_2 , N_3 et N_4 comme accepteur de proton de la PCZ. Ceci peut indiquer que l'atome O_1 est le meilleur accepteur de proton de tous les sites azotés de la molécule de PCZ.

Le complexe W_3 -PCZ ayant une énergie d'interaction par liaison hydrogène $\Delta E_c = -152.978778$ KJ.mol⁻¹ est stabilisé par quatre liaisons hydrogène $N_2-H_{18}(\sigma^*) \dots O_{42}(LP)$, $O_{42}-H_{43}(\sigma^*) \dots O_1(LP)$, $O_{36}-H_{38}(\sigma^*) \dots N_3(LP)$ et $O_{39}-H_{41}(\sigma^*) \dots O_{36}(LP)$ dans une structure aussi cyclique.

Comme l'atome N_3 est proposé meilleur site nucléophile de la molécule de PCZ, ce complexe est probablement mieux stabilisé par le pont $H_{41} \dots O_{36}$.

Deux liaisons hydrogène sont observées dans le complexe W_4 -PCZ, $O_{21}-H_{22}(\sigma^*) \dots O_8(LP)$ classique et $O_{21}(LP) \dots H_{11}-C_{10}(\sigma^*)$ non classique formant une structure cyclique. Ce complexe avec une énergie de complexation $\Delta E_c = -229.42$ KJ.mol⁻¹ est mieux stabilisé par le pont $H_{47} \dots O_{39}$ que $O_1 \dots H_{40}$. L'atome O_1 étant l'unique accepteur de proton de la PCZ.

Comparant les énergies de stabilités des complexes W_1 -PCZ, W_2 -PCZ, W_3 -PCZ et W_4 -PCZ, tous les quatre ayant pour site accepteur de proton de la PCZ un groupement carbonyle, il revient que W_1 -PCZ et W_2 -PCZ soient beaucoup moins stables que W_4 -PCZ. Par conséquent, on peut interpréter que dans la molécule de PCZ l'atome N_3 ait un potentiel accepteur de proton plus faible que l'atome N_4 .

L'allure des énergies d'interaction par liaisons H calculée par les différentes méthodes B3LYP/6-31+G(d,p), M06-2X/6-31+G(d,p), B3LYP-D3BJ/6-31+G(d,p) et B3LYP-D3/6-31+G(d,p) est conforme. Pour toutes ces méthodes ces méthodes, le conformère W_4 -PCZ a la plus basse énergie de stabilité et le conformère W_1 -PCZ la plus haute.

Les énergies relatives (RE) définies comme la différence des énergies électroniques totales des conformères entre la plus grande énergie et celle du conformère envisagé sont listées dans le tableau 2. Ces valeurs sont obtenues en utilisant la méthode B3LYP/6-31+G(d,p).

Ces énergies relatives sont situées entre 0.76 et 0 KJ.mol⁻¹. La différence entre les énergies relatives du conformère W₁-PCZ et des autres conformères étant au moins 0.2 KJ.mol⁻¹ plaide pour une forte régiosélectivité en faveur du carbonyle C₈=O₁ par rapport à d'autres sites potentiels accepteurs de proton de la PCZ.

IV.2. Les analyses MEP et NBO :

Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) est une propriété très intéressante pour étudier et prédire le comportement réactionnel moléculaire. Le MEP a été particulièrement utile pour indiquer des régions ou des sites actifs de molécules à l'approche d'un électrophile. Il a également été utilisé avec succès dans l'étude des interactions qui impliquent une certaine orientation relative optimale des réactifs, c'est entre autres le cas d'un médicament et son récepteur cellulaire. Le potentiel électrostatique peut être mis en relation avec la densité électronique à l'aide de couleurs pour représenter la valeur du potentiel. A la figure 9 la couleur " orange" indique les valeurs négatives du potentiel électrostatique, tandis que le " jaune" indique les valeurs positives du potentiel.

