

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE**

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE DE 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 II



Spécialité : Chimie Physique

Présenté par Brahmia Hana

Investigation Théorique des Interactions Non Covalentes Dans Les Systèmes Moléculaires à Base de l'EMODINE

Sous la direction du **Pr. Madi Fatiha**

Juin 2024

Résumé

Dans ce travail, le complexe de transfert de charge formé entre l'emodine et la proflavine a été étudié théoriquement via la méthode B3LYP/6-311G++(d,p) dans le vide et dans l'eau en utilisant le modèle de solvation IEFPCEM.

Les énergies de complexation, et les paramètres thermodynamiques ΔH° , ΔS° et ΔG° ont été calculés et analysés. La structure du complexe de plus basse énergie montre que les groupements fonctionnels des deux molécules emodine et proflavine sont placés l'un face à l'autre pour faciliter l'établissement d'un grand nombre de liaisons physiques. L'écart énergétique (HOMO-LUMO) et les valeurs des descripteurs globaux de réactivité ont été évaluées.

. Les analyses des résultats obtenus par NBO , NCI ont montré que le complexe de transfert de charge est stabilisé par des interactions non covalentes de types liaisons hydrogène et les interactions de Van der Waals. Aussi les transitions électroniques obtenues par l'analyse spectroscopique UV-VIS ont confirmé le transfert de charge entre les deux molécules. Enfin, les déplacements chimiques RMN ^1H ont été calculés avec la méthode des orbitales atomiques de jauge (GIAO).

Liste des figures

<i>figure</i>	<i>intitulé</i>	<i>Numéro de page</i>
<i>Chapitre I</i> <i>Les complexes de transfert de charge</i>		
I.1	Illustration des phénomènes de transfert d'énergie, transfert de charge et translocation d'électron, également appelé transfert d'électron.	5
I.2	Représentation d'un transfert de charge selon la théorie des OM.	8
I.3.	Mécanisme de transfert donneur-accepteur	11
<i>Chapitre II</i> <i>Proflavine et emodine</i>		
II.1	Structure de l'émodyne	21
II.2	structure de la proflavine	23
<i>Chapitre III</i> <i>Résultats et Discussion</i>		
III.1	les différents conformères proposés du complexe de transfert de charge	28
III.2	Structures des six complexes de transfert de charges optimisées par la méthode B3LYP/6-31G++(d,p)	32
III.3	Structure du complexe de plus basse énergie (CT4)	33
III.4	Illustration des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO des différentes espèces dans le vide	34
III.5	Illustration des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO des différentes	34
III.6	Spectres Infra-Rouge de l'émodyne, proflavine et le complexe de transfert de charge CT4	37
III.7	Spectres d'absorption de l'émodyne, proflavine et le complexe de transfert de charge CT4	40
III.8	Illustration des différentes zones riches et pauvres en électrons dans l'émodyne, proflavine et le complexe de transfert de charge CT4	44
III.9	Illustration des interactions intermoléculaires non covalentes (NCI)	45

<i>tableau</i>	<i>intitulé</i>	<i>Numéro de page</i>
Chapitre II Proflavine et emodine		
II.1	propriétés physico-chimique de l'emodine	21
II.2	Propriétés physico-chimique de la proflavine	23
Chapitre III Résultats et Discussion		
III.1	énergies des différentes espèces étudiées dans le vide et dans l'eau ainsi que leurs moments dipolaires obtenus par la méthode B3LYP/6-311G++(d,p)	29
III.2	Les potentiels chimiques, la dureté et le caractère électrophile des différentes espèces (B3LYP/6-311G++(d,p) en eV.	31
III.3	paramètres thermodynamiques calculés par la méthode B3LYP/6-311G++(d,p).	35
III.4	fréquences de vibration des différentes espèces obtenues par la méthode B3LYP/6-311G++(d,p) dans l'eau en cm ⁻¹ .	38
III.5	Les valeurs de déplacement chimique en (ppm) par la méthode GIAO au niveau théorique B3LYP/6-311G++(d,p)	40
III.6	analyse NBO du complexe de transfert de charge CT4 dans le vide	42
III.7	analyse NBO du complexe de transfert de charge CT4 dans l'eau	43

Sommaire

Introduction générale	01
Chapitre I Les complexes de transfert de charges	
I.1.Introduction	04
I. 2. Définition des complexes de transfert de charge (CTC)	04
I.3. Liaison et énergie de formation de liaison dans les complexes de TC	05
I.4. Développement historique de la théorie de transfert de charge	06
1.5. La théorie de Mulliken (théorie donneur - accepteur)	07
I.6. Classification des différents complexes	10
I.7. Donneurs	10
I.7. Accepteurs	10
I.9. Transitions de transfert de charge	11
I.10.Thermodynamique de la complexation	11
I.11. Applications des complexes moléculaires	12
I. 12. Techniques de détection des complexes moléculaires	13
I. 13.1. Spectroscopie UV-VIS	13
II. 13.2. Résonance Magnétique Nucléaire	13
I. 13.3. Spectroscopie Infrarouge (IR)	13
I. 13.4. Spectroscopie Raman	14
I. 13.5. Analyse calorimétrique différentielle (DSC)	14
I. 13.6. Rayons X	14
I. 13.7. Analyse thermogravimétrique (ATG)	15
I. 13.8. Spectrométrie de masse	15
I.14.Les interactions intermoléculaires non covalentes	15
I.14.2.Liaisons hydrogène	16

I.14.3.Effet hydrophobe	17
I.14.4.Interactions de transfert de charge	17
Chapitre II Proflavine et emodine	
II.1.L'emodine	20
II.2.Structure	20
II.3. Pharmacologie	21
II.3.1. Activité anticancéreuse	21
I.4.La proflavine	23
Chapitre III Résultats et Discussion	
III.1.Méthodologie de calcul	27
III.2.Résultats et discussions	29
III.2.1.Analyse des composantes énergétiques	29
III.2.2.Calcul des descripteurs de réactivité globaux	30
III.2.3.Analyse des paramètres thermodynamiques	34
III.2.4.Analyse des spectres de vibration (spectroscopie FT-IR)	35
III.2.5.Analyse des spectres d'absorption	38
III.2.6.L'analyse RMN ¹ H	40
III.2.7.Analyse par les orbitales NBO	41
III.2.8.Carte de potentiel électronique (MEP)	44
III.2.9.Analyse des interactions non covalentes (NCI-RDG)	44
Conclusion Générale	47

Introduction Générale

Introduction générale

L'étude des édifices moléculaires faiblement liés est d'un intérêt fondamental dans de nombreux domaines de la chimie et de la physique, en particulier tout ce qui relève de la biologie, de la chimie atmosphérique et l'astrophysique. Plusieurs études ont été orientées vers les complexes faiblement liés afin d'apporter des réponses sur la structure des différents conformères et sur le rôle de différentes liaisons non covalentes et la nature des forces qui tiennent les complexes faiblement liés.

Les complexes de transfert de charges rencontrés dans les systèmes biologiques sont nombreux. Par exemple, les vitamines, qui occupent une position centrale dans le bon fonctionnement des processus vivants, sont capables de former des complexes de transfert de charge. L'albumine sérique interagissant avec le *β*-carotène produit un tel complexe, tout comme les thiamines avec le tryptophane et d'autres indoles. L'acide ascorbique agit en tant que donneur en présence de nicotinamide, etc. Les purines et les pyrimidines ont été largement étudiées en tant que complexes d'actinomycine, non seulement parce qu'elles forment un groupe de molécules fondamentales pour la vie, mais parce qu'elles contiennent des groupes donneurs et accepteurs d'électrons facilement reconnaissables. Il a été démontré que des mutagènes tels que l'acridine et la proflavine forment des complexes de transfert de charge avec l'ADN [1-4].

Les complexes de transfert de charge ont été impliqués dans des processus biologiques et ont été observés dans des études sur la douleur, l'épilepsie, la cicatrisation osseuse, les événements métachromatiques, le cancer, les déficits des phénomènes neuronaux et l'arythmie cardiaque, mais cette liste n'est qu'indicative de leur incidence généralisée.

La liaison par transfert de charge est une liaison relativement faible avec une énergie dans la plage de la liaison hydrogène. Classiquement, les forces non covalentes peuvent être classées en différentes catégories, telles que les forces électrostatiques, les forces de van der Waals et les effets hydrophobes [5,6]. En particulier, la liaison hydrogène (liaison H), l'un des types les plus fondamentaux d'interactions intermoléculaires, attire depuis longtemps une attention considérable en raison de son architecture moléculaire et de ses applications pratiques en chimie, biologie et science des matériaux [7-9]. Les énergies d'interaction de la liaison

hydrogène varient entre 1 et 2 kJ / mol (très faible) et 161,5 kJ / mol (très forte) [10, 11]. Les interactions entre les liaisons hydrogène, sont aussi principalement électrostatiques, avec une certaine contribution du transfert de charge et de polarisation dans la nature [12-14]. La liaison hydrogène est plus forte qu'une interaction de force de Van der Waals; elle produit des distances interatomiques plus courtes que la somme du rayon de Van der Waals et elle implique généralement un nombre limité de partenaires d'interaction, ce qui peut être interprété comme une sorte de valence.

Dans le cadre de cette thématique nous nous sommes proposés de mener une étude par modélisation moléculaire d'un des plus importants complexes de transfert de charge formé entre la proflavine et l'émodyne, ceci afin de mieux cerner le processus de transfert de charge et de savoir également dans quelle mesure les résultats de la modélisation moléculaire moyennant les méthodes (TD-DFT, NBO, MEP et NCI-RDG) peuvent quantifier et interpréter les interactions intermoléculaires non covalentes entre la proflavine et l'émodyne.

Ce travail est divisé en deux parties :

- Partie bibliographique divisé en deux chapitres, le premier comporte des généralités sur les complexes de transfert de charge, leur base théorique, la nature des principaux accepteurs et donneurs utilisés et les diverses applications des complexes de transfert de charge ainsi que les interactions non covalentes. Tandis que le deuxième chapitre est réservé à la description des deux molécules proflavine et l'émodyne qui constituent le complexe de transfert de charge à étudier.
- Partie résultats et discussion comporte un seul chapitre est réservée aux résultats et discussion, il est divisé en trois parties. L'optimisation des structures du complexe de transfert de charge, propriétés spectroscopiques et aussi les interactions non covalentes possibles aux niveaux théoriques B3LYP/6-311G++(d,p)

Enfin, ce mémoire est clôturé par une conclusion générale sur les résultats obtenus.

Références bibliographiques

- [1] F. Gutmann, C. Johnson, H. Keyzer, J. Molnar, Charge Transfer Complexes in Biochemistry Systems, Marcel Dekker Inc. 1992.
- [2]. E. Anslyn. Modern Physical Organic Chemistry. Sausalito, CA: University Science, 2004. ISBN 978-1-891389-31-3.
- [3]. H. Lodish, A. Berk, S. Zipursky, P. Matsudaira. Noncovalent bonds—Molecular Cell Biology (textbook), Baltimore, Darnell, New York: W. H. Freeman; 2000.
- [4]. Noncovalent Bonding in Supramolecular Chemistry / Ed. C.A. Schalley. Wiley-VCH, 2007.
- [5]. A. Karshikoff. Non-covalent interactions in proteins. 1st ed. London, U.K.: Imperial College Pres, 2006.
- [6]. K.E. Riley, J. Vondrásek, P. Hobza. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2007**, 9, 5555–5560.
- [7]. E. Anslyn. Modern Physical Organic Chemistry. Sausalito, CA: University Science, 2004.
- [8]. G.A. Jeffrey, W. Saenger. Hydrogen Bonding in Biological Structures. New York: Springer Verlag, 1994.
- [9]. J.W. Larson, T.B. McMahon. *Inorg. Chem.*, **1984**, 23, 2029–2033.
- [10]. J.W. Larson, T.B. McMahon. *Inorg. Chem.*, **1984**, 23, 2029–2033.
- [11]. J. Emsley. *Chem. Soc. Rev.*, **1980**, 9, 91–124.
- [12]. B. Raghavendra, E. Arunan. *Chem. Phys. Lett.*, **2008**, 467, 37–40.
- [13]. E.R. Johnson, D.J.J. McKay, G.A. DiLabio. *Chem. Phys. Lett.*, **2007**, 435, 201–207.
- [14]. M.K. Ishaat., A. Ahmad. *J. Mol. Struct.*, 2010, 975, 381–388.

Chapitre I
Les Complexes De
Transfert De Charges

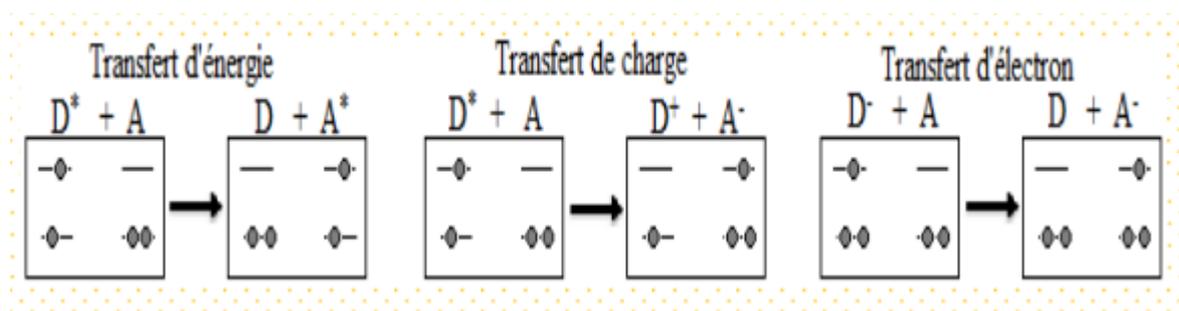
I.1.Introduction

Le concept de transfert de charge a été proposé la première fois en 1950-1952 par Mulliken [01, 02] afin d'interpréter l'existence d'une bande supplémentaire à grandes longueurs d'onde dans le spectre électronique de certains complexes moléculaires. Cette théorie se rapporte au transfert de charge intermoléculaire. Ainsi, Mulliken appelle complexes par transfert de charge intermoléculaire les substances résultant de telles transitions: l'utilisation de ce terme est très large est sans restriction [3, 4]. L'expression transfert de charge possède réellement un sens absolu quand on l'utilise pour représenter une transition électronique qui est accompagnée par une migration de la charge d'une molécule à l'autre. Le terme n'a pas de sens, si l'état fondamental du complexe est par exemple décrit au moyen de la théorie des orbitales moléculaires ; il est cependant utilisé pour le passage d'une charge d'un donneur à un accepteur. La théorie de Mulliken s'applique en premier lieu à l'ensemble des composés qui forment des complexes moléculaires (ou complexes d'addition), bien que le concept de transfert de charge ait été étendu aux produits inorganiques des complexes stables et des chélates. Dans les transitions intermoléculaires, il y a un transfert électronique complet ou partiel d'un composant du complexe à l'autre et la formation de ce composé est habituellement par une nouvelle bande d'absorption caractéristique, appelée spectre de transfert de charge intermoléculaire. La théorie de Mulliken s'applique seulement aux cas où le donneur et l'accepteur sont des molécules neutres aux couches saturées et sont tous les deux dans des états électroniques singulets symétriques. Les forces de transfert de charge ont des propriétés directionnelles, de telle sorte que les complexes sont formés dans les rapports moléculaires simples. 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.

I. 2. Définition des complexes de transfert de charge (CTC)

Un complexe de transfert de charge (CTC) ou complexe électron-donneur-accepteur est une association de deux ou plusieurs molécules, l'une que l'on désigne comme le donneur d'électron D et l'autre comme l'accepteur d'électron A. Le donneur d'électron a un faible potentiel d'ionisation, c'est-à-dire qu'il faut peu d'énergie pour arracher un électron de la molécule. En termes chimiques, il s'agit d'un agent réducteur ou d'un dopant⁻ⁿ. Pour sa part, l'accepteur d'électron est tout le contraire : sa grande affinité

électronique fait en sorte qu'il dégage de l'énergie lorsqu'on lui ajoute un électron qui remplit un état dans la bande LUMO. En termes chimiques, on parle d'un agent oxydant ou d'un dopant-p. Lorsqu'un donneur et un accepteur sont en contact, il en résulte une hétérojonction de type-II, c'est-à-dire que la HOMO et la LUMO du donneur sont toutes deux plus hautes que les orbitales correspondantes dans l'accepteur. Si on néglige les interactions entre électrons, une hétérojonction de type-II déstabilise l'exciton à tout coup, puisque ce dernier a une énergie plus grande que l'énergie des deux charges séparées.



