الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SETIF-1 FACULTÉ DE TECHNOLOGIE

THÈSE

Présentée au Département de Génie des Procédés

Pour l'obtention du diplôme de

DOCTORAT

Domaine: Sciences et Technologie

Filière : Génie des procédés Option : Génie des procédés

pharmaceutiques

Par

OUNISSI Ali

THÈME

Calcul par modélisation moléculaire des propriétés physico-chimiques de certaines molécules d'intérêt thérapeutique

Soutenue le 09/01/2022 devant le Jury :

BENTOUHAMI Embarek	Professeur	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Président
BENGUERBA Yacine	Professeur	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Directeur de thèse
OUDDAI Nadia	Professeur	Univ. Elhadj Lakhdar Batna 1	Co-Directeur
SOBHI Widad	M.C.A.	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Examinatrice
MEROUANI Slimane	Professeur	Univ. S. Boubnider Constantine 3	Examinateur
El KOLLI-MERBAH Meriem	M.C.A	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Examinatrice

Remerciements

A l'issue de la rédaction de ce travail, je suis convaincu que la recherche scientifique est loin d'être un travail solitaire.

En effet, je n'aurais jamais pu réaliser ce travail doctoral sans le soutien d'un grand nombre de personnes dont la générosité, la bonne humeur et l'intérêt manifestés à l'égard de mon travail m'ont permis de progresser.

En premier lieu, je tiens à remercier mon directeur de thèse, Professeur **BENGUERBA YACINE**, pour la confiance qu'il m'a accordée en acceptant d'encadrer ce travail doctoral, pour ses multiples conseils et pour toutes les heures qu'il a consacrées à diriger cette recherche.

Mes remerciements vont également au Pr. OVDDAI Nadia, ma codirectrice de thèse, pour m'avoir donné l'opportunité de concrétiser mon intérêt pour un domaine qui complète ma formation de base « la pharmacie » par ce travail. Je tiens à lui exprimer par ces quelques mots ma sincère reconnaissance, pour son soutien, ses encouragements, sa grande disponibilité et ses précieux conseils.

Je remercie vivement le président du jury Pr. BENTOUHAMI Embarek ainsi que les membres examinateurs, Pr. SOBHI Widad, Pr. MEROUANI Slimane et Pr. El KOLLI-MERBAH Meriem pour évaluer ce travail et d'envisager certainement de l'enrichir par leurs précieux conseils.

Je les remercie d'avoir accepté d'honorer par leur présence ce jury de thèse.

J'exprime ma gratitude à tous les collègues, chercheurs et personnel technique, qui m'ont aidé à la réalisation de ce travail de recherche scientifique aussi bien ceux du laboratoire des Matériaux Polymères Multiphasiques, LMPMP de l'Université Ferhat ABBAS Sétif que ceux du laboratoire de Chimie des Matériaux et des Vivants: Activité and Réactivité (LCMVAR), de l'Université de Batna1.

Ali OUNISSI

DEDICACES

Ce travail a été réalisé en premier lieu, grâce à l'aide d'Allah, le tout puissant, le miséricordieux, qui m'a facilité la tâche devant plein d'embûches.

Je le dédie à mes très chers parents; ma mère et mon père ainsi qu'à mon épouse, qui n'ont lésiné sur aucun effort pour la réussite de ce travail, notamment par leur profond amour et leur soutien moral et affectif qu'ils m'ont témoignés et qui m'ont été d'un grand apport tout le long de ce travail de thèse et qui m'ont surtout servi de soutien dans les moments difficiles..., je leur dis mille fois merci.