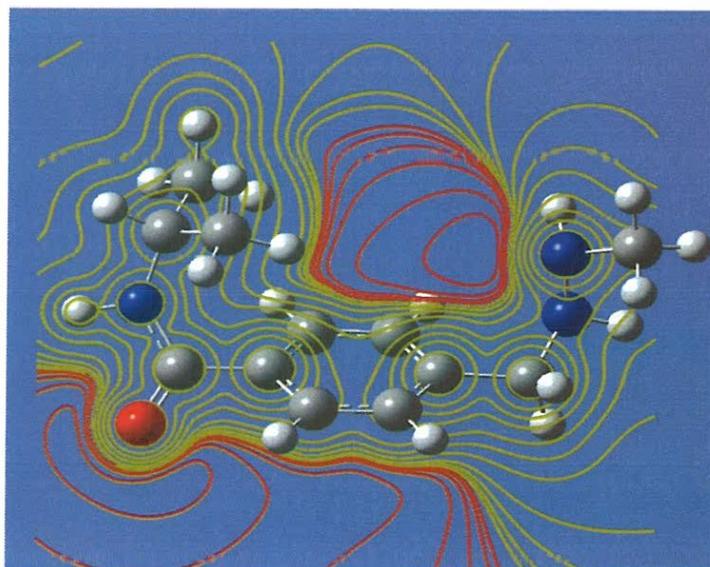


Figure. 9: MEP de la PCZ visualisé avec le programme Gaussview.

Le MEP de la PCZ visualisé dans la figure 9 avec le programme Gaussview. La carte de ce MEP montre trois régions différentes des sites actifs de la molécule de PCZ pour les réactions d'attaque d'électrophiles. La première région est une région de densité électronique délocalisée et continue entre l'atome O₁ et l'atome N₂.

Néanmoins, dans cette région, le site N₂ a un lobe négatif plus prononcé et peut donc être considéré comme plus enclin à interagir avec un électrophile dur que les sites N₃ et N₄. L'atome O₁ constitue la deuxième région négative. Le MEP ne montre aucun nuage négatif aux environs d'atome N₃. Ces régions sont considérées comme pauvres en électrons. La prédiction faite sur base du MEP sur la régiosélectivité de la PCZ envers l'eau est en accord parfait avec nos paramètres énergétiques discutés sur la stabilité des conformères dans la section précédente. La considération de seules charges NBO : -0,683 ; -0,625 ; -0,549 et -0,543 consignées dans la figure 7 respectivement sur les atomes N₂, O₁, N₄ et N₃ est vraiment trompeuse dans la prédiction de la réactivité les résultats récapitulés dans tableau 5.

Tableau. 5 : Charges atomique NBO, charges MK(ESP) et charges du mulliken.

| Conformères | Atomes | Charge du mulliken | Charge de la NBO | Charge de MK (ESP) |
|-------------|--------|--------------------|------------------|--------------------|
| PCZ | N4 | -0.448 | -0.517 | 0.44 |
| | N2 | -0.585 | -0.676 | 0.736 |
| | N3 | -0.413 | -0.523 | -0.508 |
| | O1 | -0.496 | -0.608 | -0.546 |
| W1-PCZ | N4 | 0.526 | -0.568 | 0.336 |
| | N2 | 0.424 | -0.678 | -0.728 |
| | N3 | -0.275 | -0.537 | -0.821 |
| | O1 | -0.460 | 0.628 | -0.613 |
| W2-PCZ | N4 | -0.525 | -0.666 | 0.361 |
| | N2 | -0.394 | -0.568 | -0.738 |
| | N3 | -0.276 | -0.537 | -0.808 |
| | O1 | -0.518 | -0.670 | -0.649 |
| W3-PCZ | N4 | -0.543 | -0.570 | 0.241 |
| | N2 | 0.390 | -0.668 | -0.712 |
| | N3 | -0.292 | -0.538 | -0.765 |
| | O1 | -0.514 | -0.668 | -0.627 |
| W4-PCZ | N4 | -0.585 | -0.571 | 0.426 |
| | N2 | -0.406 | -0.657 | -0.865 |
| | N3 | -0.223 | -0.561 | -1.002 |
| | O1 | -0.537 | -0.693 | -0.718 |