I.1. Illustration des phénomènes de transfert d'énergie, transfert de charge et translocation d'électron, également appelé transfert d'électron.

Lors du transfert de charge, l'exciton sur le donneur se scinde à l'interface et l'électron excité « saute » sur l'accepteur tandis que le trou reste sur le donneur, ce que l'on peut représenter ainsi: $D^* A \rightarrow D^+ A^-$. L'astérisque (*) dénote une excitation, telle qu'un exciton. Les signes + et - représentent des charges, et les lettres D et A désignent respectivement le donneur et l'accepteur d'électron. Le transfert de charge n'est pas la même chose que la translocation d'électron, souvent nommée transfert d'électron, ce qui peut créer des malentendus à cause de sa similarité avec la désignation de « transfert de charge ». La translocation d'électron est le simple transfert d'un électron entre deux molécules: $D^- A \rightarrow D A^-$. Finalement, on rappelle que le transfert d'énergie est le transfert de l'excitation sur le donneur vers l'accepteur: $D^* A \rightarrow D A^*$. Le transfert de charge, la translocation d'électron et le transfert d'énergie sont illustrés à la figure II.1.

I.3. Liaison et énergie de formation de liaison dans les complexes de TC

Les effets de transfert de charge sont proches aux effets d'association. Ils sont dûs à la déformation des nuages électroniques par recouvrement lorsque deux molécules

arrivent en proche contact, si une molécule du couple possède un faible potentiel d'ionisation tandis que l'autre a une forte affinité électronique ; il en résulte la formation d'un CTC entre le donneur d'électrons du couple et l'accepteur.

Le transfert partiel d'électrons du donneur vers l'accepteur modifie les longueurs et les angles de liaisons des couples. L'intensité de l'effet de stabilisation supplémentaire dépend du recouvrement entre les orbitales du donneur et de l'accepteur. 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 séparent les donneurs et les accepteurs dans les complexes d'addition à l'état cristallin sont très grandes devant celles correspondant aux liaisons de covalence [5]. Elles sont aussi beaucoup plus faibles que celles attendues pour des liaisons de van der Waals.

I.4. Développement historique de la théorie de transfert de charge

Le travail expérimental classique qui a mené à la théorie moderne du complexe de transfert de charge est celui de Benesi et de Hildebrand [6,7] qui ont étudié l'effet de divers

solvants sur les spectres d'absorption de l'iode moléculaire. Ils ont constaté qu'un mélange d'hydrocarbures aromatiques (benzène) et d'iode possède des maxima d'absorption ne figurant pas dans les spectres de benzène ou l'iode. Ils ont attribué cette nouvelle bande à la formation d'un produit d'addition entre les deux composés, et ont commencé à examiner la nature de ce nouveau produit appelé complexe, par modification des substituants sur le benzène. Ces modifications spectrales sont le résultat de l'addition d'électrons avec la libération des groupes au benzène. Ils ont conclu que ces complexes sont le résultat d'une interaction acide-base au sens de Lewis. Cette étude expérimentale systématique, fournie par Mulliken [8] a permis de tirer une théorie acceptable de ce phénomène.

Il est noté depuis longtemps que les explications théoriques des complexes sont fondées sur les descriptions de valence. On comprit alors que de nouvelles propriétés d'absorption qu'une nouvelle entité chimique a été présente et la seule façon preuve de la formation de la nouvelle substance chimique serait à travers de la formation d'une liaison. Il n'est donc pas surprenant que les premières théories de Sudborough [9]

fassent la suggestion selon laquelle les complexes sont de nature covalente. L'idée que la formation du complexe a été liée à la formation de liaisons covalentes a persisté pendant trente ans. La structure a été d'abord expliquée en termes de modèle de l'atome de Bohr par Sidgwick [10] qui cherchait à tirer un ensemble de règles de valence générales. Dans la même année le sujet de valence a été abordé dans une réunion de la Société de Faraday, dans un article présenté par Fowler [11], la nature covalente de composés de coordination a été soulignée et il a été suggéré que la complexation est le résultat de la mise en commun ou l'association d'orbitales (à ce moment-là la mécanique quantique était appliquée aux problèmes de structure atomique).

La supposition de la formation de liaison apparaît dans les discussions ultérieures où Fowler [12] soutient que la formation du complexe est impossible dans le cas où un seul électron peut être partagé; et ce, malgré une remarque contradictoire de Bragg [13] qui, sur la base d'études de diffraction des rayons X, a indiqué qu'il existe des forces entre les molécules organiques beaucoup plus faibles que les forces de valence. Il a noté que les distances entre les molécules complexées étaient plus importantes que celles entre les atomes dans les molécules et il a conclu que les forces entre les molécules complexantes étaient plus faibles. Pfeiffer [14] de sa part a indiqué que la complexation est le résultat de la force résiduelle de valence. La théorie de Pfeiffer a été considérée comme inacceptable par Bennett et Willis qui ont estimé que la valence résiduelle ne pourrait pas expliquer la stœchiométrie et de nombreux complexes ni leur stabilité en solution, et ils ont donné comme exemple le complexe entre le benzène et des composés nitrés :

1.5. La théorie de Mulliken (théorie donneur - accepteur)

La théorie de Mulliken explique que le transfert de charge intermoléculaire donne naissance à un nouveau type de complexe appelé complexe de transfert de charge (CTC), ce dernier est le produit des interactions intermoléculaires entre un donneur d'électrons π ou n - (substance comportant des sites donneurs tel que : N, O, S,.....)- et un accepteur d'électrons σ ou bien π .

Le complexe de transfert de charge se forme suite à une transition électronique accompagnée par la migration de la charge de la plus haute orbitale moléculaire remplie (HOMO) du donneur (D) vers la plus basse orbitale moléculaire vacante (LUMO) de l'accepteur (A)[15]

Le transfert d'électron du donneur vers l'accepteur lors de la transition intermoléculaire peut être partiel ou total et le complexe formé se caractérise par une nouvelle bande

d'absorption, appelé spectre de transfert de charge intermoléculaire. Généralement ces complexes ont une couleur intense et absorbe le rayonnement dans la région visible. La théorie de Mulliken est applicable seulement sur les donneurs et accepteurs qui sont des molécules neutres ayant des couches saturées.

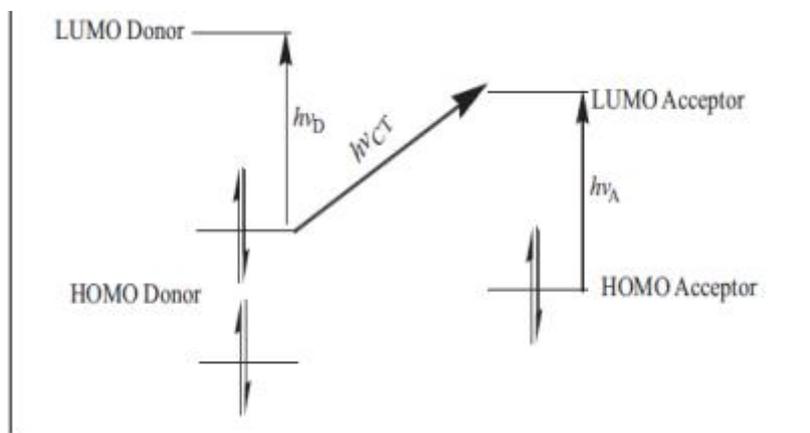


Figure.I.2 : Représentation d'un transfert de charge selon la théorie des OM.

Mulliken a exprimé la théorie de transfert de charge en termes de la mécanique quantique selon cette théorie, l'interaction d'un état fondamental non lié Ψ_0 (DA) et d'un état excité polarisé Ψ_1 (D+A-) conduirait à :

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

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

Un état excité de transfert de charge

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

λ et μ : sont généralement négligeables devant l'unité. Il considère que la bande de transfert de charge du complexe est associée à la transition électronique $\Psi_0' \Psi_1'$

Ce calcul peut être généralisé en incluant un troisième terme correspondant à la structure (D+A-) dont la fonction d'onde est : Ψ_2

Dans le cas d'un donneur faible et d'un accepteur faible on introduit d'autres constantes et la fonction d'onde Ψ_N (DA) s'écrit :

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

Ψ_0 : fonction d'onde non liante.

Ψ_0 : fonction d'onde non liante.

Ψ_1 : fonction qui se rapporte à la liaison semi polaire lors de transfert d'électron de D à A.

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

a, b, c sont des constantes telle que :

- $c \ll b$
- b^2 / a^2 est très petite

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

$$(W_0 - E)(W_1 - ES) = (H_{01} - ES) \quad \dots(I.4)$$

W_0 : énergie associée à la structure (DA).

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

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

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

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-)

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

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

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

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

$$V = [P_i(D) - E(A) - \Delta] \quad \dots(I.5)$$

P_i : Potentiel d'ionisation du donneur. Δ : différence entre les énergies de liaison des composés dans les états fondamentaux et excités, ce terme doit se varier avec la nature des constituants du complexe. Les donneurs d'électrons dont le P_i 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 élevés. L'énergie de transition de transfert de charge est donnée par la relation de mécanique quantique ci-après :

$$E = h\nu = hc / \lambda = Cst \quad \dots(I.6)$$

$$\lambda = \frac{W_E - W_N}{E} \quad \dots(I.7)$$

$$E \equiv W_N - W_0 - (H_{01} - W_0 S)^2 / \lambda = (W_1 - W_0) \quad \dots(I.8)$$

$$E \equiv W_N \approx W_0 \quad \dots(I.9)$$

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

$$W_N \equiv W_1 + (H_{01} - W_1 S)^2 / (W_1 - W_0) \quad \dots(I.10)$$

$$W_E \equiv W_1 \quad \dots(I.11)$$

WE: énergie de l'état excité du complexe.

I.6. Classification des différents complexes

La notion de complexe à transfert de charge regroupe un grand nombre de types de complexes, les donneurs et les accepteurs d'électrons pouvant être constitués soit de molécules (Benzène-Iode), d'atomes (Na-Br) ou d'ions ($C_2H_4-Ag^-$). Mulliken a tout d'abord prédéfini une classification des donneurs et des accepteurs.

I.7. Donneurs Les donneurs sont ainsi divisés en fonction de leur structure électronique, c'est-à-dire ceux possédant un doublet libre (n), des électrons appariés (π et σ) ou des électrons célibataires (radicaux libres R)

Les donneurs (n) tels que les amines, les cétones, les alcools forment généralement des complexes très liés contrairement aux donneurs (σ), tels que les hydrocarbures aliphatiques qui libèrent un électron de leur orbitale de liaison et forment alors de faibles complexes. Les donneurs (π), tels que les hydrocarbures et surtout les systèmes polycycliques ont tendance à perdre facilement un électron ce qui leur permet de former des complexes stables. Les donneurs (R) forment seulement des complexes avec les accepteurs(Q) car avec les accepteurs à nombre pair d'électrons (v, n ou π), les composés sont de très faible durée de vie ou très instables. Ils donnent alors souvent lieu à des réactions intermédiaires.

I.8. Accepteurs

Les accepteurs ont été classés, de manière analogue, par les composés possédant des orbitales vacantes (v), des électrons appariés (π et σ) ou des électrons (radicaux libres Q). Les accepteurs possédant des orbitales libres (v) regroupent les cations monoatomiques du type (Pd^{2+} , Ag^+ , Cu^{2+}), mais sont exclus les composés du type $B(X)_3$, $Al(X)_3$, qui forment des liaisons tellement fortes qu'il en résulte une liaison covalente. Les accepteurs (σ) regroupent les halogènes ($X=F$, Cl, Br ou I) ou les molécules halogénées du type I_2 , Br_2 , ICl , ICN . Les accepteurs (n) incluent tous les composés aromatiques possédant des substituants très attracteurs d'électrons tels que les cyano-, halo- ou nitro-aromatiques, ainsi que les quinones. De même que pour les donneurs (R), les accepteurs (Q) donnent lieu à des réactions intermédiaires avec les donneurs (n, σ et π). Les accepteurs classiques les plus connus sont : 2,5-Dichloro-3-dicyano p-benzoquinone (DDQ), Tétracyanoéthylène (TCNE), l'iode (I_2), l'acide picrique et le chloroaniline.

I.9. Transitions de transfert de charge

Un composé transparent dans un domaine spectral peut devenir absorbant s'il est mis

en présence d'une espèce avec laquelle il interagit par un mécanisme du type donneur-accepteur (D-A). Ce phénomène est lié au passage d'un électron appartenant à une orbitale liant du donneur (le partenaire nucléophile) vers une orbitale vacante de l'accepteur (l'électrophile), d'un niveau d'énergie proche. La transition est appelée transition de transfert de charge. La position de la bande d'absorption correspondante est en fonction du potentiel d'ionisation du donneur et de l'affinité électronique de l'accepteur ; la valeur de ϵ pour une telle transition est en général très grande (figure I-3

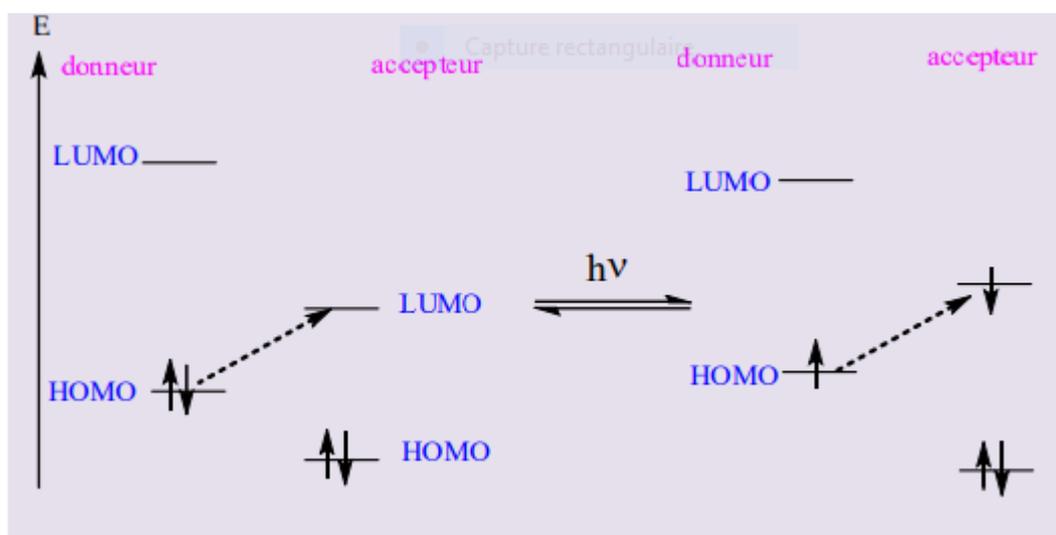


Figure I. 3. Mécanisme de transfert donneur-accepteur

I.10. Thermodynamique de la complexation

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



La constante d'équilibre thermodynamique K est alors définie par

$$K = \frac{[DA]}{[D][A]} \dots(I.13)$$

avec [DA] concentration à l'équilibre du complexe, [A] concentration à l'équilibre de l'accepteur et [D] concentration à l'équilibre du donneur. Ces constantes sont fréquemment mesurées par différentes méthodes: Méthode de Benesi Hildebrand, Méthode de Scott et Méthode de Foster.

I.11. Applications des complexes moléculaires

Application en biologie

La formation des complexes de transfert de charge a été aussi utilisée en biologie, on peut noter également que les bases des acides nucléiques forment des complexes avec le chloranil. Ces complexes peuvent être préparés par dissolution des bases adénine, cytosine, thymine ou guanine dans le diméthylsulfoxyde en présence de chloranil, il se forme ainsi un complexe 1:1, ce mécanisme a été développé à partir de l'hypothèse de Szent-Györgyi [16]. Les propriétés donneur/accepteur d'électrons de quelques hormones ont été étudiées et leur aptitude quant au phénomène de transfert de charge a été précisée par spectrophotométrie et polarographie dans des solvants organiques. Ce qui suggère que la formation de complexe par transfert de charge doit jouer un rôle important dans les actions hormones [17]

Semi conductivité

Le domaine de la semi conductivité est une application importante de la formation des complexes moléculaire. La résistivité des complexes est plus faible que celle de leurs constituants organiques. De plus, les résultats expérimentaux sont en accord avec ceux obtenus à partir des mesures des propriétés semi-conductrices des monocristaux de complexes. Certaines protéines donnent naissance, par formation de complexes moléculaires, à des substances semi-conductrices [18].