A tout le reste des membres de ma famille

A tous ceux qui m'aiment

Ali OUNISSI

Liste des tableaux

Tableau I.1. Propriétés des acides et des bases de Lewis selon leurs mollesse et dureté	
Tableau II.1. Comparaison des longueurs de liaisons calculées aux niveaux Camb3lyp et	
B3lyp avec les valeurs expérimentales	. 31
Tableau II.2. Comparaison des longueurs d'onde calculées aux niveaux Camb3lyp et B3	lyp
avec les valeurs expérimentales	32
Tableau II.3. Indice HOMA calculé pour le complexe guanine/cytosine au niveau B3LY	P/6-
311++G (2d,2p) dans le solvant eau et à l'état gaz	. 34
Tableau II.4. Résultats des calculs AIM pour la molécule guanine-cytosine au niveau	
B3LYP/6-311++G (2d, 2p) dans le solvant eau	36
Tableau II.5. Energie d'HOMO et LUMO en ua et les gaps énergétique $\Delta E1$ et	
ΔE2 en ev	37
Tableau II.6. Indices globaux en (ev) : potentiel chimique électronique μ , la dureté η , ind	lice
d'électrophilie ω	38
Tableau II.7. Enthalpie de réaction et enthalpie libre de réaction avec	
B3LYP (6-31G++ (2d, 2p)	40
Tableau II.8. Paramètres thermodynamiques de l'addition des radicaux libres •OH, •O2H	I sur
le complexe G-C et RI G-C	41
Tableau II.9. Enthalpie de réaction et enthalpie libre de réaction	
avec la méthode CBS(QB3)	41
$\textbf{Tableau II.10-a.} \ Energies \ E^{\ (2)} \ des \ principales \ interactions \ stabilisantes \ donneur-accepted \ accepted \ acce$	ur
en (kcal/mol) pour le produit P-G-C-OH	42
Tableau II.10-b. Occupations électroniques pour les orbitales du produit P-G-COH	42
$\textbf{Tableau II.11-a}. \ Energies \ E^{\ (2)} \ des \ principales \ interactions \ stabilisantes \ donneur-accepted \ accepted \ acce$	ur
en (kcal/mol) pour le produit P-G-C-O2H	43
Tableau II.11-b. Occupations électroniques pour les orbitales du produit P-G-C-O2H	
Tableau III.1. Structure de certains dérivés coumariniques simples	
Tableau III.2. Energies des orbitales frontières HOMO (H) et LUMO (L) et écarts HL	
en eV calculés au niveau B3LYP 6-31++G (d,p)	. 57
Tableau III.3. Descripteurs de la réactivité calculés au niveau B3LYP 6-31++G (d,p)	57

Liste des tableaux

Tableau III.4.	Moments dipolaires en Debye (μ), viscosités et coefficients de partage calcu	ulés
	au niveau B3L YP/6-3l++G (d, p)	61
Tableau III.5.	Comparaison entre valeurs des longueurs d'onde d'absorption	
	expérimentales et calculées des dérivés 7,4 de la coumarine	61
Tableau III.6.	Transitions électroniques, longueurs d'onde d'absorption en nm,	
	intensité(f) et type des transitions	62
Tableau III.7.	Distribution des charges atomiques dans les composés C6, C7 et C8	67
Tableau III.8.	Distribution des charges atomiques dans les deux fragments	
	du composé C8	68
Tableau III. 9.	Variation de la longueur de liaison C8-028 dans les états ; fondamental, ex-	cité
	1 ,	69
	Energie (eV) des OMs; haute occupée (HOMO), basse vacante (LUMO) et	
(dureté (eV) des anions	81
Tableau IV.2.	Energie (eV) des OMs; haute occupée (HOMO), basse vacante (LUMO)	
	et dureté (eV) des cations	82
Tableau IV.3.	Décomposition en termes orbitalaires (E _{orb+Pauli}) et électrostatique (E _{elect})	
(des BDE (Kcal/mol) anion/cation dans les LIs, pour une coupure	
1	hétérolytique de la liaison	83
Tableau IV.4.	Charges atomiques de Mulliken dans Tf2N ⁻ , MoEMIM ⁺ et	
]	MoEMIMTf2N, avant et après interaction	84
Tableau IV.5.	Propriétés des points critiques des liaisons hydrogène dans les	
(composés TETRAMBF4 et MoEMIMTf2N	86
Tableau IV.6.	Tension de vapeur (TV) en millibar, coefficient de partage (logP),	
•	viscosité (η) en cPo, densité(d) en g/ml, énergie de Van der Waals (EVdW)	
6	en Kcal/mol et énergie des liaisons hydrogène (HB) en Kcal/mol	
(des liquides ioniques mesurés à 25°C	88