Il convient de relever que lorsque la paire d'électrons est dans une orbital p, cette paire d'électrons est délocalisée dans le nuage π et par conséquent cet atome ne serait pas normalement suffisamment actif pour accepter un proton pour former des liaisons hydrogène. Ainsi, il n'est pas surprenant que les tentatives pour complexer la PCZ avec l'eau par ponts hydrogène sur les atomes d'azote N₂ et N₃ aient échoué parce que leurs paires d'électrons libres étant au plus haut niveau, sont plus diffuses et moins attractives par la charge positive.

Cela peut justifier l'instabilité du complexe W_1 -PCZ en dépit de la charge NBO de l'atome N_4 la plus élevée dans la molécule de PCZ.

Comme on peut le voir dans le tableau 2, les atomes O_1, N_2, N_3 et N_4 ont leurs paires dans l'orbitale sp^3 ou sp^2 . Ces paires d'électrons ne sont pas délocalisées dans le nuage π mais elles sont contenues dans un petit volume de l'espace ayant une forte densité de charge négative plus active pour former des liaisons hydrogène.

Puisque la molécule de PCZ a deux groupements carbonyle et trois atomes d'azote comme sites nucléophiles potentiels et que la régiosélectivité puisse être interprétée comme une interaction qui a lieu préférentiellement sur un site nucléophile donné par rapport à tous les autres sites potentiels, l'analyse des orbitales naturelles de liaisons (NBO) peut contribuer à l'étude de la régiosélectivité.

En effet, l'analyse (NBO) est effectuée en examinant toutes les interactions possibles entre donneurs et accepteurs NBO, en estimant leur importance énergétique par la théorie des perturbations du second ordre.

Dans le but d'évaluer les potentiels accepteurs de proton des sites d'azotes visualisé dans la figure 9, nous avons comparé les énergies d'interaction NBO des liaisons hydrogène impliquant ces atomes d'azote comme sites accepteur de protons de la PCZ dans les conformères du complexe eau-PCZ. En considérant les distances intermoléculaires de liaison $H-N_2-H_{18}(\sigma^*) \dots O_{39}(LP)$ et $N_2-H_{18}(\sigma^*) \dots O_{42}(LP)$ dans les complexes W_2 -PCZ et W_3 -PCZ qui sont 2,032Å et 2,029Å respectivement, l'atome N_2 est le meilleur accepteur de proton que l'atome N_3 . De même, les énergies d'interaction NBO de liaisons $H-N_2-H_{18}(\sigma^*) \dots O_{39}(LP)$ et $N_2-H_{18}(\sigma^*) \dots O_{42}(LP)$ dans les complexes W_2 -PCZ et W_3 -PCZ respectivement, indiquent que l'atome N_2 est fortement l'accepteur de proton faible que l'atome N_4 . Brièvement, les énergies d'interaction NBO énumérées dans l'annexe2 révèlent que l'atome N_3 est le meilleur donneur NBO.

En considérant en plus que la quantité de transfert de charge dans la liaison $H \dots N$ soit généralement beaucoup plus grande que celle dans la liaison hydrogène $H \dots O$ pour force comparable des liaisons H , N_2 est le meilleur donneur NBO dans la molécule PCZ.

IV. 3. Les paramètres géométriques des conformères EAU- PROCARBAZINE :

En vue de comparer nos données et les coordonnées internes antérieures de la PCZ optimisée, les principaux paramètres géométriques de la PCZ isolée ainsi que des conformères eau-PCZ repris dans le tableau 6 ont été calculés par la méthode B3LYP-D3BJ/6-31+G(d,p). Il appert que nos coordonnées internes de la PCZ optimisée.