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 tâches [19]. L'identification des sulfures d'alkyl-benzyle se fait par formation de complexes moléculaires avec du chlorure mercurique en solution aqueuse ou éthanolique constitue un exemple. Des isomères peuvent être séparés au moyen de complexes moléculaires, on peut obtenir par exemple, les isomères γ et δ de l'hexachlorocyclohexane [20] à l'état pur par réaction du mélange avec l'acide anthranilique, l'isomère γ forme en complexe 1:2 avec cet acide et peut ainsi être isolé de l'isomère δ . Ainsi que la réaction de complexation de transfert de charge est la

méthode la plus pratique pour le dosage de différentes classes de médicaments sous la forme pure. Par exemple, le dosage du zolmitriptan avec le TCNQ permet la détermination spectrophotométrique de leur masse .

I. 12. Techniques de détection des complexes moléculaires

I. 13.1. Spectroscopie UV-VIS

La spectroscopie d'absorption UV-visible est une technique fréquemment utilisée pour la détermination de la constante d'équilibre d'association dans les applications biochimiques. Elle est particulièrement intéressante pour la mise en évidence de la formation des complexes moléculaires pour les composés qui absorbent dans le domaine UV-visible. Souvent, la formation d'un complexe produit des modifications du spectre d'absorption de la molécule libre. Ces modifications se manifestent sous la forme d'un déplacement et/ou d'un élargissement de bande. Ce déplacement peut être attribué au changement d'environnement (effet s'apparentant à un effet de solvant) .

I. 13.2. Résonance Magnétique Nucléaire

La résonance magnétique nucléaire en milieu liquide est une technique utilisée pour l'analyse des structures de nombreuses molécules biochimiques. En ce qui concerne le complexe de transfert de charge, la RMN du proton permet de déterminer la géométrie exacte du complexe de TC.

I. 13.3. Spectroscopie Infrarouge (IR)

L'infrarouge est une technique qui peut être également utilisée pour caractériser les complexes moléculaires. D'après la littérature, pour le complexe d'inclusion, la bande OH caractéristique des cyclodextrines est influencée par la formation du complexe et les bandes de la partie incluse de la molécule invitée sont généralement déplacées ou leur intensité diminuée suite à la modification de l'environnement de l'invité. Pour le complexe de transfert de charge, les bandes d'absorption infrarouge de l'un ou des deux composés peuvent être modifiées, si dans le complexe de TC, les liaisons sont fortes avec des orientations relatives privilégiées, stabilisées par une forme ionique ($D^+ - A^-$). Dans des complexes pour lesquels les liaisons sont faibles, les bandes d'absorption de vibration du spectre infrarouge sont très légèrement perturbée.

I. 13.4. Spectroscopie Raman

En spectrométrie Raman, l'analyse se fait par excitation du matériau. Porté à un niveau énergétique virtuel par une puissante source lumineuse monochromatique de type laser, il réémet ensuite une radiation qui est collectée puis analysée par un détecteur adéquat.

Cette technique fournit des informations de natures différentes. Elle Permet d'identifier des composés chimiques ainsi que le type de liaison d'un composé et sa structure cristalline. Le but de cette approche est de chercher pour une signature particulière du complexe moléculaire et de le comparer à ses composants séparés. Les outils qui peuvent prévoir exactement les spectres et les interpréter en termes de structure moléculaire ou en termes de rapports structure propriété, favoriseraient considérablement l'utilité de cette spectroscopie pour la caractérisation.

I. 13.5. Analyse calorimétrique différentielle (DSC)

L'analyse calorimétrique différentielle est une méthode thermo-analytique qui permet d'étudier les transformations physiques ou chimiques que subissent de nombreux matériaux pendant leur chauffage ou leur refroidissement. La formation des complexes moléculaires peut être vérifiée par cette technique, par l'étude de l'effet thermodynamique résultant de la présence de la molécule libre (invitée ou accepteur).

I. 13.6. Rayons X

L'étude des complexes d'inclusion par diffraction des rayons X est très souvent employée et permet, de plus, d'obtenir des informations sur la structure du complexe formé. Cette caractérisation se base sur les changements des structures cristallines des molécules du processus de complexation et est très utilisée lors de l'étude des complexes de transfert de charges formés à partir de polymères.

I. 13.7. Analyse thermogravimétrique (ATG)

L'analyse thermique (analyse enthalpique différentielle, analyse thermogravimétrique) est aussi utilisée pour la détection et la caractérisation des complexes de transfert de charge . Les principaux effets observés sont souvent un décalage vers les hautes températures des différentes transitions (fusion, transition vitreuse) et une dégradation de la molécule invitée complexée à une température plus élevée que la température de dégradation de la molécule non complexée

I. 13.8. Spectrométrie de masse

Les spectromètres de masse sont très précis, donc très utiles pour l'analyse de mélanges de complexes. Ces dernières années la technique de l'Electron Spray Mass Spectroscopy (ESMS) basée sur l'ionisation douce, semble être le moyen de choix pour la détection des complexes de transfert de charge.

I.14. Les interactions intermoléculaires non covalentes

En plus de l'adaptation stérique entre les deux molécules donneurs et accepteurs pour former un complexe de transfert de charge qui se manifeste par des changements des paramètres structuraux des molécules (longueurs de liaison, angle de flexion, angle dièdre), plusieurs contributions énergétiques ont été mises en évidence pour interpréter les interactions établies entre les différents partenaires (hôte, invité, solvant) qui ensemble confèrent une stabilisation suffisante au complexe. Ces contributions sont essentiellement des liaisons non covalentes, appelé aussi liaisons physiques ou secondaires.

La nature et l'importance relative des différentes interactions responsables de la formation des complexes supramoléculaires font toujours l'objet d'une controverse. Les forces motrices les plus discutées sont les suivantes :

1. Interactions électrostatiques (ion-ion, ion-dipôle, dipôle-dipôle).
2. Interaction de Van der Waals (Dipôle-dipôle induit, dipôle induit- dipôle induit).
3. Interactions hydrophobes.
4. Liaisons hydrogène.
5. Interactions de transfert de charge.

La stabilisation du complexe est le concours de toutes ces forces secondaires dont l'intensité varie selon la nature des entités chimiques engagées ainsi que de leur environnement. Les forces les plus discutées en chimie supramoléculaire sont les suivantes :

I.14.1. Interactions de Vander Waals

Les interactions de Van der Waals sont des forces électromagnétiques résiduelles faibles, s'exerçant entre molécules et des atomes neutres. Elles sont la combinaison de trois forces distinctes qui résultent des effets diverses:

- Forces de Keesom: (effets d'orientation ou d'attraction) établies entre deux dipôles permanents par des forces électrostatiques (deux molécules polaires).
- Forces de Debye (effets d'induction) : dues à l'attraction mutuelle d'un dipôle permanent avec un dipôle qu'il induit sur un groupement moléculaire polarisable voisin.

•Forces de London (effets de dispersion): les forces de dispersion de London existent entre les molécules non polaires et polaires, elles sont très faibles mais leur grand nombre les rend les plus important. Dans le cas des molécules apolaires elles sont créés par des dipôles induits créés par déformation soudaine du nuage électronique suite à un mouvement aléatoire des électrons de la première molécule suivie de l'induction du dipôle de la seconde molécule située à sa proximité. Il en résulte une interaction stabilisante. Dans la chimie des cyclodextrines les forces de Van der Waals désignent soit la combinaison des forces d'induction de Debye et les forces de dispersion de London, soit les forces de dispersion de London uniquement.

I.14.2.Liaisons hydrogène

Les liaisons hydrogène sont des interactions électrostatique de type Dipôle permanent/dipôle induit [21]. L'énergie totale d'une liaison hydrogène est en fait décomposée en plusieurs contributions de nature différente : électrostatique, polarisation, transfert de charge, dispersion, mais dominé par la contribution électrostatique à longue distance. Une liaison hydrogène s'établit entre un atome d'hydrogène portant une fraction d'une charge positive qui polarisera fortement une autre molécule possédant un doublet non liant. Cette interaction va entraîner le rapprochement des atomes considéré d'où l'alignement des deux molécules. L'énergie associée à la liaison hydrogène est supérieur à l'énergie associé aux interactions de Van der Waals. Selon leurs énergies, on distingue trois classes de liaisons hydrogène:

→ Liaisons hydrogène classées faibles avec des énergies inférieur à 15 kJ/mol semblables aux interactions de Van der Waals, caractérisées par des longueurs de liaisons supérieur à 2,2 Å et des angles entre 90° et 150°. Comme exemple typique sont les dimères en phase gazeuse, les acides faibles et des liaisons C—H...O/N et O/N—H [22].

→ Liaisons hydrogène moyennes avec des énergies de 15 à 60 kJ/mol. Caractérisées par des longueurs de liaisons de 1,5 Å à 2,2 Å et des angles de liaisons de 130° à 180°. Sont classés à liaisons hydrogène moyennes : les acides carboxyliques, les alcools, les phénols et les protéines .

→ Liaisons hydrogène fortes avec des énergies de 60 à 160 kJ/mol comparables aux liaisons covalentes, caractérisées par des longueurs de liaisons de 1,2 à 1,5 Å et angles

de liaisons entre 170° - 180° . Comme exemple typique : les dimères acides forts/bases fortes en phase gaz et des complexes avec HF [23].

I.14.3.Effet hydrophobe

L'effet hydrophobe est considéré comme le résultat du regroupement de molécules de solvant polaire (cas de l'eau) qui se trouvent à proximité d'une association de molécules d'un soluté non polaire. Cet effet est primordial dans la complexation des molécules organiques dans l'eau et sont en fait une conjugaison thermodynamique concomitante à savoir de l'enthalpie et l'entropie du système ; d'une part les molécules du solvant ne solvatent pas le complexe et d'autre part la réduction de la surface de contact entre ces molécules hydrophobes et le solvant provoquerait souvent une augmentation de l'entropie du système moléculaire durant l'hydratation.

I.14.4.Interactions de transfert de charge

Elle se manifeste par un transfert de charges partiel de deux molécules adjacente ; ainsi une faible quantité d'électrons (δ^-) circulent de l'une vers l'autre molécule. Un exemple typique de l'interaction de transfert de charge est la formation du dimère de molécules d'eau, un transfert d'environ 0,05 est enregistré.

Références bibliographiques

[01] Liu L, Guo QX., J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem., 2002, 42, 1.

[02] Kois, D., Brinker, U. H., J. Am. Chem. Soc. ,1998, 45, 4314.

[03] Werner, A.Uher, (1902) haupt-und nebervalenzen und die constitution der ammonium verbindungen. liebig's Ann. Chem. 332 : 261-97.

[4] Hantzsch, A., (1910). Uber die isomerie-gleichgewichte des acetessigesters und die sogenannte isomer-rhesis seiner saltz. Berichte 43:3049-76

- [5] Pfeiffer, P., (1914). Zur Kenntnis der sauren Salze der Carbonsäuren. *Berichte* **47**: 1580-95
- [6] Huggins, M.L., (1931). The role of hydrogen bonds in conduction by hydrogen and hydroxyl ions. *J. Am. Chem. Soc.* **53**: 3190-91.
- [7] Pauling, L., (1935). The structure and entropy of ice and of other crystals with some randomness of atomic arrangement. *J. Am. Chem. Soc.* **57**: 2680-84. [12] Bernal, J.D. and H.D. Megaw. (1935). *Proc. Roy. Soc. (London)* **151A**: 384-410.
- [8] Huggins, M.L., (1936). Hydrogen bridges in ice and water. *J. Phys. Chem.* **40**: 723-31.
- [9] Huggins, M.L., (1936). Hydrogen bridges in organic compounds. *J. Org. Chem.* **1**: 405-56.
- [10] H. Benesi, J. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 1948, 3978.
- [11] H. Benesi, J. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 1948, 2703.
- [12] R. S. Mulliken, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 1950, 610.
- [13] J. Sudborough, *J. Chem. Soc.* **79**, 1901, 522.
- [14] N. Sidgwick, *J. Chem. Soc.* **123**, 1923, 725.
- [15] R. Fowler, *Faraday Trans.* **19**, 1923, 459
- [16] R. Fowler, *Faraday Trans.* **19**, 1923, 469.
- [17] F. Bragg, *Faraday Trans.* **19**, 1923, 469.
- [18] P. Pfeiffer, *Organische Molekülverbindung*, Ferdinand Enke, Stuttgart, 1927.
- [19]. H. Suchitzky ; O. Meth-Cohn , *Heterocyclic Chemistry* , the Royal Chemical Society , London, vol.1 (1980)-vol. 5 (1986).
- [20] O. ALI SALEH, Etude par modélisation moléculaire des interactions intermoléculaires dans le système : p-phenylènediamine / acide 3,5-dinitrosalicylique, EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTORAT EN SCIENCES ,2020

[21]Szejtli, J.et al.," The β -cyclodextrin inclusion complex of menadione (vitamin K3), Pharmazie, 37(10), 725–728, (1982).

[22] Mokhtari A. Thèse de doctorat " Approche computationnelle sur l'étude du processus d'inclusion de Thymol avec la β -Cyclodextrine", Université de Guelma (2018).

[23] MerabetN.Thèse de doctorat "Etude des interactions hôte-invité", Université de Guelma (2017).

Chapitre II
Proflavine Et Emodine

II.1.L'émodyne

Est un dérivé anthraquinonique végétal isolé du rhizome de *Rheum palmatum*.

Qui a été largement utilisé comme laxatif dans la médecine traditionnelle chinoise [1,2]. Il s'agit d'un polyphénol important et efficace qui présente un large éventail d'activités biologiques, telles que hépatoprotectrice [3], anti-inflammatoire [4], antidiabétique [5], immunosuppressive [6], anti-ulcérogène [7] et anti-tumorale [8].

De nombreuses études ont rapporté que l'émodyne présentait une activité anti-cancéreuse sur de nombreux types de cancers humains, dont le cancer du poumon [9], le cancer du col de l'utérus [10], le cancer du pancréas [11], la leucémie [12], le cancer du côlon [13] et le cancer du sein [14].

Le mécanisme de l'activité anticancéreuse de l'émodyne comprend les éléments suivants : Induction de l'apoptose, inhibition compétitive de la protéine kinase Ser/Thr, la suppression de la tyrosine kinase, la prévention des métastases, l'arrêt du cycle cellulaire et l'inhibition des processus angiogéniques [15]. Cependant, l'application antitumorale de l'émodyne a été limitée en raison de sa faible solubilité et de son instabilité.

L'émodyne (1,3,8-trihydroxy-6-méthylanthraquinone) est un dérivé naturel de l'anthraquinone et un ingrédient actif d'herbes chinoises, notamment *Rheum palmatum* (Wang et al. 2011), *Polygonum cuspidatum* (Wang et al. 2012a), *Polygonum multiflorum* (Lee et al. 2011), *Aloe vera* (Naqvi et al. 2010) et *Cassia obtusifolia* (Yang et al. 2003). Ces herbes ont été largement utilisées comme médicaments traditionnels dans de nombreux pays, en particulier en Asie de l'Est. Actuellement, un certain nombre de chercheurs se concentrent sur les effets pharmacologiques de ce composé. Des revues précédentes ont résumé les propriétés anticancéreuses et anti-inflammatoires de l'émodyne (Shrimali et al. 2013 ; Wei et al. 2013). Au cours des 3 dernières années, de nombreux rapports ont été publiés sur les effets anti-tumoraux et anti-inflammatoires de l'émodyne. De plus, il a été démontré que l'émodyne possède un large éventail d'effets pharmacologiques, tels que des activités antivirales, antibactériennes, anti-allergiques, anti-ostéoporotiques, antidiabétiques, immunosuppressives, neuroprotectrices et hépatoprotectrices. De plus, la propriété laxative de la métabolite végétale. Il dérive d'une anthrone émodine. C'est un acide conjugué d'une émodine.