Liste des figures

Figure I.1. Théorie des états de transition	10
Figure I.2. Différence entre le produit cinétique et thermodynamique	11
Figure II.1. Spectres d'absorption du complexe Cytosine-Guanine calculés	
aux niveaux B3lyp et Camb3lyp à l'état gaz et solvaté	32
Figure II.2. Diagramme des transitions électroniques dans le complexe	
Guanine/Cytosine obtenu en méthode TD- B3LYP/6-311++G(2d,2p)	35
Figure II.3. Diagramme des transitions électroniques dans le complexe Guanine/Cytosine	e
OH obtenu en méthode TD-B3LYP/6-311++G (2d, 2p)	35
Figure II.4. Diagramme des transitions électroniques dans le complexe Guanine/ Cytosin	ne
•O ₂ H obtenu en méthode TD- B3LYP/6-311++G (2d, 2p)	36
Figure II.5. Descripteur dual du complexe G/C	39
Figure II.6. Géométries des réactifs, des états de transitions et des produits (les longueurs	s en
A° et les charges NPA de C4 et O sont entre parenthèse)	40
Figure III.1. Structure optimisée de la coumarine non substituée	- 49
Figure III.2. Structure du psoralène et de l'angélicine.	50
Figure III.3. Structure du xanthylène et du séseline.	51
Figure III.4. Structure de la sonde fluorescente à base de coumarine.	52
Figure III.5. Structures optimisées des dérivés coumariniques étudiés	55
Figure III.6. Ecarts énergétiques et surfaces d'iso-densités des orbitales frontières HOMO) et
LUMO des composés C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 et C8	59
Figure III.7. Principales transitions électroniques pour les composés C1-C5	63
Figure III.8. Principales transitions électroniques pour les composés C6-C8	64
Figure III.9. Spectres d'émission des dérivés 3,6 coumariniques.	65
Figure III.10. Comparaison des spectres absorption et émission du composé C8 à	
l'état gaz et dans l'éthanol.	66
Figure IV.1. Exemples de cations formants les LI.	75
Figure IV.2. Exemples d'anions formants les LI.	76

Liste des figures

Figure IV.3. Diagramme orbitalaire du liquide ionique MoEMIMTf2N	84
Figure IV.4. Points critiques des liaisons hydrogènes.	86
Figure IV.5. Représentation du potentiel électrostatique moléculaire MEP des liquides	
ioniques étudiés.	87
Figure IV.6. Corrélation entre la viscosité et l'énergie de Van der Walls	89

Liste des schémas

Liste des schémas	
Schéma II.1 : Le stress oxydatif (déséquilibre entre les facteurs oxydants et antioxydants)	25
Schéma II.2 : La réaction d'attaque du complexe guanine/cytosine par les deux radicaux	
libres •OH et •O ₂ H	34
Schéma II.3 : La nature des orbitales frontières HOMO et LUMO pour le complexe G-C	35
Schéma.II.4: Illustration d'un mode d'action des radicaux hydroxyles (addition sur les doubles	
liaisons) avec une base de G-C	38
Schéma III.1 : Structures optimisées des composés C6 et C7	58
Schéma III.2 : Distribution des charges atomiques pour le composé C6	66
Schéma IV.1 : Structures optimisées des LI étudiés	80