Par ailleurs, les perturbations de longueurs de liaison et angles de liaisons des molécules PCZ et eau comprise dans divers conformères eau-PCZ les plus sensibles à la formation des liaisons hydrogène sont résumées dans le tableau 6.

Comme on peut le voir sur la figure 8, l'eau dans le complexe W_1 -PCZ est doublement liée à la molécule de PCZ dans une structure cyclique. La liaison hydrogène $O_{22}-H_{21}(\sigma^*) \dots O_{17}(LP)$ est prouvée par un étirement des liaisons $C_8=O_1$ et $O_{36}-H_{38}$ respectivement de 1.233 et 0.981 Å. L'interaction $N_4(LP) \dots H_{37}-O_{36}(\sigma^*)$ conduit à une élongation de la liaison N_4-H_{16} de 1.466 Å. La liaison O-H de la molécule d'eau est également étirée de 0,010 Å. La distance intermoléculaire $H_{21} \dots O_{17}$ de 1,875 Å apparaît la plus courte et par conséquent cette liaison H semble être la plus forte de cette série des conformères, et l'atome O_{17} comme le meilleur site accepteur de proton de la PCZ.

Nous référant en outre aux perturbations des longueurs de liaison $r(C_8=O_1)$, $r(N_4-H_{16})$ et $r(O_{36}-H_{38})$ données dans le tableau 6 qui sont du reste plus importantes que dans les autres clusters, on peut oser confirmer que le conformère W_1 -PCZ est le plus stable des conformères eau-PCZ étudiés.

Dans le complexe W_2 -PCZ₂, l'eau est doublement liée à la PCZ par deux liaisons H. Ces liaisons hydrogène allongent les liaisons N_2-H_{18} , C_9-N_3 et N_4-N_3 respectivement de 1.020 Å ; 1.463 Å et 1.428 Å. La liaison O-H de la molécule d'eau est aussi étirée de 0.981 Å. La perturbation sensible de la liaison N_4-H_{32} suggère une interaction considérable entre l'eau et la PCZ dans W_2 -PCZ. En plus, la distance intermoléculaire $H_{37} \dots N_4$ estimée près de 1.931 Å n'est pas si longue pour considérer ce pont hydrogène comme faible.

Dans le complexe W_3 -PCZ, la présence de la liaison hydrogène $N_2-H_{18}(\sigma^*) \dots O_{42}(LP)$ est soutenue par une élongation du carbonyle $C_8=O_1$ de 1.246 Å. La présence de la liaison hydrogène $O_{42}-H_{43}(\sigma^*) \dots O_1(LP)$ dans ce complexe conduit à une élongation quoique faible des liaisons C_8-N_2 et N_3-N_4 respectivement de 1.356 Å et 1.428 Å. Les ponts $H_{38} \dots N_4$ et $H_{41} \dots O_{36}$ estimés respectivement 1,839 Å et 1,807 Å sont réellement longs et témoignent une anti coopérativité.

Dans le complexe W₄-PCZ, la présence du pont H₄₀...O₁ provoque une élongation des liaisons C₈=O₁ et N₂-H₁₈ respectivement de 1.250 Å et 1.024 Å.

La présence de la liaison hydrogène N₄(LP)...H₃₇-O₃₆(σ*) quoique non conventionnelle est prouvée par un allongement de la liaison N₄-H₁₆ de 1.469Å. La distance intermoléculaire H₃₇...N₄ de 1,908 Å étant légèrement plus courte que celle du W₂-PCZ (1,931Å), suggère que ce pont H est plus solide dans W₄-PCZ que dans W₂-PCZ.