II .2. Structure

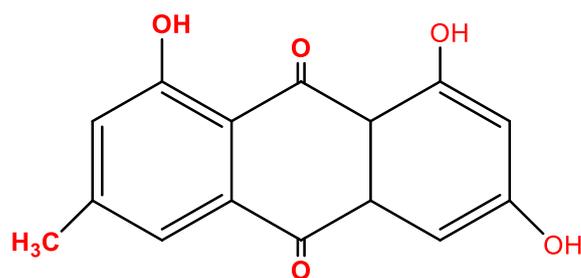


Figure II.1: Structure de l'émodyne

Tableau II.1: propriétés physico-chimique de l'émodyne

	étés
le brute	1005
e moléculaire	40 g/mol
ence	e orange
té	0.06 g/cm ³
de fusion	257 °C (493 to 495 °F ; 529 to 530 K)

II.3. Pharmacologie :

II.3.1. Activité anticancéreuse :

L'émodyne a inhibé de manière significative la croissance cellulaire de quatre lignées cellulaires de cancer de la vessie en modulant les modifications

épigénétiques de manière dépendante de la dose et du temps (Cha et al, 2015). Dans une autre étude, il a été démontré que l'émodyne (IC₅₀ = 3,70 μM) module l'expression des gènes liés à l'apoptose pour induire l'inhibition de la croissance et l'apoptose dans les cellules A549.

L'émodyne pourrait induire une inhibition de la croissance et l'apoptose dans les cellules MCF-7 en modulant l'expression des gènes liés à l'apoptose.

L'émodyne a bloqué efficacement l'activité d'auto- renouvellement des cellules souches du

gliome en supprimant les voies de signalisation cruciales de la souche impliquant Notch- 1, b- caténine et STAT3. L'émodine a induit la dégradation protéosomale de l'EGFR/EGFRvIII en interférant avec son association avec Hsp90, entraînant une induction partielle de l'apoptose et une sensibilisation des cellules souches du gliome aux rayonnements ionisants (Kim et al., 2014b). Wang et al. ont rapporté que l'émodine inhibait la prolifération des cellules HeLa du cancer du col de l'utérus humain en induisant l'apoptose par les voies intrinsèques mitochondriales et extrinsèques des récepteurs de mort (Wang et al., 2013). De plus, il a également été rapporté que l'émodine potentialise l'apoptose induite par le ligand induisant l'apoptose liée au TNF par l'induction de récepteurs de mort et la régulation à la baisse des protéines de survie cellulaire dans les cellules de carcinome hépatocellulaire (Subramaniam et al., 2013).

L'émodine a inhibé de manière significative la prolifération des cellules cancéreuses du sein en régulant à la baisse les niveaux de protéine ER α (Huang et al., 2013). Xie et al. ont démontré que le stress oxydatif provoqué par l'émodine induisait l'apoptose dans les cellules HCT116 du cancer du côlon humain par une voie apoptotique mitochondriale p53 (Xie et al., 2014). Une étude similaire a montré que l'émodine pouvait inhiber la croissance des cellules cancéreuses colorectales LOVO via la régulation du rapport Bcl- 2/Bax et par son effet sur la voie de l'apoptose mitochondriale (Ma et Li, 2014a).

II.4. La proflavine

La proflavine, également appelée proflavine et diaminoacridine, est un dérivé de l'acriflavine, un désinfectant bactériostatique contre de nombreuses bactéries à Gram positif.[16] Il a été utilisé sous forme de sels de dichlorhydrate et d'hémisulfate comme antiseptique topique, et était autrefois utilisé comme antiseptique urinaire.

La proflavine est également connue pour avoir un effet mutagène sur l'ADN en s'intercalant entre les paires de bases d'acide nucléique. Il diffère de la plupart des autres composants mutagènes en provoquant des suppressions ou des insertions de paires de bases et non des substitutions. En présence de lumière, la proflavine peut induire des cassures double brin de l'ADN.[17]

La proflavine absorbe fortement dans la région bleue à 445 nm (dans l'eau à pH 7) avec un coefficient d'extinction molaire de c. 40 000.[18]

Tableau II.2. Propriétés physico-chimique de la proflavine

Point de fusion	147 degrés
Indice de réfraction	
Densité	1,47
Point d'ébullition	51 degrés
	(à 20 degrés)

La proflavine est un colorant fluorescent parfois utilisé en imagerie microscopique in vivo en raison de ses propriétés d'intercalation. Cependant, on craignait que les femmes exposées à la proflavine ne développent un cancer du col de l'utérus, car elles présentent un potentiel de mutagenèse. Cependant, l'analyse rétrospective réalisée par Pantano et. Al. démontré qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de cancer du col de l'utérus après une exposition à la proflavine.[19]

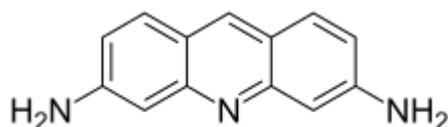


Figure II.2.: structure de la proflavine

L'émodyne et la proflavine peuvent former un complexe de transfert de charge donneur/accepteur, ce complexe trouve son importante application dans l'industrie des panneaux solaires comme absorbant de l'énergie solaire.

References Bibliographiques

1. G. Srinivas, S. Babykutti, P.P. Sathiadevan, P. Srinivas, Molecular mechanism of emodin action: transition from laxative ingredient to an antitumor agent, *Med. Res.Rev.* 27(2007) 591–608.
2. C.C. Lin, C.H. Chang, J.J. Yang, T. Namba, M. Hattori, Hepatoprotective effects of emodin from *Ventilago leiocarpa*, *J. Ethnopharmacol.* 52 (1996) 107–111.
3. C.H. Chang, C.C. Lin, J.J. Yang, T. Namba, M. Hattori, Anti-inflammatory effects of emodin from *ventilago leiocarpa*, *Am. J. Chin. Med.* 24 (1996) 139–142.
4. Y. Feng, S.L. Huang, W. Dou, S. Zhang, J.H. Chen, Y. Shen, J.H. Shen, Y. Leng, Emodin, a natural product, selectively inhibits 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and ameliorates metabolic disorder in diet-induced obese mice, *Br. J. Pharmacol.* 161 (2010)113–126.

5. Y.C. Kuo, H.C. Meng, W.J. Tsai, Regulation of cell proliferation, inflammatory cytokine production and calcium mobilization in primary human T lymphocytes by emodin from *Polygonum hypoleucum* Ohwi, *Inflamm. Res.* 50 (2001) 73–82.
5. R.K. Goel, Gupta.G. Das, S.N. Ram, V.B. Pandey, Antiulcerogenic and antiinflammatory effects of emodin, isolated from *Rhamnus triquetra* wall, *Indian J. Exp. Biol.* 29 (1991) 230–232.
6. A.K. Garg, T.A. Buchholz, B.B. Aggarwal, Chemosensitization and radiosensitization of tumors by plant polyphenols, *Antioxid. Redox Signal.* 7 (2005) 1630–1647.
7. Y.T. Su, H.L. Chang, S.K. Shyue, S.L. Hsu, Emodin induces apoptosis in human lung adenocarcinoma cells through a reactive oxygen species-dependent mitochondrial signaling pathway, *Biochem. Pharmacol.* 70 (2005) 229–241.
8. G. Srinivas, R.J. Anto, P. Srinivas, S. Vidhyalakshmi, V.P. Senan, D. Karunakaran, Emodin induces apoptosis of human cervical cancer cells through poly(ADP-ribose) polymerase cleavage and activation of caspase-9, *Eur. J. Pharmacol.* 473 (2003) 117–125.
9. S.Z. Lin, W.T. Wei, H. Chen, K.J. Chen, H.F. Tong, Z.H. Wang, Z.L. Ni, H.B. Liu, H.C. Guo, D.L. Liu, Antitumor activity of emodin against pancreatic cancer depends on its dual role: promotion of apoptosis and suppression of angiogenesis, *PLoS One* 7 (2012) e42146.
10. Y.C. Chen, S.C. Shen, W.R. Lee, F.L. Hsu, H.Y. Lin, C.H. Ko, S.W. Tseng, Emodin induces apoptosis in human promyeloleukemic HL-60 cells accompanied by activation of caspase 3 cascade but independent of reactive oxygen species production, *Biochem. Pharmacol.* 64 (2002) 1713–1724.
11. Y. Wang, Q. Luo, X. He, H. Wei, T. Wang, J. Shao, X. Jiang, Emodin induces apoptosis of colon cancer cells via induction of autophagy in a ROS-dependent manner, *Oncol. Res.* 26(2018) 889–899.
12. S.C. Wang, L. Zhang, G.N. Hortobagyi, M.C. Hung, Targeting HER2: recent developments and future directions for breast cancer patients, *Semin. Oncol.* 28 (2001) 21–29.
14. S. Wang, T. Chen, R. Chen, Y. Hu, M. Chen, Y. Wang, Emodin loaded solid lipid nanoparticles: preparation, characterization and antitumor activity studies, *Int. J. Pharm.* 430 (2012) 238–246.

15.J. Zhang, N. Li, D. Zhang, M. Dong, C. Wang, Y. Chen, *Colloids Surf. A Physicochem. Eng.* 606 (2020) 125382.

[16] Denny WA (September 2002). "Acridine derivatives as chemotherapeutic agents". *Current Medicinal Chemistry*. **9** (18): 1655–1665. doi:10.2174/0929867023369277. PMID 12171548.

[17] Gatasheh MK, Kannan S, Hemalatha K, Imrana N (December 2017). "Proflavine an acridine DNA intercalating agent and strong antimicrobial possessing potential properties of carcinogen". *Karbala International Journal of Modern Science*. **3** (4): 272–278. doi:10.1016/j.kijoms.2017.07.003.

[18] Sarre PJ (July 2006). "The Diffuse Interstellar Bands: A Major Problem in Astronomical Spectroscopy". *Journal of Molecular Spectroscopy*. **238** (1): 1–10. arXiv:astro-ph/0608113. Bibcode:2006JMoSp.238....1S. doi:10.1016/j.jms.2006.03.009. S2CID 16872032.

[19] Pantano N, Hunt B, Schwarz RA, Parra S, Cherry K, Possati-Resende JC, et al. (November 2018). "Is Proflavine Exposure Associated with Disease Progression in Women with Cervical Dysplasia? A Brief Report". *Photochemistry and Photobiology*. **94** (6): 1308–1313. doi:10.1111/php.12976. PMC 6282608. PMID 29981148.

Chapitre III
Résultats Et Discussion

Depuis les années 1990, la combinaison des méthodes de la modélisation moléculaires avec les résultats expérimentaux a reconnu un grand développement grâce à son aptitude de fournir des différentes informations sur les structures moléculaires, réactions chimiques, macromolécules, complexes d'inclusion, complexes de transfert de chargesetc. Dans ce travail, nous avons réalisé une étude computationnelle sur les complexes de transfert de charge formés entre l'emodine et la proflavine.

III.1.Méthodologie de calcul

Dans ce travail, on a étudié théoriquement la formation du complexe de transfert de charge (CT) formé entre l'emodine et la proflavine dans le vide et dans l'eau. Pour se faire, on a suivie la procédure décrite dans la référence [1].

En premier ; la structure des deux molécules proflavine et emodine ont été construite à l'aide de l'interface graphique Hyperchem [2]. . Ensuite ces deux molécules ont été optimisées dans le vide et dans l'eau avec la fonctionnelle B3LYP combinée avec la base étendue 6-311G++(d,p).

Pour construire le complexe de transfert de charges six conformations (figure III.1) sont proposées suivies des optimisations de structures pour sélectionner le conformère le plus stable (de plus basse énergie).Après avoir sélectionner le conformère de plus basse énergie, sa structure a été soumise à une ré optimisation dans l'eau.

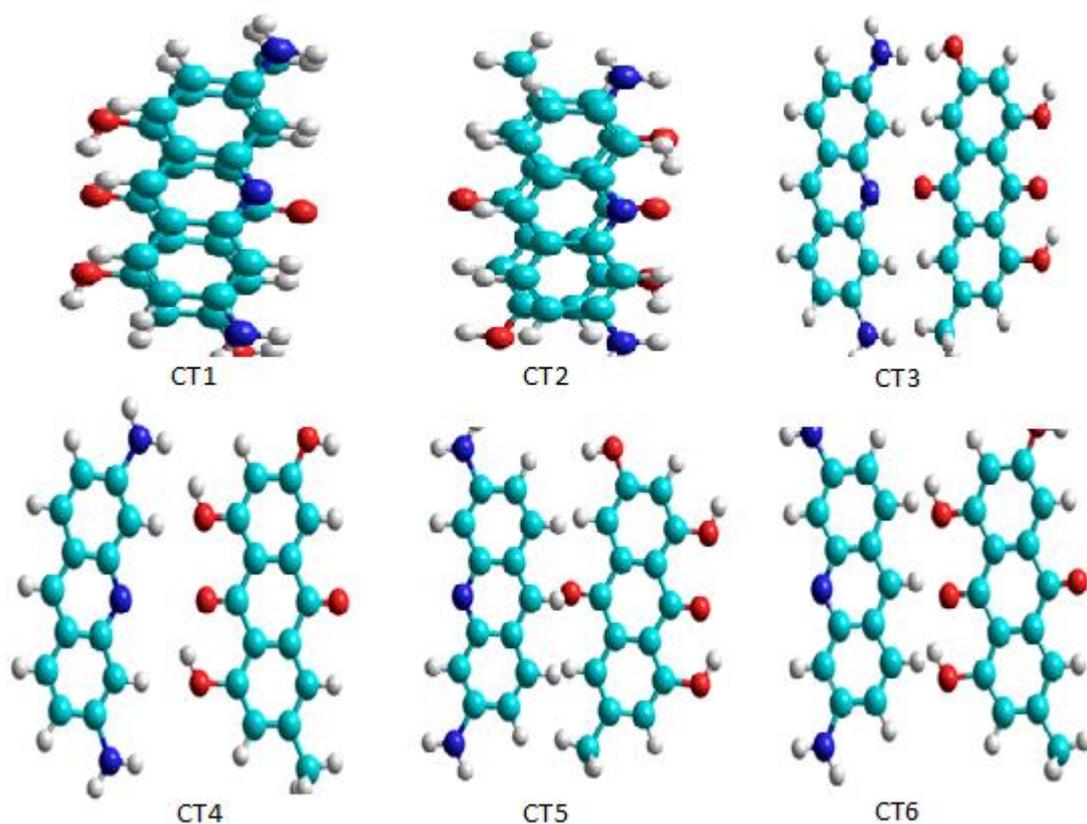


Figure III.1 : les différents conformères proposés du complexe de transfert de charge
 À mentionner qu'après chaque optimisation des molécules proflavine et emodine ainsi que leurs complexes de transfert de charge, un calcul de fréquence a été effectué pour vérifier l'absence des fréquences imaginaires et confirmer que les structures obtenues sont les plus stables.

Les différentes analyses computationnelles : UV- visible, IR, RMN de protons, NBO, MEP et NCI sont appliquées sur les deux conformères les plus stables dans le vide et dans l'eau.

Les spectres d'absorption des différentes espèces ont été effectués sur les structures de l'état fondamental entièrement optimisées dans l'eau par la méthode TD-DFT/B3LYP/6-311G++(d,p) en utilisant le modèle du continuum polarisable (PCM) avec la variante du formalisme de l'équation intégrale (IEFPCM).

Il est important de mentionner que tous les calculs ont été effectués à l'aide des programmes Gaussian09 [3] , GaussView [4] , VMD [5] et Multiwfn [6].

III.2. Résultats et discussions

III.2.1. Analyse des composantes énergétiques

Pour déterminer le complexe de plus basses énergie nous avons optimisé les six structures proposées par la méthode B3LYP/6-311G++(d,p). D'après les résultats obtenues nous avons conclu que le complexe de transfert de charge CT4 est le plus stable (figure III.2). Dans ce qui suit tous les calculs sont appliqués sur le complexe CT4.

Dans cette partie, nous avons réalisé une analyse énergétique basée sur le calcul des énergies et des enthalpies de complexation.