Liste des abréviations

- **ADF:** Amsterdam Density Functional .
- **ADN** : Acide Désoxyribo Nucléique.
- **AIM**: Atoms-In-Molecules.
- **AMCA**: 7-Amino-4-Méthyl Coumarine-3-Acétique.
- **ARN** : Acide Ribo Nucléique.
- **BSSE:** Basis Set Superposition Errors.
- **B3LYP**: Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr .
- **BCP**: Bond Critical Point.
- **BD:** Bond Degree.
- **BDE** : Bond Dissociation Energy.
- **CBS** : Complete Basis Set
- **CCP**: Cage Critical Point.
- **CDFT:** Conceptual Density functional theory
- **CP**: Critical Point.
- **CPCM:** Conductor-like Polarizable Continuum Model.
- **DFT**: Density functional theory
- **ERO**: Espèces Réactives de l'Oxygène.
- **G-C**: Guanine-Cytosine.
- **HB**: Hydrogen Bond.
- **HF**: Hybrid Function.
- **HOMA:** Harmonic Oscillator Model of Aromaticity.
- **HOMO**: Highest Occupied Molecular Orbital
- **HSAB:** Hard and Soft Acids and Bases.
- **ICT**: Intra Charge Transfert.
- **LDA**: Local Density Approximation.
- LI : Liquides Ioniques .
- **LSD**: Local Spin Density.
- LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital.
- **MPA**: Mulliken Population Analyse.
- **MEP**: Molecular Electrostatic Potentials

Liste des abréviations

- **GGA**: Generalized Gradient Approximation.
- **MP2** : Møller-Plesset d'ordre 2
- **NBO**: Naturel Bond Orbital.
- NCP: Nuclei Critical Point.
- **NLMO:** Natural Localized Molecular Orbitals.
- **NPA**: Natural Population Analysis
- **PCM**: Polarizable Continuum Model.
- QTAIM: Quantum Theory of Atoms In Molecules.
- **RCP**: Ring Critical Point.
- RL: Radicaux Libres .
- **SCF**: Self Consistent Field.
- **TDDFT**: Time-Dependent Density Functional Theory .
- **TEP**: Topographie par Emission de Positons.
- T_m : melting point (point de fusion).
- **TS**: Transition State.
- **UV:** Ultra-Violet .
- **Vdw**: Van der waals.
- **VHC**: Virus Hepatite C.

Liste des abréviations
Liste des tableaux
Liste des figures
Liste des schémas

Introduction générale	1
Chapitre-I : Aspects méthodologiques	5
I. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	6
I.1. Les fonctionnelles	. 8
I.1.a. Les fonctionnelles hybrides	8
I.1.b. Classification des bases.	9
II. Approche théorique de la réactivité	10
II.1. Notions de base concernant les mécanismes réactionnels	10
II.1.a. Surfaces d'énergie potentielle	10
II.1.b. Théorie de l'état de transition	10
II.1.c. Postulat de Hammond	. 11
II.2. Les modèles empiriques	11
II.2.a. le principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases)	11
II.2.b. La réactivité chimique basé sur la théorie des orbitales moléculaires	12
II.2.b.1. Théorie des orbitales frontières de Fukui	12
II.2.b.2. La généralisation de Klopman et Salem	12
II.3. Concepts chimiques globaux dérivant de la DFT	13
II.3.a. Descripteurs globaux et locaux	13
II.3.b. Les descripteurs duals.	16
III. La méthode AIM	17
III.1. Caractérisation des points critiques	17
III.2. Analyse topologique.	. 18
IV. La méthode CBS-QB3	19
Références bibliographiques	20

Chapitre-II: Le stress oxydant	23
I. Introduction	24
II. Stress oxydatif et radicaux libres	24
II.1. Le stress oxydant et son impact sur l'organisme	24
II.2. Les RL et les espèces réactives de l'oxygène (ERO)	26
II.2.a. La biochimie des RL et les ERO	26
II.2.b. Exemple de trois RL: O2*, HO*et HO2*	27
II.2.b.1. Le radical superoxyde •O ₂	27
II.2.b.2. Le radical hydroxyle ·OH	28
II.2.b.3. Le radical hydroperoxyle (•O ₂ H)	28
III. Etude de la réactivité des radicaux libres OH*, HO2* avec le	
complexe Guanine/Cytosine.	29
III.1. Méthodes des calculs.	29
III.1.a. Analyse topologique AIM•	29
III.1.b. Calculs CBS-QB3•	30
III.2 Résultats et interprétation.	31
III.2.a. Paramètres structuraux et spectroscopiques	31
III.2.b. Analyse du mécanisme réactionnel	37
III.2.c. L'analyse NBO: Étude des effets donneur-accepteur	41
Références bibliographiques	45
Chapitre-III: les coumarines	48
I. La Coumarine et ses dérivés	49
I.1. propriétés structurales des dérivés coumariniques	49
I.2. propriétés spectroscopiques	. 51
I.2.a. Relation structure/ propriétés photochimiques	51
I.2.b. L'utilisation des coumarines comme sondes fluorescentes	51