Tableau. 6: Paramètres géométriques des monomères eau et procarbazine, ainsi que des conformères eau-procarbazine calculés par la méthode B3LYP-D3BJ/6-31+G(d,p).

| | PCZ | Eau | W1-PCZ | W2-PCZ | W3-PCZ | W4-PCZ |
|----------|-------|-----|--------|--------|--------|--------|
| r(1-8) | 1.233 | | 1.233 | 1.247 | 1.246 | 1.250 |
| r(2-5) | 1.486 | | 1.483 | 1.481 | 1.479 | 1.479 |
| r(2-8) | 1.378 | | 1.371 | 1.356 | 1.358 | 1.347 |
| r(2-18) | 1.014 | | 1.013 | 1.020 | 1.020 | 1.024 |
| r(3-4) | 1.425 | | 1.428 | 1.428 | 1.433 | 1.432 |
| r(3-9) | 1.464 | | 1.464 | 1.463 | 1.468 | 1.459 |
| r(3-31) | 1.022 | | 1.021 | 1.021 | 1.021 | 1.021 |
| r(4-16) | 1.461 | | 1.466 | 1.466 | 1.471 | 1.469 |
| r(4-32) | 1.015 | | 1.016 | 1.016 | 1.016 | 1.016 |
| r(5-10) | 1.536 | | 1.532 | 1.531 | 1.532 | 1.531 |
| r(5-11) | 1.535 | | 1.534 | 1.534 | 1.534 | 1.534 |
| r(5-17) | 1.096 | | 1.097 | 1.096 | 1.096 | 1.096 |
| r(6-9) | 1.518 | | 1.514 | 1.515 | 1.515 | 1.516 |
| r(6-12) | 1.401 | | 1.401 | 1.401 | 1.401 | 1.401 |
| r(6-13) | 1.400 | | 1.399 | 1.399 | 1.400 | 1.398 |
| r(7-8) | 1.502 | | 1.498 | 1.496 | 1.495 | 1.498 |
| r(7-14) | 1.401 | | 1.400 | 1.400 | 1.400 | 1.400 |
| r(7-15) | 1.402 | | 1.399 | 1.399 | 1.399 | 1.399 |
| r(9-19) | 1.102 | | 1.102 | 1.102 | 1.098 | 1.103 |
| r(9-20) | 1.099 | | 1.098 | 1.098 | 1.098 | 1.098 |
| r(10-21) | 1.095 | | 1.094 | 1.094 | 1.094 | 1.094 |
| r(10-22) | 1.093 | | 1.090 | 1.090 | 1.091 | 1.090 |
| r(10-23) | 1.095 | | 1.094 | 1.094 | 1.094 | 1.094 |
| r(11-24) | 1.096 | | 1.095 | 1.095 | 1.095 | 1.095 |
| r(11-25) | 1.094 | | 1.094 | 1.094 | 1.094 | 1.094 |
| r(11-26) | 1.093 | | 1.093 | 1.093 | 1.093 | 1.093 |
| r(12-14) | 1.395 | | 1.394 | 1.394 | 1.394 | 1.394 |
| r(12-27) | 1.088 | | 1.087 | 1.087 | 1.086 | 1.087 |
| r(13-15) | 1.396 | | 1.394 | 1.394 | 1.395 | 1.394 |
| r(13-28) | 1.085 | | 1.085 | 1.085 | 1.085 | 1.085 |
| r(14-29) | 1.086 | | 1.085 | 1.085 | 1.085 | 1.085 |
| r(15-30) | 1.085 | | 1.084 | 1.084 | 1.084 | 1.084 |
| r(16-33) | 1.095 | | 1.093 | 1.093 | 1.094 | 1.094 |
| r(16-34) | 1.095 | | 1.093 | 1.093 | 1.093 | 1.094 |
| r(16-35) | 1.106 | | 1.102 | 1.102 | 1.102 | 1.100 |
| r(36-38) | | | 0.981 | 0.981 | 0.966 | 0.983 |

| | | | | | | |
|----------|--|--|-------|-------|-------|-------|
| r(39-40) | | | 0.965 | 0.965 | 0.992 | 0.965 |
| r(39-41) | | | | 0.985 | 0.964 | 0.993 |
| r(42-43) | | | | 0.964 | 0.984 | 0.964 |
| r(42-44) | | | | | 0.985 | 0.966 |
| r(45-46) | | | | | 0.964 | 0.966 |
| r(45-47) | | | | | | 0.964 |
| r(36-38) | | | | | | 0.988 |