L'énergie de complexation est définie comme la différence entre l'énergie du complexe optimisé et l'énergie des géométries optimisées des composants individuels.

$$\Delta E_{\text{complexation}} = E_{\text{complexe}}^{\text{opt}} - (E_{\text{proflavine}}^{\text{opt}} + E_{\text{emodine}}^{\text{opt}}) \quad \dots(\text{III.1})$$

Avec :

$E_{\text{complexe}}^{\text{opt}}$, $E_{\text{proflavine}}^{\text{opt}}$, $E_{\text{emodine}}^{\text{opt}}$ Sont respectivement l'énergie totale du complexe isolé et les énergies des deux molécules proflavine et emodine libres avant complexation.

Tableau III.1. énergies des différentes espèces étudiées dans le vide et dans l'eau ainsi que leurs moments dipolaires obtenus par la méthode B3LYP/6-311G++(d,p)

	Emodine dans le vide	Emodine dans l'eau	Proflavine Dans le vide	Proflavine dans l'eau	CT4 dans le vide	CT4 dans l'eau
E(kcal/mol)	-598657.624	-598669.232	-418207.253	-418217.785	-1016850.476	-1016870.801
ΔE (kcal/mol)					14.401	16.210
E_{HOMO} (eV)	-6.556	-6.686	-5.377	-5.629	-5.284	-5.637
E_{LUMO} (eV)	-3.118	-3.254	-1.863	-2.098	-3.111	-3.303

$\Delta_{(E_{HOMO}-E_{LUMO})}$	-3.438	-3.433	-3.514	-3.531	-2.173	-2.331
Moment dipolaire (Debye)	2.763	4.202	2.045	3.010	1.460	2.996

D'après le tableau ci-dessus, il est clair que les énergies des différentes espèces emodine, proflavine ainsi que leurs complexes de transfert de charge sont négatives ce qui confirme leur stabilité dans le vide et dans l'eau. Mais les énergies de complexation obtenues sont positives indiquant que cette complexation n'est pas spontanée elle, nécessite une activation thermique, chauffage...etc). L'énergie de complexation dans l'eau est supérieure à celle dans le vide par 1.809kcal/mol ce qui indique que le complexe de transfert de charge dans le vide est le plus stable.

Pour confirmer l'effet de la formation du complexe de transfert de charge sur la géométrie des deux molécules proflavine et emodine nous avons calculé leurs paramètres géométriques avant et après complexation ainsi que leurs charges atomiques qui sont largement modifiés confirmant la formation du complexe de transfert de charge (voir annexe).

Les énergies des orbitales frontières, appelées **HOMO** (orbitale moléculaire la plus haute en énergie) et **LUMO** (orbitale moléculaire la plus basse en énergie), sont des paramètres très importants pour l'étude des systèmes moléculaires fournissant des informations sur leur réactivité à la lumière et leur réactivité. Un système moléculaire avec un faible écart énergétique ($\Delta E_{HOMO-LUMO}$) entre les orbitales frontières est généralement associé à une forte réactivité chimique et une faible stabilité cinétique. En revanche, un système moléculaire avec un écart énergétique ($\Delta E_{HOMO-LUMO}$) plus important est considéré comme un système très stable.

Dans le vide, les énergies E_{HOMO} sont négatives et sont comprises entre -6.686 jusqu'à -5.284eV ; les plus grandes valeurs sont observées pour l'emodine dans le vide et dans l'eau avec un écart énergétique $\Delta E_{(HOMO-LUMO)}$ élevé par rapport aux complexes de transfert de charge.

Quant aux valeurs $\Delta E_{(HOMO-LUMO)}$ du complexe de transfert de charge sont respectivement -2.173 et -2.331eV dans le vide et dans l'eau qui sont inférieures à celles des deux molécules libres emodine et proflavine suggérant une modification importante

des propriétés électroniques de ces deux molécules après interaction au cours de la formation du complexe. Ceci est expliqué par la formation des interactions intermoléculaires (liaisons physiques) et non pas des liaisons chimiques.

III.2.2. Calcul des descripteurs de réactivité globaux

À partir des valeurs propres de l'HOMO et du LUMO, plusieurs descripteurs de réactivité importants peuvent être calculés tels que le potentiel chimique électronique (μ) la dureté (η) et l'indice d'électrophilicité global (ω) à l'aide des équations suivantes :

$$\mu = \frac{1}{2}(E_{HOMO} - E_{LUMO}) \quad \dots(III.2)$$

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

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad \dots(III.4)$$

Les résultats obtenus dans le vide et dans l'eau pour les molécules emodine, proflavine ainsi que leurs complexe de transfert de charge et des complexes sont présentés dans le tableau III.2.

Nous pouvons remarquer que le potentiel chimique électronique, la dureté et l'électrophilicité des complexes de transfert de charge le vide est dans l'eau sont différents de celles de l'emodine et de la proflavine libres dans les deux phases.

Toutes les valeurs du potentiel chimique (μ) sont négatives dans les deux phases, ce qui indique que la réaction de complexation est un processus spontané ce qui est en contradiction avec les énergies de complexation.

D'autre part, La dureté chimique est définie comme la résistance d'une molécule au transfert de charge. D'après le tableau III.2, il est remarqué que la dureté chimique des différentes espèces est comprise entre 1.086 et 1.765eV.

En plus, le caractère électrophile d'une molécule est lié à son indice global d'électrophilicité (ω). La plus grande valeur est observée pour la proflavine dans l'eau (0.882eV) tandis que la plus faible valeur est observée pour le complexe CT4 dans le vide.

Tableau III.2. Les potentiels chimiques, la dureté et le caractère électrophile des différentes espèces (B3LYP/6-311G++(d,p) en eV.

	Emodine	Emodine dans leau	proflavine	Proflavine dans l'eau	CT4	CT4 dans l'eau
μ	-1.719	-1.716	-1.756	-1.765	-1.086	-1.167
η	1.719	1.716	1.756	1.765	1.086	1.167
ω	0.859	0.858	0.878	0.882	0.543	0.583



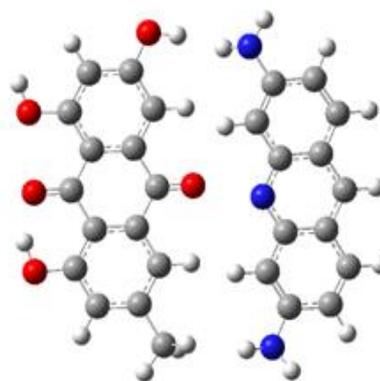
CT1

(-1620.315Hartree)



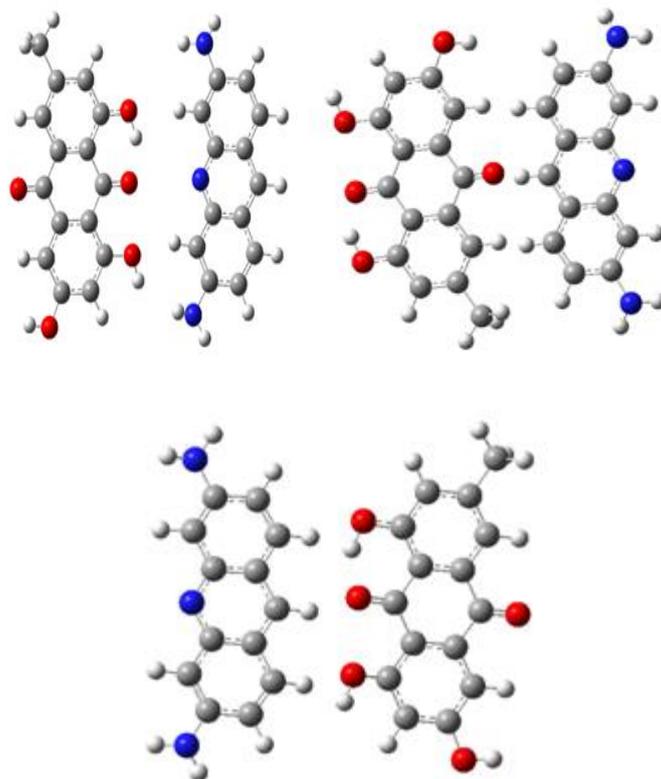
CT2

(-1620.054 Hartree)



CT3

(-1620.455 Hartree)



CT4

(-1620.503Hartree)

CT5

(-1620.437 Hartree)

CT6

(-1620.448 Hartree)

Figure III.2. Structures des six complexes de transfert de charges optimisées par la méthode B3LYP/6-31G++(d,p)

L'arrangement le plus favorable est celui où les groupements fonctionnels de l'emodine et du proflavine sont à côté ; quand les cycles aromatiques sont parallèles une grande répulsion est observée.

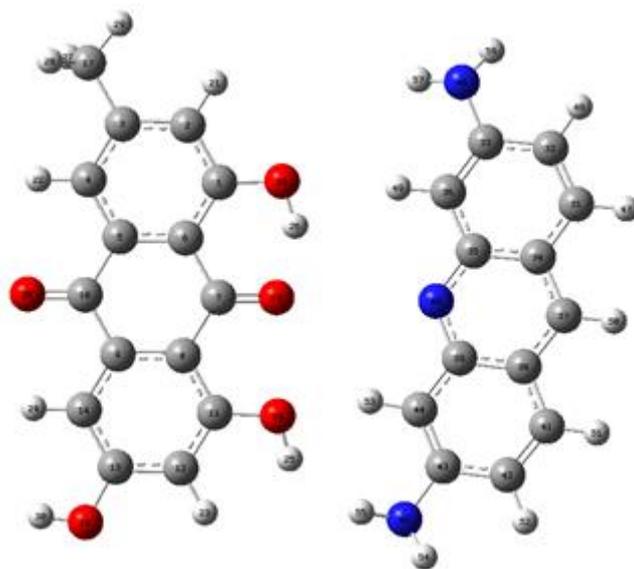


Figure III.3. Structure du complexe de plus basse énergie (CT4)

Le moment dipolaire calculée par la méthode B3LYP/6-311G++(d,p) est un indicateur de la polarité et de la solubilité d'une espèce, d'après le tableau ci-dessus il est clair que le complexe de transfert de charge formé est moins polaire que les deux espèces libres emodine et proflavine avec des valeurs des moment dipolaires élevées dans l'eau.

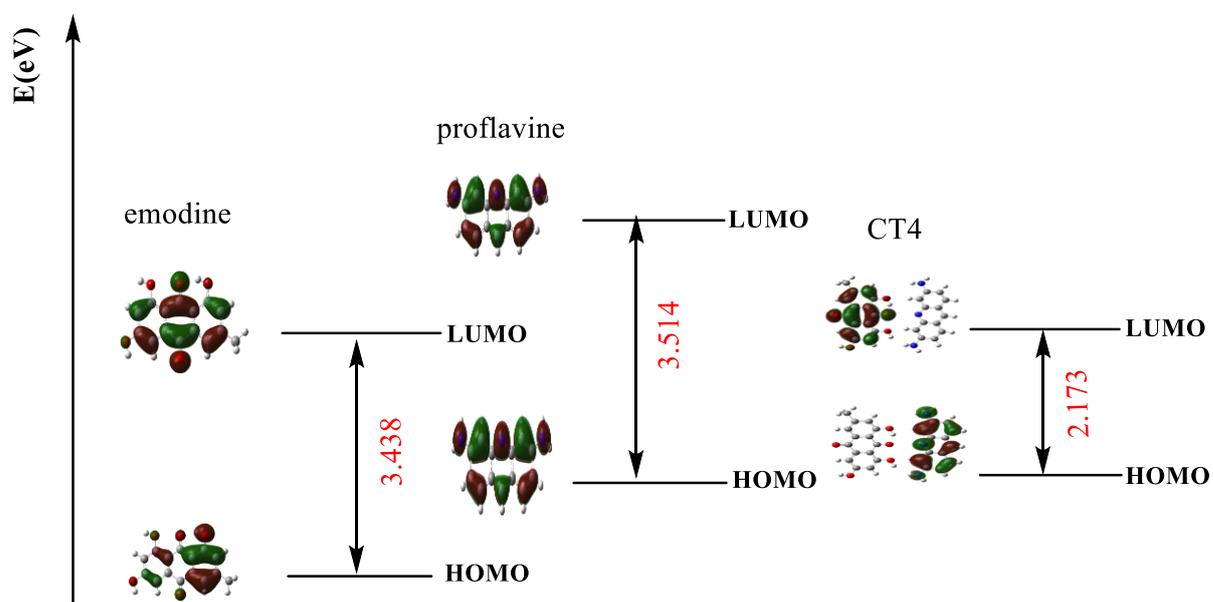


Figure III.4 . Illustration des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO des différentes espèces dans le vide

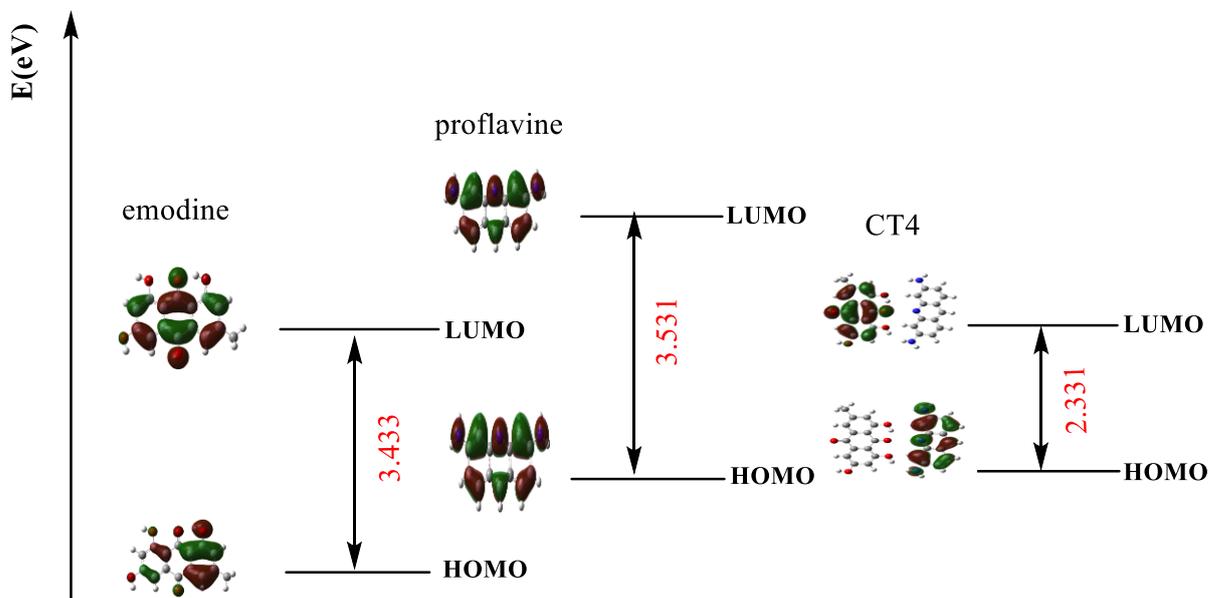


Figure III.5 . Illustration des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO des différentes

III.2.3. Analyse des paramètres thermodynamiques

Pour explorer les paramètres thermodynamiques du processus de transfert de charge entre l'emodine et la proflavine, les calculs thermodynamiques statistiques ont été effectués à une température de 298,15 K, sous vide à 1 atm par la méthode B3LYP/6-311G++(d,p) pour les deux modèles. Les changements des grandeurs thermodynamiques : l'énergie libre de Gibbs, l'enthalpie et l'entropie sont donnés dans le tableau ci-dessous.

Le caractère négative des énergies libres (ΔG^0) des différentes espèces sont négatives indiquant que le processus de formation du complexe de transfert de charge peut se produire spontanément à température ambiante. D'autre part, les valeurs obtenues pour le changement d'enthalpie (ΔH^0) sont aussi négatives, ce qui insinue que le processus est exothermique. $\Delta S^0 < 0$ pourrait correspondre à des interactions de van der-Waals, des liaisons hydrogènes et à des interactions électrostatiques.