I.3. propriétés pharmacologique et thérapeutiques	52
I.3.a. Les dérivés coumariniques comme agents anti-infectieux	53
I.3.b. Propriétés anticancéreuses des dérivés coumariniques	54
II. Etude des propriétés spectroscopiques des dérivés 3,6	
coumariniques	54
II.1. méthodes de calcul	55
II.2. résultats et interprétations	56
II.2.a. Optimisations de géométries	56
II.2.b. Paramètres des orbitales moléculaires frontières	56
II.2.c. Paramètres physico-chimiques issus de la DFT	60
II.2.c.1. Le Coefficient de partage	60
II.2.c.2. Le Moment dipolaire	60
II.2.c.3. La Viscosité	60
II.2.d. Paramètres spectroscopiques issus de la TD-DFT	61
II.2.d.1 Analyse de l'absorption	61
II.2.d.2 Analyse de l'émission	54
II.3.Discussion	
Références bibliographiques 70)
Chapitre-IV: Les liquides ioniques	73
I.Introduction	74
II. Les liquides ioniques (LI)	74
II.1. Définition	74
II.2. Les cations et anions formant les LI	75
II.2.a. Les cations	75
II.2.b. Les anions	75
II.3. Propriétés physicochimiques des LI	76
II.3.a. Le point de fusion	76
II.3.b. La viscosité	77
II.3.c. La conductivité	77

II.3.d. La solubilité	78
II.3.d.1. la solubilité dans les solvants organiques	78
II.3.d.2. la solubilité dans l'eau	78
II.4 Principales applications des liquides ioniques	78
II.4.a. Utilisation des liquides ioniques dans l'électrochimie	78
II.4.b. Les liquides ioniques dans la synthèse organique et catalyse	78
II.4.c. Utilisations thérapeutiques des liquides ioniques	78
III. Etude théorique des propriétés structurales et physicochimiques de	
certains LI	. 79
III.1. Objectif de l'étude	79
III.2. Sélection des Liquides ioniques selon le principe HSAB	80
III.3. Méthode de calculs	81
III.4. Résultats et interprétations.	82
III.4.a. Analyse des BDE (bond dissociation energy)	82
III.4.b. Analyse orbitalaire	83
III.4.c. Analyse AIM (Atom in molecule)	85
III.4.d. Analyse du potentiel électrostatique	87
III.4.e. Analyse des propriétés physicochimiques des LI	87
IV Conclusion	89
Références bibliographiques.	90
Conclusion générale et Perspective	93

Introduction générale

Le processus de découverte d'un médicament est long et onéreux. Entre 12 et 15 ans et près d'un milliard de dollars sont nécessaires à la mise sur le marché d'un médicament [1]. C'est pour cela que les industries pharmaceutiques ont fait des changements majeurs dans le processus de recherche et développement (R&D) des médicaments, qui consistent à prédire les propriétés et activités de molécules avant même que celles-ci ne soient synthétisées [2].

De nos jours, les industries pharmaceutiques consacrent près de 10% de leur budget de recherche et développement, à la recherche de médicaments conçus in-silico (modélisation moléculaire assistée par ordinateur). Cette émergence peut s'expliquer à la fois par le développement et la rapidité des techniques de calculs mais aussi par le faible coût qu'engendrent ces derniers par rapport à des tests dans les laboratoires biologiques.

La recherche du composé "candidat", qui présente la meilleure activité thérapeutique théorique, reste un enjeu majeur de la recherche pharmaceutique. Les techniques de modélisation moléculaire permettent de créer des modèles, dans lesquels plusieurs critères structuraux et physico-chimiques seront étudiés et mesurés afin d'augmenter les chances de succès dans le choix de la molécule candidate.