CONCLUSION

CONCLUSION

Des calculs théoriques ont été effectués en utilisant les méthodologies DFT/B3LYP/6-31+G(d,p), M06-2X/6-31+G(d,p), B3LYP-D3BJ/6-31+G(d,p) et B3LYP-D3/6-31+G(d,p) dans le but de prédire les sites favorables de la molécule de PROCARBAZINE, une base hétérocyclique polyfonctionnelle, envers les attaques possibles de la molécule d'eau.

Les énergies d'interaction par liaison H (ΔE_c), les données du potentiel électrostatique moléculaire (MEP), l'analyse des orbitales naturelles de liaisons (NBO), les perturbations de longueurs des liaisons (r) des molécules de procarbazine et d'eau ainsi que les torsions d'angle de liaisons $\Delta\theta$ (H_2O) apportées par la complexation eau-procarbazine et les distances intermoléculaires R [$OH\dots(O,N)$] tous calculés sont en accord pour pointer le carbonyle $C_8=O_1$ comme site préférentiel accepteur de proton.

L'eau est doublement liée à la procarbazine par la liaison hydrogène $O_{36}-H_{37}(\sigma^1)\dots N_4(LP)$ dans une structure cyclique formant le complexe W_1-PCZ . Ce cluster ayant la plus faible énergie de complexation ΔE_c (-0.075KJ.mol^{-1}), la plus faible distance intermoléculaire $H_{37}\dots N_4(1,932\text{\AA})$, et les importantes perturbations de longueurs de liaisons $r(C_8=O_1)$, $r(N_4-H_{32})$ et $r(O-H)$, est considéré le plus stable des clusters étudiés.

En outre, malgré une région de densité électronique délocalisée et continue entre l'atome O_1 et l'atome N_2 observée dans la carte de MEP, le site O_1 ayant un lobe négatif plus prononcé peut être considéré comme le plus apte à interagir avec un électrophile dur que d'autres sites.

En dépit de la charge négative NBO ($-0,672$) de l'atome N_2 , la plus élevée dans la molécule de PCZ, sa paire d'électrons est dans une orbitale p, cette paire d'électrons est délocalisée dans le nuage π et par conséquent l'atome N_{18} ne devrait pas normalement être assez actif pour accepter un proton et former des liaisons hydrogène solides. Cela expliquerait pourquoi le complexe W_4-PCZ a la plus grande énergie de complexation ΔE_c ($-229.42\text{KJ.mol}^{-1}$) et est le plus mou des conformères étudiés.

Dans le cas du carbonyle $C_8=O_1$, l'atome O_1 a une paire d'électron (LP1) dans l'orbitale sp^2 cette paire LP1 qui n'est pas délocalisée dans le nuage π , est contenue dans un petit volume de l'espace avec une densité élevée de charge négative plus active former de fortes liaison hydrogène.

Les énergies d'interaction NBO E (2) confirment que l'atome N₃ est le meilleur donneur d'électrons de la molécule de PCZ.

Il convient en outre de relever que tous les conformères étudiés ont une structure cyclique à l'exception du conformère W₁-PCZ qui du reste est le plus instable.