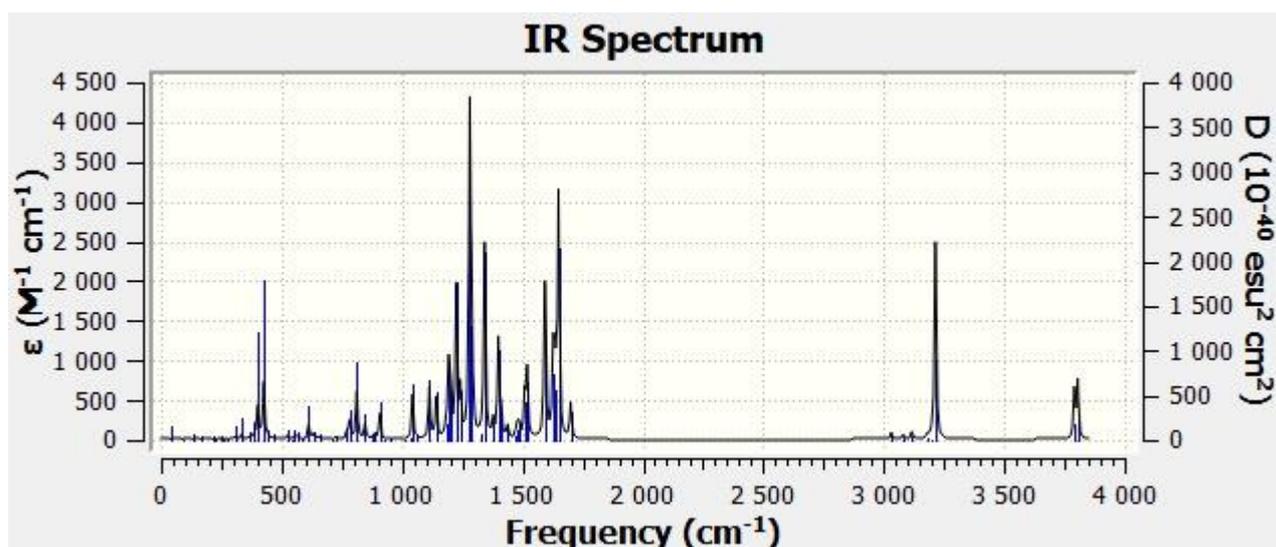
A mentionner que les ΔH et ΔG de complexation sont plus négatives dans l'eau que dans le vide

Tableau III.3. paramètres thermodynamiques calculés par la méthode B3LYP/6-311G++(d,p).

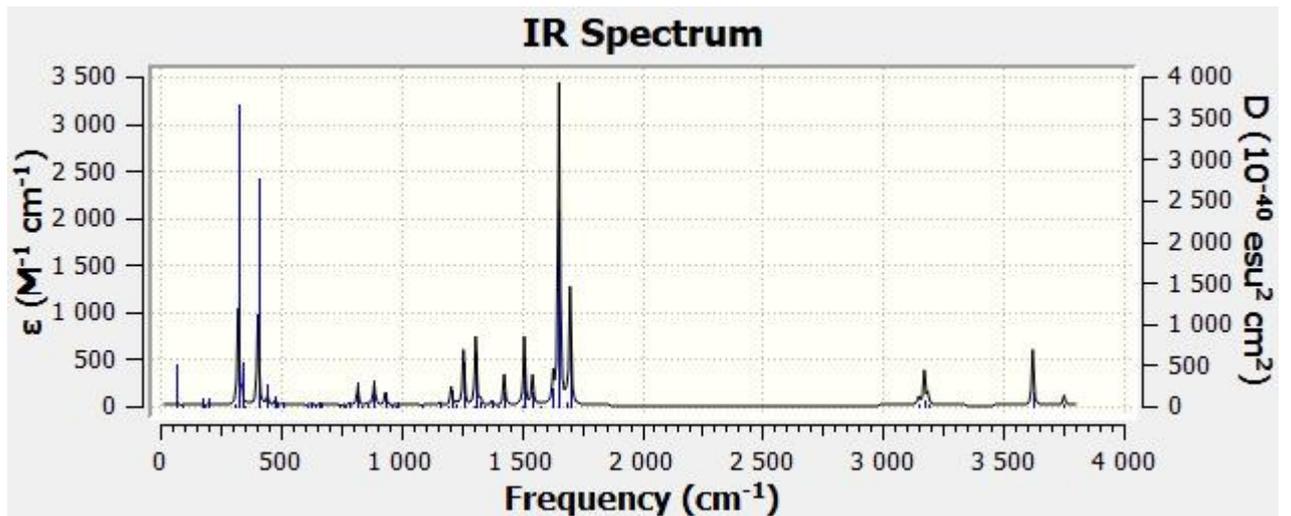
	Emodine dans le vide	Emodine dans l'eau	Proflavine Dans le vide	Proflavine dans l'eau	CT4 dans le vide	CT4 dans l'eau
ΔH	-598509.266	-598522.275	-418096.600	-418075.67	-1016667.988	-1016688.331
ΔG	-598548.37	-598522.903	-418096.598	-418107.202	-62.122	-90.386
ΔS CAL/MOL.k	131.160	119.228	107.854	107.746	-59.889	-94.888
					125.650	125.013
					-113.364	-101.961

III.2.4. Analyse des spectres de vibration (spectroscopie FT-IR)

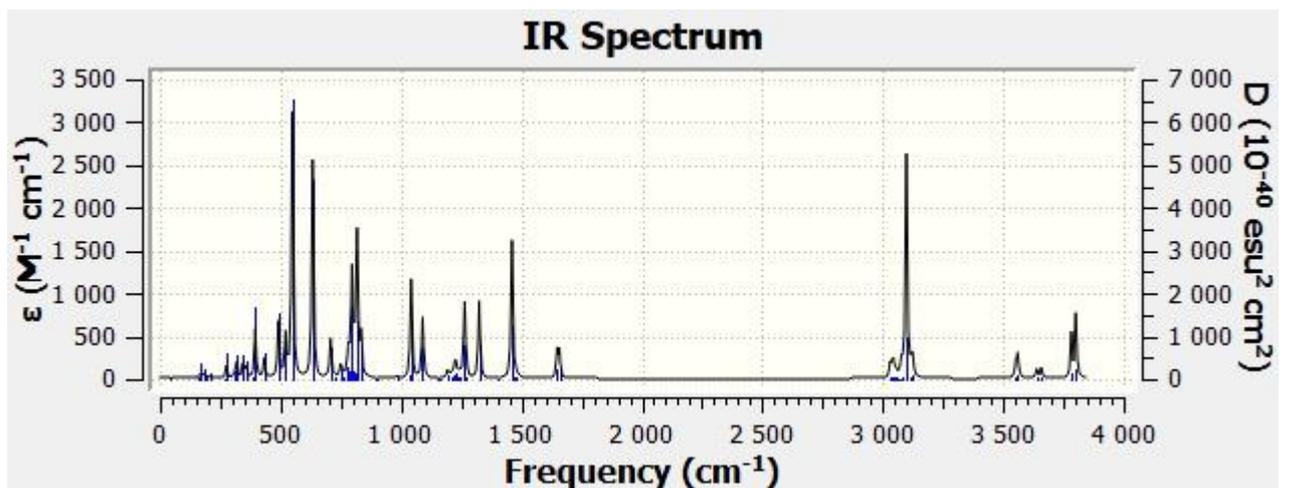
La spectrophotométrie à transformée de Fourier FT-IR est utilisée depuis plusieurs années pour l'identification de la formation des complexes de transfert de charge ainsi, la complexation est confirmée par la disparition ainsi que la modification de l'intensité ou le déplacement des bandes caractéristiques. Dans notre étude, nous avons effectué l'analyse Infrarouge au niveau théorique B3LYP/6-311G++(d, p) dans l'eau avec le modèle de solvation implicite IEFPCM (facteur de correction 0.9668). la figure suivante représente les spectres infrarouge de l'emodine, proflavine et le complexe de transfert de charge CT4.



emodine



proflavine



CT4

Figure III.6. Spectres Infra-Rouge de l'emodine, proflavine et le complexe de transfert de charge CT4

D'après la figure **III.6** qui illustre les spectres IR des différentes espèces, il est clair que ces spectres ne sont pas superposables en indiquant des modifications des vibrations des différents groupements fonctionnels ainsi que leurs intensités après formation du complexe de transfert de charge.

- Dans le cas de l'émodyne, la vibration d'élongation des groupements O₁₈-H₃₀, O₁₅-H₂₅ et O₁₆-H₂₆ avant complexation sont 3678.53, 3655.67, 3107.55cm⁻¹ respectivement sont devenues 3675.07, 3657.68 et 2995.44cm⁻¹ après interaction avec la proflavine.
- Les groupements amines de la proflavine possèdent des vibrations d'élongation de 3628.28 et 3502.42cm⁻¹ pour N₄₆-H_{56,57} et N₄₅-H_{54,55} respectivement avant complexation, alors qu'elles ont des valeurs de 3535.67 et 3517.97cm⁻¹ respectivement après complexation.
- La modification des bandes de vibration la plus importante est observée sur les fonctions carbonyles de l'émodyne, le C₁₀=O₂₀ qui possède une vibration de 1539.75cm⁻¹ est devenu 1053.59cm⁻¹ à cause de sa forte interaction avec la proflavine.

Tableau III.4. fréquences de vibration des différentes espèces obtenues par la méthode B3LYP/6-311G++(d,p) dans l'eau en cm⁻¹.

emodyne	Emodyne libre	Emodyne dans le complexe CT4	proflavine	Proflavine libre	Proflavine dans le complexe CT4
O ₁₈ -H ₃₀	3678.53	3675.07	N ₄₆ -H _{56,57}	3628.28	3535.67
O ₁₅ -H ₂₅	3655.67	3657.68	N ₄₅ -H _{54,55}	3502.42	3517.97
O ₁₆ -H ₂₆	3107.55	2995.44			
C ₁₀ =O ₂₀	1539.75	1053.59			
C ₇ =O ₁₉	1573.58	1007.77			

III.2.5. Analyse des spectres d'absorption

L'interaction de la lumière ultra-violette avec les molécules fait passer les électrons de l'état fondamental aux états excités. Ces transitions électroniques appelés

transitions verticales modifient les différents paramètres électroniques et géométriques des molécules excitées selon l'énergie absorbée.

Pour mieux comprendre l'effet de la formation du complexe de transfert de charge sur les propriétés électroniques des deux molécules emodine et proflavine à l'état fondamental et à l'état excité des calculs TD-DFT/B3LYP/6-311G++ (d,p) ont été effectué avec succès. Pour tous les calculs nous avons choisi le complexe de transfert de charge CT4 dans l'eau (modèle IEFPCM).

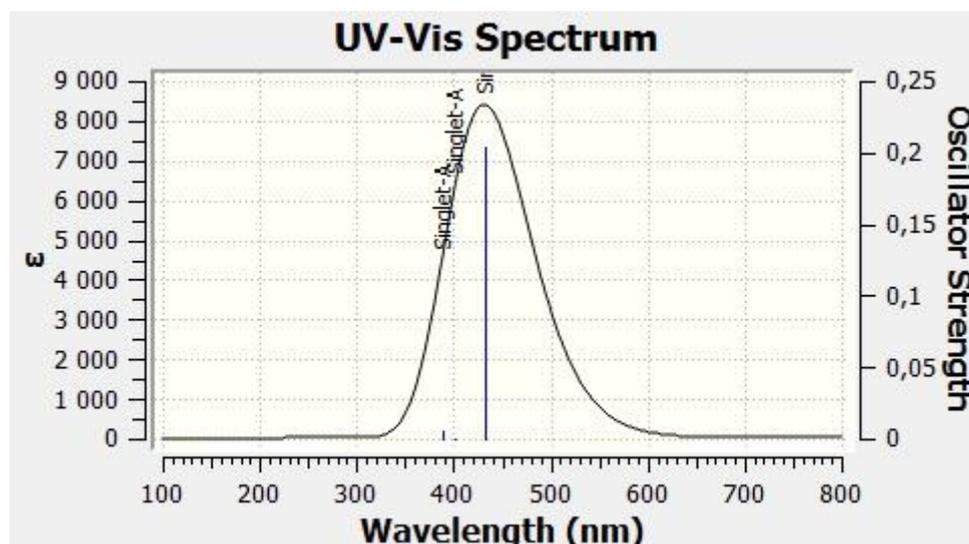
Les figures ci-dessous montrent les bandes d'absorption de l'emodine, de la proflavine et de leur complexe de transfert de charge CT4 dans l'eau.

L'analyse des spectres d'absorption simulés a révélé que :

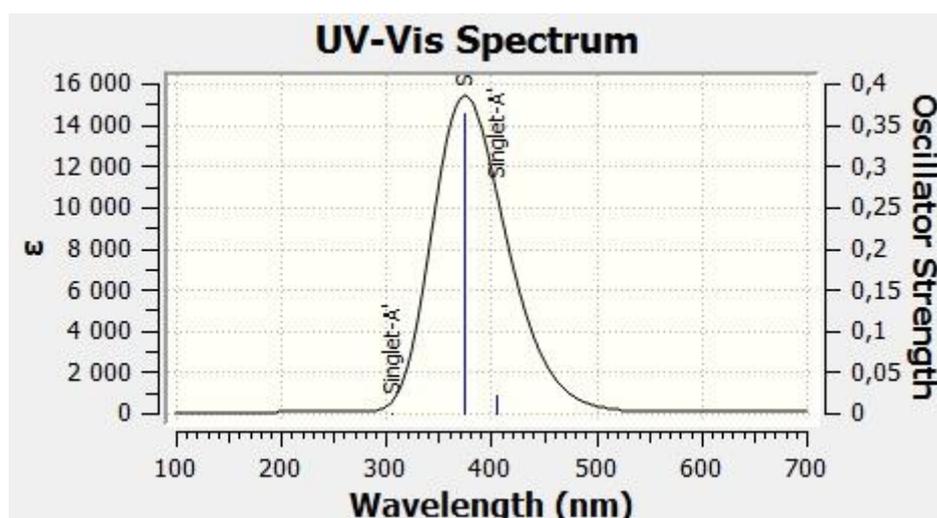
*Pour l'emodine, on remarque la présence d'une bande large située dans la région de 350 à 550 nm avec un maximum d'absorption à $\lambda_{abs} = 432 \text{ nm}$, ce qui correspond à la transition $H \rightarrow L$ avec une force d'oscillateur $f = 0,204$.

*dans le cas de la proflavine, la bande d'absorption s'étale entre 350 et 600nm avec un maximum d'absorption observé à $\lambda_{abs} = 373 \text{ nm}$ ($f = 0.364$) qui correspond à une transition intramoléculaire entre l'orbitale moléculaire occupée HOMO et l'orbitale moléculaire LUMO de la proflavine.