La modélisation moléculaire fournit au travers des logiciels commerciaux et académiques performants, les outils nécessaires à la construction, la représentation graphique tridimensionnelle, l'analyse, le stockage des modèles moléculaires et les propriétés physico-chimiques qui leurs sont associées. Elle fait appel à un ensemble de techniques informatiques basées sur des méthodes de chimie théorique et de données expérimentales, pour prévoir les propriétés moléculaires et biologiques. Elle est devenue un outil précieux indispensable dans le processus de la conception des médicaments. Ces méthodes peuvent être également mises à profit pour la prédiction des différents paramètres d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination (ADME), qui influent sur la pharmacocinétique ainsi que sa distribution dans l'organisme, en améliorant sa liaison avec une protéine de l'organisme, par exemple.

On peut citer quelques exemples de médicaments qui ont vu le jour sur un écran d'ordinateur, suite aux études de modélisation moléculaire :

- la cyclosporine A, un immuno-suppresseur qui a révolutionné la prévention du rejet d'organe lors d'une transplantation [3]. Elle a été découverte en 1972, lors d'un

programme de criblage de substances naturelles pour la découverte de nouveaux antibiotiques [4].

- L'imidazolopipérazine (GNF156), un nouveau composé antipaludique, qui est le fruit de l'optimisation d'une molécule sélectionnée après screening [5] et qui est actuellement en phase d'essais cliniques.

Dans notre travail, nous avons utilisé plusieurs techniques de chimie quantique, notamment, la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (TFD), (DFT en anglais) [6] ainsi que la (TDDFT) [7], qui seront détaillées dans les prochains chapitres et appliquées à 3 classes de molécules d'intérêt thérapeutique répartis en 3 chapitres :

- Le chapitre-I a été consacré aux méthodes et techniques de modélisation moléculaire utilisées.
- Le chapitre-II, a abordé un sujet très important en thérapeutique, qu'est le stress oxydatif. En effet, énormément d'études récentes ont souligné l'importance du stress oxydant et sa relation étroite avec plusieurs maladies (cancer, cardiopathies) [8,9]. Nous avons étudié le mécanisme réactionnel entre deux radicaux libres (•OH et •O₂H) avec le complexe Cytosine-Guanine qui représente l'unité de base formant l'ADN. Plusieurs paramètres structuraux et thermodynamiques ont été calculés en vue d'apporter plus d'explications sur ce mécanisme.
- Le chapitre-III, concerne les dérivés coumariniques, très utilisés en thérapeutique, comme anticoagulants, anti cancéreux et anti-inflammatoires [10] et qui présentent aussi d'intéressantes propriétés spectroscopiques. Dans ce sens, nous avons étudié la fluorescence d'une série de dérivés coumariniques substitués en position 3,6 par le biais de la TDDFT, ainsi que l'analyse des propriétés structurales et physicochimiques par la DFT.
- Le chapitre-IV, rapporte l'étude des propriétés physicochimiques de certains liquides ioniques, choisis selon le principe HSAB. L'utilisation des liquides ioniques dans le domaine de la pharmacie reste exploratoire et ce ne fût que récemment, que les chercheurs se sont intéressés à cette famille [11]. L'analyse de leur structure et de leurs propriétés physicochimiques déterminées par calcul théorique, nous permettra d'établir des liens structure-propriétés physicochimiques et espérer trouver un liquide ionique utilisable en pharmacie.