REFERENCES

REFERENCES

- [1] E.S. Newlands, M.F. Stevens, S.R. Wedge, R.T. Wheelhouse, C. Brock, Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trial, *cancer Treat. Rev.* 23 (1997) 35-61.
- [2] M.J.M. Darkes, G.L. Plosker and B. Jarvis, Temozolomide. A review of its use in the... treatment of malignant gliomas, malignant molemoma and other advanced cancers, *Am.J.Cancer* 1 (2002) 55-80.
- [3] S.M. Hassani¹, S. Bagheri and H. Ghahremani, A theoretical study on the physicochemical and geometrical properties of the five anti-cancer drug using density functional theory for understanding their biological and anti-cancer activities, *Annals of Biological Research*, 3 (2012) 2393-2398.
- [4] K.M. Hvizdos, K.L Goa, Temozolomide, *CNS Drug* 12 (1999) 237-243.
- [5] B.J. Denny, R.T. Wheelhouse, M.F. Stevens et al., NMR and molecular modeling investigation of the mechanism of activation of the antitumor drug temozolomide and its interaction with DNA, *Biochemistry* 33 (1994) 9045-51.
- [6] M.F. Stevens, J.A. Hickman, S.P. Langdon, D. Chubb, L. Vickers, R. Stone, G. Baig, C. Goddard, N.W. Gibson, J.A. Slack et al., antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbomoyl-3-methyl-imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine, *cance Res.* 47 (1987) 5846-52.
- [7] F.V. Jacinto, M. Esteller, MGMThypermethylation: a prognostic foe, a predictive friend, *DNA Repair* 6 (2007) 1155-60.
- [8] M.R. Gilbert, New treatments for malignant gliomas: careful evaluation and cautious optimism required, *Ann. Intern. Med.* 144 (2006) 371-3.
- [9] J. Jakubowicz-Gil, E. Langner, D. Badwiul, I. Wertel, Silencing of Hsp27 and Hsp72 in glioma cells as a tool for programmed cell death induction upon temazolomide and quercetin treatment, toxicology and applied Pharmacology, in Press, corrected Proof, Available on line 12 October 2013.
- [10] T. Steiner, , *Angew. Chem. Int. Ed.* 41 : 48-76.2002.
- [11]. M.J. Huang, J.D. Watts, N. Bodor, *Int. J. Quantum Chem.* 64 .1997. 711.

- [12] R. G. Parr and W. Yang, *Density-functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, Oxford, 1989.
- [13] R. G. Parr and R. G. Pearson, "Absolute hardness: comparison parameter to absolute electronegativity," *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 105, pp. 7512-7516, 1983.
- [14] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras, "Quantitative characterization of the local electrophilicity of organic molecules. Understanding the regioselectivity on Diels–Alder reactions," *Journal of Physical Chemistry*, vol. 106, pp. 6871–6875, 2002.
- [15] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras, "Quantitative Characterization of the Global Electrophilicity Power of Common Diene/Dienophile Pairs in Diels-Alder Reactions," *Tetrahedron*, vol. 58, pp. 4417-4423, 2002.
- [16]. Y.B. Jiang, X. Z. Huang, G.Z. Chen. *Acta Physico – Chimica (Chinese J.)* . 1991, 3,289.
- [17]. M. L. Bender and M. Komiyama, in *Cyclodextrins Chemistry*. Springer – Verlag, Berlin , 1978.
- [18] .Frömming, K. H., and J. Szejtli. 1994. *Cyclodextrins in pharmacy*. Kluwer Academic, Dordrecht.
- [19]. F. Giordano, C. Novak, J. R. Moyano. *Thermochimica Acta*. 2001, 380, 123- 151.
- [20] .Szejtli, J. 2004. Past, present and future of cyclodextrin research. *Pure Appl Chem*76:1825-1845.
- [21].R.Gelb, L.schwartz, J.Bradshaw, D.Laufer. *Bioorg.Chem*.1980, 9,299.
- [22].A.Yudiarto et al. *Separation and Purification Technology*. 2000, 19, 103 -112
- [23] .R.Gelb, L.schwartz, J.Bradshaw, D.Laufer. *Bioorg.Chem*.1982, 11, 274.
- [24] .Loftsson, T., and D. Duchene. 2007. *Cyclodextrins and their pharmaceutical applications*. *Int J Pharm* 329:1-11.
- [25] .A.Coleman, I.Nicoliss, N.Dalbiez .*J.Inclusion. Phenom Mol Chem*.1992, 13, 139.
- [26] .M.Jozwiakowski, A. Connors.*Carbohydr.Res*.1985, 143,51.
- [27] S. Scheiner. Oxford University Press, Oxford. 1997.
- [28] T. Steiner, ,*Angew. Chem. Int. Ed.* 41 : 48–76.2002.
- [29] L. Pauling, *the Nature of the chemical Bond* Cornell University Press, Ithaca, New York. 1960.