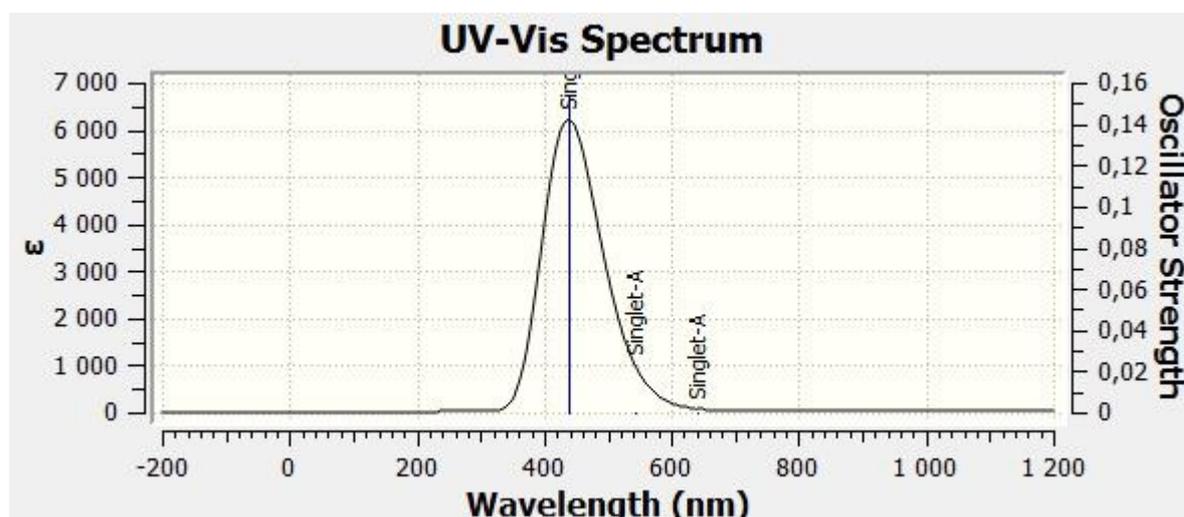
*quand l'emodine interagit avec la proflavine pour former le complexe de transfert de charge CT4, le maximum d'absorption est observée à $\lambda_{abs} = 438 \text{ nm}$ ($f = 0.153$) est qui est du à la transition intermoléculaire de la proflavine (HOMO) vers l'orbitale vacante LUMO de l'emodine (figures III.4 et III.5).



emodine



proflavine



CT4 dans l'eau

Figure III.7. Spectres d'absorption de l'emodine, proflavine et le complexe de transfert de charge CT4

III.2.6.L'analyse RMN ^1H :

Dans cette partie, nous avons calculé les déplacements chimiques des différents protons de l'emodine et de proflavine libres et dans le complexe de transfert de charge CT4 en utilisant l'approche des Orbitales Atomiques Invariantes de Gauge (GIAO). Les calculs ont été effectués aux niveaux théorique B3LYP/6-311G++(d,p). Les valeurs des déplacements chimiques ^1H (δ en ppm) ont été référencées au Tetra Methyl Silane (TMS) au même niveau théorique ($\delta=-0.89$ ppm). L'effet de solvant D_2O a été modélisé à l'aide du modèle IEFPCM, avec la constante diélectrique $\epsilon=78.36$. La Figure III.3 présente le système de numérotation utilisée pour les calculs de RMN.

Tableau III.5. Les valeurs de déplacement chimique en (ppm) par la méthode GIAO au niveau théorique B3LYP/6-311G++(d,p)

	emodine	Emodine dans le complexe	$\Delta\delta$		proflavine	Proflavine dans le complexe	$\Delta\delta$
H ₂₁	2.553	2.818	0.265	H ₁₇	7.882	7.920	0.038
H ₂₂	2.121	2.683	0.562	H ₁₈	7.090	7.016	- 0.074
H ₂₃	2.553	2.273	-0.28	H ₁₉	7.090	8.850	1.76
H ₂₄	7.485	7.787	0.302	H ₂₀	8.304	8.630	0.326
H ₂₅	7.763	8.045	0.282	H ₂₁	7.882	7.988	0.106
H ₂₆	6.896	7.171	0.275	H ₂₂	7.090	7.016	- 0.074
H ₂₇	7.485	7.512	0.027	H ₂₃	7.090	7.862	0.772
H ₂₈	13.313	15.340	2.027	H ₂₄	4.231	3.862	- 0.369
H ₂₉	5.299	5.499	0.2	H ₂₅	4.398	4.374	- 0.024
H ₃₀	5.560	6.072	0.512	H ₂₆	4.231	3.774	- 0.457
				H ₂₇	4.398	3.957	- 0.441

Après formation du complexe de transfert de charge CT4, tous les atomes de la molécule emodine sont maintenus en interaction mutuelle avec les atomes de la molécule proflavine et les hydrogènes des deux molécules sont les plus affectés par ce phénomène. Pour montrer la sensibilité des hydrogènes des deux molécules donneur et accepteur au phénomène de complexation nous avons calculé les déplacements chimiques des hydrogènes avant et après complexation. Les déplacements chimiques récapitulés dans le tableau ci-dessus sont calculés par la méthode B3LYP/6-311G++(d,p) dans l'eau selon l'équation suivante :

$$\delta = \delta_H - \delta_{TMS} \quad \dots(\text{III.5})$$

Il est clair d'après ce tableau que tous les déplacements chimiques ont subi une modification après complexation . Par exemple le déplacement chimique du H28 de l'emodine est de 13.313 ppm dans l'emodine libre et qui est devenu 15.340 ppm dans le complexe CT4 et dans la proflavine libre le déplacement du H19 est de 7.090 ppm est devenu 8.850ppm après interaction avec l'emodine ce qui confirme son importante interaction de stabilisation.

III.2.7.Analyse par les orbitales NBO

L'étude des interactions intra et intermoléculaire faibles telles que l'interaction de van der Waals, électrostatique, et les liaisons hydrogènes est un sujet de recherche intéressant et stimulant, pour y aborder on fait généralement recours à l'analyse par NBO qui est un outil qui fournit également une base pratique pour étudier les interactions conjuguées dans les systèmes supramoléculaires.

Dans l'analyse NBO, une énergie de stabilisation $E^{(2)}$ est utilisée pour caractériser l'interaction entre les orbitales NBO de type Lewis occupées (liante ou doublet libre) et les orbitales NBO non-Lewis formellement inoccupées (non-liante ou Rydberg). Plus la valeur $E^{(2)}$ est grande, plus l'interaction entre donneurs et accepteurs d'électrons est forte.

L'énergie de stabilisation est estimée par la théorie de micro-perturbations du second ordre selon l'équation :

$$E^{(2)} = \mathbf{q}_i \frac{F(i,j)}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad \dots($$

III.6)

Où: \mathbf{q}_i est l'occupation de l'orbitale donneur, $\mathbf{F}(\mathbf{i}, \mathbf{j})$ est l'opérateur de Fock et ϵ_i, ϵ_j sont les énergies des orbitales NBO.

Tableau III.6. analyse NBO du complexe de transfert de charge CT4 dans le vide

Donneur d'électron	Accepteur d'électron	Energie de stabilisation (kcal/mol)
BD (1) C 1 - O 16	RY*(1) H 49	0.10
BD (1) C 1 - O 16	BD*(1) C 36 - H 49	0.09
BD (1) C 11 - O 15	RY*(1) C 44	0.09
BD (1) C 11 - O 15	RY*(1) H 53	0.43
BD (1) O 15 - H 25	RY*(1) H 53	0.23
BD (1) O 15 - H 25	BD*(1) C 44 - H 53	0.64
BD (1) O 15 - H 25	BD*(1) N 45 - H 55	0.06
BD (1) O 16 - H 26	RY*(2) C 36	0.05
BD (1) O 16 - H 26	RY*(1) H 49	0.16
BD (1) O 16 - H 26	BD*(1) C 36 - H 49	0.54
CR (1) O 15	RY*(1) H 53	0.10
CR (1) O 15	BD*(1) C 44 - H 53	0.14
LP (1) O 15	RY*(1) H 53	0.21
LP (1) O 15	BD*(1) C 44 - H 53	5.87
LP (2) O 15	RY*(1) H 55	0.07
LP (2) O 15	BD*(1) C 44 - H 53	0.55
LP (1) O 16	RY*(1) H 49	0.50
LP (1) O 16	BD*(1) C 36 - H 49	0.89
LP (1) O 19	RY*(1) H 53	0.14
LP (1) O 19	BD*(1) C 44 - H 53	0.14
LP (2) O 19	BD*(1) C 36 - H 49	0.09
BD*(1) O 16 - H 26	BD*(1) C 36 - H 49	1.06
BD (1) C 36 - H 49	BD*(1) C 1 - O 16	0.06
BD (1) C 36 - H 49	BD*(1) O 16 - H 26	0.12
BD (1) C 44 - H 53	BD*(1) C 11 - O 15	0.24
BD (1) C 44 - H 53	BD*(1) O 15 - H 25	0.06
BD (1) N 45 - H 55	BD*(1) O 15 - H 25	0.14
LP (1) N 40	RY*(1) H 26	0.07
LP (1) N 40	BD*(1) O 16 - H 26	0.11
LP (1) N 45	RY*(1) H 25	0.21
LP (1) N 45	BD*(1) O 15 - H 25	0.26

Tableau III.7. analyse NBO du complexe de transfert de charge CT4 dans l'eau

Donneur d'électron	Accepteur d'électron	Energie de stabilisation(kcal/mol)
BD (1) C 1 - O 16	RY* (1) H 49	0.10
BD (1) C 1 - O 16	BD* (1) C 36 - H 49	0.09
BD (1) C 11 - O 15	RY* (1) C 44	0.07
BD (1) C 11 - O 15	RY* (1) H 53	0.43
BD (1) O 15 - H 25	RY* (1) H 53	0.23
BD (1) O 15 - H 25	BD* (1) C 44 - H 53	0.64
BD (1) O 15 - H 25	BD* (1) N 45 - H 55	0.13
BD (1) O 16 - H 26	RY* (2) C 36	0.05
BD (1) O 16 - H 26	RY* (1) H 49	0.15
BD (1) O 16 - H 26	BD* (1) C 36 - H 49	0.52
CR (1) O 15	RY* (1) H 53	0.10
CR (1) O 15	BD* (1) C 44 - H 53	0.14
LP (1) O 15	RY* (1) H 53	0.21
LP (1) O 15	BD* (1) C 44 - H 53	5.84
LP (2) O 15	RY* (1) H 55	0.08
LP (2) O 15	BD* (1) C 44 - H 53	0.61
LP (2) O 15	BD* (1) N 45 - H 55	0.06
LP (1) O 16	RY* (1) H 49	0.50
LP (1) O 16	BD* (1) C 36 - H 49	0.92
LP (1) O 19	RY* (1) H 53	0.14
LP (1) O 19	BD* (1) C 44 - H 53	0.13
LP (2) O 19	BD* (1) C 36 - H 49	0.09
BD* (1) O 16 - H 26	BD* (1) C 36 - H 49	1.03
BD (1) C 36 - H 49	BD* (1) C 1 - O 16	0.06
BD (1) C 36 - H 49	BD* (1) O 16 - H 26	0.11
BD (1) C 44 - H 53	BD* (1) C 11 - O 15	0.24
BD (1) C 44 - H 53	BD* (1) O 15 - H 25	0.05
BD (1) N 45 - H 54	BD* (1) O 15 - H 25	0.05
BD (1) N 45 - H 55	BD* (1) O 15 - H 25	0.21
LP (1) N 40	RY* (1) H 26	0.07
LP (1) N 40	BD* (1) O 16 - H 26	0.11
LP (1) N 45	RY* (1) H 25	0.14
LP (1) N 45	BD* (1) O 15 - H 25	0.13

L'analyse NBO a donné en détail les différents types d'interactions orbitales entre les orbitales occupées (BD et LP) et les orbitales vacantes (BD* et RY*).

Les énergies de stabilisation sont assez faibles et sont toutes inférieures à 5kcal/mol, l'interaction la plus importante est formée entre le doublet libre de l'oxygène LP O15 de l'emodine et l'orbitale vacante de la proflavine BD* C44-H53 (5.84kcal/mol dans le vide et 5.87kcal/mol dans l'eau).

III.2.8. Carte de potentiel électronique (MEP)

Les cartes de potentiel électrostatique moléculaire (MEP) sont des graphiques tridimensionnels très utiles. Ils permettent la visualisation de la distribution de charge des molécules ainsi que la taille et la forme des molécules. En chimie organique la MEP est très utile dans la prédiction du comportement des molécules complexes.

La figure ci-dessous représente les zones d'interaction des deux molécules proflavine et emodine ainsi que leurs complexes de transfert de charge.

A partir des illustrations graphiques, il apparaît que dans la proflavine, la zone la plus riche en électron est autour de l'azote lié au cycle aromatique. Alors que pour l'emodine, tous les oxygènes sont entourés par une couleur rouge indiquant les sites nucléophiles.

Dans le complexe de transfert de charge CT4, la couleur rouge est située dans la zone d'interaction entre les deux molécules.

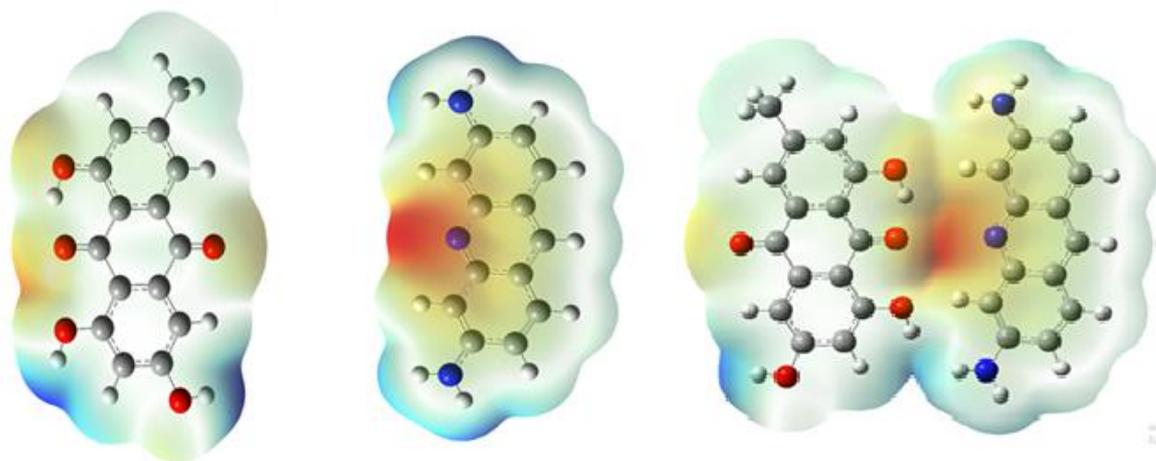


Figure III.8. Illustration des différentes zones riches et pauvres en électrons dans l'emodine, proflavine et le complexe de transfert de charge CT4

III.2.9. Analyse des interactions non covalentes (NCI-RDG)

La méthode NCI « Interactions non covalentes » est une nouvelle approche topologique

qui peut qualifier les interactions faibles inter et intramoléculaires telles que les liaisons hydrogènes, les interactions de van der Waals et les interactions stériques répulsives mieux que l'analyse AIM.

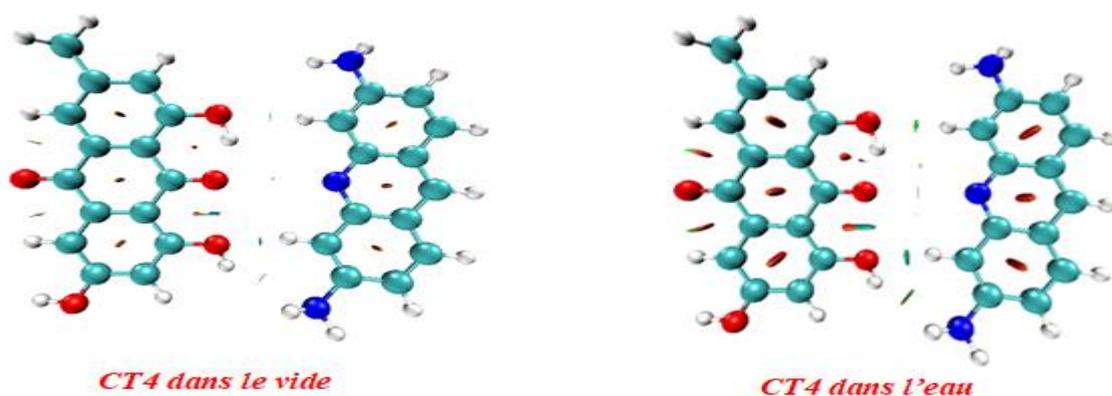


Figure III.9 . Illustration des interactions intermoléculaires non covalentes (NCI)

Il est clair d'après la figure III.9 que le complexe de transfert de charge est stabilisé par des interactions faibles dans les deux phases telles que liaison hydrogène (bleu) et interactions de van Der waals (vert).

Une importante répulsion (rouge) est observée dans les cycles aromatiques des deux molécules emodine et proflavine.

Références Bibliographiques

- [1] F. Akman, N. Issaoui, A.S. Kazachenko, J. Mol. Model. 161 (2020) <https://doi.org/10.1007/s00894-020-04423-3>.
- [2] Hyperchem, Hypercube, Inc., USA, Hyperchem, Release 7.51 for Windows 2002, Hypercube.Inc.
- [3] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, Jr J.A. Montgomery, J.E. Peralta, F. Ogliaro, M.J. Bearpark, J. Heyd, E.N. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A.P. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, Tomasi Title Suppressed Due to Excessive Length 15 J, M. Cossi, N. Rega, N.J. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, d. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, revision A.01, 2013.
- [4]. Dennington, R., Keith, T., Millam, J.: GaussView. Version 5 . Shawnee Mission, KS (2009)
- [5]. Humphrey, W., Dalke, A., Schulten, K.V.M.D.: Visual molecular dynamics. J. Mol. Graphics 14, 33–38 (1996). [https://doi.org/10.1016/0263-7855\(96\)00018-5](https://doi.org/10.1016/0263-7855(96)00018-5)
- [6] T. Lu and F. Chen. J. Comput. Chem., 2012, 33, 580.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Le présent travail récapitule les résultats les plus importants de l'étude computationnelle par la méthode B3LYP/6-311G++(d,p) de la formation du complexe de transfert de charge entre les deux molécules emodine et proflavine dans le vide et dans l'eau par le modèle de solvatation IEFPCM. Les résultats obtenus suggèrent que :

- ✓ Du point de vue énergétique (énergie de complexation), le complexe de transfert de charge formé CT4 est le complexe le plus favorable qui possède une énergie négative inférieure aux autres conformères sélectionnés.
- ✓ L'énergie de complexation dans les deux phases vide et eau est positive indiquant que le processus de transfert de charge n'est pas spontané.
- ✓ L'analyse des énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO à suggérer une grande modification des propriétés électronique des deux molécules après formation du complexe de transfert de charge.
- ✓ La structure du complexe le plus stable CT4 dans le vide et dans l'eau montre que les deux molécules emodine et proflavine sont placées l'une à côté de l'autre et leurs groupements fonctionnels sont très proches pour assurer l'établissement des liaisons intermoléculaires.
- ✓ L'analyse des spectres Infra-rouge a montré la modification des vibrations des différents groupements fonctionnels ainsi que leurs intensités.
- ✓ L'analyse du spectre RMN du proton à montrer la modification des déplacements chimiques des différents protons de l'émodine et de la proflavine après complexation ce qui indique qu'ils sont impliqués dans des interactions mutuelles.
- ✓ Le transfert de charge de la proflavine vers l'emodine est confirmé par la spectroscopie UV-visible, le maximum de l'absorption est dû à la transition électronique de l'orbitale HOMO de la proflavine vers l'orbitale LUMO de l'émodine.
- ✓ Les interactions intermoléculaires sont analysées par différentes techniques : NBO, NCI et MEP, le complexe de transfert de charge est stabilisé par des interactions électrostatiques, liaisons hydrogènes, liaisons de van Der Waals.....etc

Annexe

Tableau.1 charges de Mulliken des deux molécules avant et après formation du complexe de transfert de charge (B3LYP/6-311G++(d,p))

EMODINE		PROFLAVINE		CT4 Dans le vide		CT 4 dans l'eau	
C ₁	-0.1037			C ₁	-0.130	C ₁	-0.378
C ₂	-0.049			C ₂	0.0436	C ₂	-0.470
C ₃	0.2632			C ₃	0.3547	C ₃	0.3709
C ₄	0.2923			C ₄	-0.493	C ₄	-0.095
C ₅	0.4137			C ₅	0.1137	C ₅	0.3983
C ₆	-0.385			C ₆	0.1875	C ₆	0.2687
C ₇	-0.506			C ₇	-0.580	C ₇	-0.543
C ₈	-0.090			C ₈	0.3822	C ₈	0.4136
C ₉	0.6389			C ₉	0.6586	C ₉	0.6332
C ₁₀	-0.824			C ₁₀	-0.828	C ₁₀	-0.672
C ₁₁	0.2455			C ₁₁	-0.070	C ₁₁	0.0325
C ₁₂	0.1421			C ₁₂	-0.057	C ₁₂	-0.172
C ₁₃	-0.667			C ₁₃	-0.603	C ₁₃	-0.625
C ₁₄	0.0391			C ₁₄	-0.024	C ₁₄	-0.011
O ₁₅	-0.302			O ₁₅	-0.005	O ₁₅	-0.118
O ₁₆	-0.279			O ₁₆	-0.276	O ₁₆	-0.256
O ₁₇	-0.214			C ₁₇	-0.192	C ₁₇	-0.345
O ₁₈	-0.243			O ₁₈	-0.205	O ₁₈	-0.237
O ₁₉	-0.170			O ₁₉	-0.217	O ₁₉	-0.269
C ₂₀	-0.267			O ₂₀	-0.222	O ₂₀	-0.293
H ₂₁	0.1685			H ₂₁	0.1542	H ₂₁	0.1724
H ₂₂	0.1704			H ₂₂	0.1487	H ₂₂	0.1743
H ₂₃	0.1685			H ₂₃	0.1631	H ₂₃	0.2204
H ₂₄	0.1877			H ₂₄	0.1567	H ₂₄	0.1806
H ₂₅	0.1393			H ₂₅	0.2426	H ₂₅	0.3120
H ₂₆	0.1722			H ₂₆	0.5595	H ₂₆	0.4865
H ₂₇	0.1631			H ₂₇	0.1718	H ₂₇	0.1926
H ₂₈	0.3476			H ₂₈	0.1595	H ₂₈	0.1711
H ₂₉	0.2808			H ₂₉	0.1699	H ₂₉	0.1612
H ₃₀	0.2725			H ₃₀	0.2760	H ₃₀	0.3115
		C ₃₁	0.0844	C ₃₁	-0.134	C ₃₁	-0.258
		C ₃₂	0.0863	C ₃₂	-0.323	C ₃₂	-0.297
		C ₃₃	-0.471	C ₃₃	-0.053	C ₃₃	-0.239
		C ₃₄	0.5475	C ₃₄	0.4028	C ₃₄	0.3282
		C ₃₅	-0.514	C ₃₅	-0.486	C ₃₅	-0.334
		C ₃₆	-0.469	C ₃₆	-0.313	C ₃₆	-0.348
		C ₃₇	0.2837	C ₃₇	0.4065	C ₃₇	0.4619
		C ₃₈	0.5947	C ₃₈	0.3742	C ₃₈	0.3682
		C ₃₉	-0.764	C ₃₉	-0.628	C ₃₉	-0.394
		N ₄₀	0.0914	N ₄₀	0.3080	N ₄₀	0.1682

		C ₄₁	-0.105	C ₄₁	-0.234	C ₄₁	-0.256
		C ₄₂	0.2862	C ₄₂	-0.410	C ₄₂	-0.274
		C ₄₃	-0.302	C ₄₃	-0.075	C ₄₃	-0.396
		C ₄₄	-0.726	C ₄₄	-0.227	C ₄₄	-0.354
		N ₄₅	-0.321	N ₄₅	-0.435	N ₄₅	-0.365
		H ₄₆	-0.328	N ₄₆	-0.453	N ₄₆	-0.366
		H ₄₇	0.1314	H ₄₇	0.1316	H ₄₇	0.1673
		N ₄₈	0.1378	H ₄₈	0.1483	H ₄₈	0.1962
		H ₄₉	0.1603	H ₄₉	0.1557	H ₄₉	0.1871
		H ₅₀	0.1194	H ₅₀	0.1372	H ₅₀	0.1898
		H ₅₁	0.1383	H ₅₁	0.1316	H ₅₁	0.1672
		H ₅₂	0.1482	H ₅₂	0.1462	H ₅₂	0.1888
		H ₅₃	0.1452	H ₅₃	0.3633	H ₅₃	0.3655
		H ₅₄	0.2585	H ₅₄	0.2810	H ₅₄	0.2788
		H ₅₅	0.2666	H ₅₅	0.2207	H ₅₅	0.2668
		H ₅₆	0.2586	H ₅₆	0.2735	H ₅₆	0.2677
		H ₅₇	0.2636	H ₅₇	0.2588	H ₅₇	0.2765

Tableau.2 paramètres géométriques des deux molécules avant et après formation du complexe de transfert de charge (B3LYP/6-311G++(d,p) (longueur de liaison Å)

EMODIN		PROFLAVINE		CT4 dans le vide		CT4 dans l'eau	
C ₁ -C ₂	1.4014			C ₁ -C ₂	1.40021	C ₁ -C ₂	1.40021
C ₂ -C ₅	1.3909			C ₂ -C ₃	1.40014	C ₂ -C ₃	1.40014
C ₅ -C ₆	1.40168			C ₅ -C ₆	1.39998	C ₅ -C ₆	1.39998
C ₆ -C ₄	1.38977			C ₅ -C ₄	1.40008	C ₅ -C ₄	1.40008
C ₄ -C ₃	1.41061			C ₄ -C ₃	1.39991	C ₄ -C ₃	1.39991
C ₃ -C ₁	1.41805			C ₆ -C ₁	1.39997	C ₉ -C ₁₄	1.39988
C ₇ -C ₃	1.47389			C ₇ -C ₆	1.45997	C ₇ -C ₆	1.45997
C ₇ -C ₈	1.47757			C ₇ -C ₈	1.46000	C ₇ -C ₈	1.46000
C ₄ -C ₁₀	1.48429			C ₅ -C ₁₀	1.45988	C ₅ -C ₁₀	1.45988
C ₁₀ -C ₉	1.50072			C ₁₀ -C ₉	1.45998	C ₁₀ -C ₉	1.45998

C ₉ C ₈	1.4131 7			C ₉ C ₈	1.39997	C ₉ C ₈	1.39997
C ₂₀ C ₅	1.5085 0			O ₂₀ C ₁₀	1.22844 7	O ₂₀ C ₁₀	1.23191
C ₁₁ C ₈	1.4188 5			C ₁₄ C ₉	1.39988	C ₁₇ H ₂₇	1.09317
C ₉ C ₁₄	1.3887 2			C ₃ C ₁₇	1.50988	C ₃ C ₁₇	1.50880
C ₁₄ C ₁₃	1.3937 1			C ₁₄ C ₁₃	1.39982	C ₁₄ C ₁₃	1.39982
C ₁₂ C ₁₃	1.3906 2			C ₁₂ C ₁₃	1.40002	C ₁₂ C ₁₃	1.40002
H ₂₈ O ₁₅	0.9909 7			H ₂₆ O ₁ 6	0.99875	H ₂₆ O ₁₆	0.99929
O ₁₅ C ₁	1.3388 5			O ₁₆ C ₁	1.34005	O ₁₆ C ₁	1.34429
H ₂₄ C ₂	1.0846 0			H ₂₁ C ₂	1.08316	H ₂₁ C ₂	1.08323
H ₂₃ C ₂₀	1.0940			H ₂₈ C ₁ 7	1.09325	H ₂₈ C ₁₇	1.09317
H ₂₁ C ₂₀	1.0940 4			H ₂₉ C ₁ 7	1.09121	H ₂₉ C ₁₇	1.09062
H ₂₂ C ₂₀	1.0909 3			H ₂₂ C ₄	1.08264	H ₂₂ C ₄	1.0821
H ₂₅ C ₆	1.0827 9			H ₂₄ C ₁ 4	1.08438	H ₂₄ C ₁₄	1.08302
O ₁₇ C ₁₀	1.2208 4			O ₁₉ C ₇	1.24014	O ₁₉ C ₇	1.24558
O ₁₆ C ₇	1.2394 3			O ₁₈ C ₁ 3	1.35836	O ₁₈ C ₁₃	1.35435
H ₃₀ O ₁₉	0.9642 2			H ₃₀ O ₁ 8	0.9632	H ₃₀ O ₁₈	0.96593
O ₁₉ C ₁₁	1.3518 6			H ₂₃ C ₁ 2	1.08458	H ₂₃ C ₁₂	1.08412
H ₂₉ O ₁₈	0.9638 5			O ₁₅ H ₂ 5	0.96621	O ₁₅ H ₂₅	0.96635
O ₁₈ C ₁₃	1.3590 4			C ₁₁ O ₁ 5	1.34946	C ₁₁ O ₁₅	1.34976
H ₂₇ C ₁₄	1.0840 8			C ₁₁ C ₁₂	1.39975	C ₁₁ C ₁₂	1.39975
H ₂₆ C ₁₂	1.0849 9			C ₈ C ₁₁	1.39983	H ₂₄ C ₁₄	1.08302
		C ₃₁ C ₃₂	1.3638 9	C ₃₁ C ₃₂	1.34112	C ₃₁ C ₃₂	1.34112
		C ₃₂ C ₃₃	1.4350 0	C ₃₂ C ₃₃	1.40240	C ₃₂ C ₃₃	1.40240
		C ₃₃ C ₃₆	1.3803 0	C ₃₁ C ₃₄	1.39871	C ₃₁ C ₃₄	1.39739

		C ₃₆ C ₃₅	1.4203 9	C ₃₆ C ₃₅	1.39908	C ₃₆ C ₃₅	1.39908
		C ₃₄ C ₃₅	1.4452 4	C ₃₄ C ₃₅	1.39739	C ₃₄ C ₃₅	1.39739
		C ₃₄ C ₃₇	1.3936 4	C ₃₃ C ₃₆	1.34132	C ₃₃ C ₃₆	1.34132
		C ₃₇ C ₃₈	1.3935 8	C ₃₇ C ₃₈	1.39694	C ₃₇ C ₃₈	1.39694
		C ₃₈ C ₃₉	1.4455 4	C ₃₈ C ₃₉	1.39752	C ₃₈ C ₃₉	1.39752
		C ₃₉ C ₄₄	1.4203 1	C ₃₉ C ₄₄	1.39907	C ₃₉ C ₄₄	1.39907
		C ₄₄ C ₄₃	1.3801 6	C ₄₄ C ₄₃	1.34134	C ₄₄ C ₄₃	1.34134
		C ₃₈ C ₄₁	1.4289	C ₃₈ C ₄₁	1.39869	C ₃₈ C ₄₁	1.39869
		C ₄₃ C ₄₂	1.4347 4	C ₄₃ C ₄₂	1.40236	C ₄₃ C ₄₂	1.40237
		C ₄₂ C ₄₁	1.3636 8	C ₄₂ C ₄₁	1.34273	C ₄₂ C ₄₁	1.34273
		C ₃₈ C ₄₁	1.4256 7	C ₃₇ C ₃₄	1.39714	C ₃₇ C ₃₄	1.39714
		N ₄₅ H ₅₅	1.0043 0	N ₄₅ H ₅ 5	1.01420 0	N ₄₅ H ₅₅	1.01104
		C ₄₄ H ₅₇	1.0817	C ₄₄ H ₅₃	1.07920	C ₄₄ H ₅₃	1.07892 4
		C ₄₂ H ₅₆	1.0834	C ₄₂ H ₅₂	1.08655	C ₄₂ H ₅₂	1.08571
		C ₄₁ H ₅₅	1.0837	C ₄₁ H ₅₁	1.08540	C ₄₁ H ₅₁	1.08501
		C ₃₇ H ₅₄	1.0851	C ₃₇ H ₅₀	1.08482	C ₃₇ H ₅₀	1.08439
		C ₄₁ H ₅₁	1.0855 2	C ₄₃ N ₄₅	1.41908	C ₄₃ N ₄₅	1.40529
		C ₄₂ H ₅₂	1.0853 0	N ₄₅ H ₅₄	1.01135	N ₄₅ H ₅₄	1.01127
		C ₄₄ H ₅₃	1.0842 3	C ₃₆ H ₄₉	1.08020 0	C ₄₄ H ₅₃	1.07894
		H ₄₇ C ₃₁	1.0855	N ₄₆ C ₃₃	1.40009	N ₄₆ C ₃₃	1.39735
		H ₄₈ C ₃₂	1.0852 7	H ₄₈ C ₃₂	1.08541	H ₄₈ C ₃₂	1.08553
		H ₅₆ N ₄₆	1.0032	H ₅₆ N ₄₆	1.00968	H ₅₆ N ₄₆	1.01035
		N ₄₆ C ₃₃	1.3778 6	H ₄₇ C ₃₁	1.08541	H ₄₇ C ₃₁	1.08497
		H ₄₉ C ₃₆	1.0842	N ₄₀ C ₃₉	1.34342	N ₄₀ C ₃₉	1.34342

		$N_{45} C_{43}$	1.3778 7	$N_{40} C_{35}$	1.34341	$N_{40}C_{35}$	1.34341
		$H_{54} N_{45}$	1.0036 6	$H_{57} N_{46}$	1.00921	$H_{57}N_{46}$	1.01042