- [30] G. R. Desiraju and T. Steiner. Oxford University Press, Oxford. 1999.
- [31] L. Pauling, R. B. Corey, and H. R. Branson, , Proc. Natl. Acad. Sci. USA 37: 205–211 .1951.
- [32] R. Bonaccorsi, E. Scorocco, J. Tomasi, Molecular SCF Calculations for the Ground State of some Three-Membered Ring Molecules: $(\text{CH}_2)_3$, $(\text{CH}_2)_2\text{NH}$, $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2^+$, $(\text{CH}_2)_2\text{O}$, $(\text{CH}_2)_2\text{S}$, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$, and N_2CH_2 , J. Chem. Phys. 52 (1970) 5270-5284.
- [33] (a) R. Dennington, T. Keith, J. Millan, GaussView, version 5, Semichem. Inc.: Shawnee Mission, KS (2009).
- (b) 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 et al., Gaussian 09, revision A.02, Gaussian, Inc.: Wallingford CT (2009).
- [34] L.A. Burnus, A. Vazquez-Mayagoitia, B.G. Sumpter, and C.D. Sherrill, Density-functional approaches to noncovalent interaction: A comparison of dispersion corrections (DFT-D), exchange-hole dipole moment (XDM) theory, and specialized functional, J. Chem. Phys. 134 (2011) 084107-25.
- [35] L. Goerik, S. Grimme, A through benchmark of density functional methods for general main group thermochemistry, kinetics, and noncovalent interactions, Phys.Chem.Chem.Phys. 13 (2011) 6670-6688.
- [36] O. E. Kasende, J.T. Muya, L. Broeckaert, G. Maes, P. Geerlings, Theoretical study of the Regioselectivity of the interaction of-3-Methyl-4-pyrimidone and 1-Methyl-2-pyrimidone with Lewis Acides, J. Phys. Chem.A 116 (2012) 8008-8014.
- [37] M. Monasterios, M. Avendano, W. Infante, J. Charris, Relation between molecular electrostatic potential, several electronic properties and antibacterial activity of some synthetic furane derivatives, J. Mol.Struct. 798 (2006) 102-108.
- [38] R.J. Xavier, P. Dinesh, Spectroscopic (FTIR, FT-Raman, ^{13}C and ^1H NMR) investigation, molecular electrostatic potential, polarizability and first-order hyperpolarizability, FMO and NBO analysis of 7-methyl-2-imidazolethiol, spectrochimica acta A 118 (2014) 999-1011.
- [39] T.A. Ford, Binary Molecules complexes and the Nature of Molecular association, S. Afr. J. Chem. 60 (2007) 76-84.

[40] T.A. Ford, The binary boron trifluoride-hydroxylamine molecular complex: N-bound or O-bound? S. Afr. J. Chem. 61 (2008) 74-81.

[41] T.A. Ford, The vibrational spectra of the boron halides, Inc. J. Quantum Chem. 122 (2012) 478-488.

[42] M. Muzomwe, G. Maes, O.E. Kasende, Theoretical DFT(B3LYP)/6-31+G(d) study on the prediction of the preferred interaction site of 3-methyl-4-pyrimidone with different proton donors. Natural sciences, 4 (2012) 286-298.