Références bibliographiques

- [1] S. Morgan, P. Grootendorst and J. Lexchin. The cost of drug development: a systematic review. *Health Policy*, (2011), 100, 4-17
- [2] Schmid, E.F.; Smith, D.A. Keynote review: Is declining innovation in the pharmaceutical industry a myth?. *Drug Disco. Today* (2005), 10, 1031-1039.
- [3] Borel JF, « History of the discovery of cyclosporin and of its early pharmacological development », Wien. *Klin. Wochenschr.* (2002). 433-437
- [4] Heusler K, Pletscher A: The controversial early history of cyclosporin. *Swiss Med Wkly* (2001), 299–302,
- [5] Nagle, A.; Wu, T.; Kuhen, K.; Gagaring, K.; Borboa, R.; Francek, C.; Chen, Z.; Plouffe, D.; Lin, X.; Caldwell, C.; Ek, J.; Skolnik, S.; Liu, F.; Wang, J.; Chang, J.; Li, C.; Liu, B.; Hollenbeck, T.; Tuntland, T.; Isbell, J.; Chuan, T.; Alper, P. B.; Fischli, C.; Brun, R.; Lakshminarayana, S. B.; Rottmann, M.; Diagana, T. T.; Winzeler, E. A.; Glynne, R.; Tully, D. C.; Chatterjee, A. K., Imidazolopiperazines: lead optimization of the second-generation antimalarial agents. *J. Med. Chem.* (2012), 55, 4244-4273.
- [6] R. G. Parr, W. Yang, Density Functionnal Theory of Atoms and Molecules; *Oxford University Press*: Oxford, (1989).
- [7] M. E. Casida, C. Jamorski, K. C. Casida, and R. D. Salahub, Molecular excitation energies to high-lying bound states from time-dependent density-functional response theory: Characterization and correction of the time-dependent local density approximation ionization threshold. *J. Chem. Phys.* (1998) 4439.
- [8] GhassanM.Saed, Michael P.Diamond, Nicole M.Fletcher. Updates of the role of oxidative stress in the pathogenesis of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*.(2017) 595-602 (145).
- [9] Mariani, E.; Polidori, M.C.; Cherubini, A.; Mecocci, P. Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: An overview. J. *Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed.Life Sci.* (2005), 65–75 (827).
- [10] G. Jurgen, S. Hironobu, C. Shiuan and P. Atul, Steroid sulfatase inhibitors: Promising new tools for breast cancer therapy? *J. Steroid Biochem. Mol. Bio.* (2011), 39-45.

[11] Hough W. L., Smiglak M., Rodríguez H., Swatloski R. P., Spear S. K., Daly D. T., Pernak J., Grisel J. E., Carliss R. D., Soutullo M. D., Davis Jr. J. H., Rogers R. D. The third evolution of ionic liquids: active pharmaceutical ingredients. *New J. Chem.* (2007), 31, 1429.

Chapitre I **Aspects méthodologiques**

I. Théorie de la fonctionnelle de la densité (TFD) ou (DFT)

L'idée centrale de la théorie de la fonctionnelle de la densité électronique est d'exprimer toutes les caractéristiques d'un système quantique non plus à l'aide de la fonction d'onde $\Psi(x^n)$ (4n variables), mais plutôt de la seule fonction densité électronique $\rho(x)$ (4 variables) [1]. En particulier, l'énergie électronique totale peut s'écrire sous la forme :

$$E = E[\rho] \tag{1}$$

Pour mémoire, une fonctionnelle est une application qui a pour variable une fonction (dans notre cas, la densité électronique $\rho(x)$). Une fonctionnelle fait correspondre un nombre à une fonction alors qu'une fonction fait correspondre un nombre à un nombre. L'énergie peut être décomposée en une somme de fonctionnelles :

$$E = E[\rho(r)] = T[\rho] + E_{Ne}[\rho] + V_{ee}[\rho]$$
 (2)

où : T[
ho] est la fonctionnelle d'énergie cinétique, $E_{Ne}[
ho]$ est la fonctionnelle d'énergie d'attraction électron-noyau :

$$E_{Ne}[\rho] = \int v(r)\rho(r)dr \tag{3}$$

et $V_{ee}[\rho]$ est la fonctionnelle d'énergie de répulsion électron-électron. Cette dernière est ellemême, décomposée en deux fonctionnelles :

$$V_{ee}[\rho] = J[\rho] + E_{xc}[\rho] \tag{4}$$

où J[
ho] est la fonctionnelle coulombienne des interactions classiques électron-électron donnée par :

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \iint \rho(r_1) \rho(r_2) \frac{1}{r_{12}} dr_1 dr_2$$
 (5)

et $E_{xc}[\rho]$ est la fonctionnelle d'échange et de corrélation qui contient toutes les interactions électron-électron non classiques. Cette dernière s'écrit généralement comme la somme d'une fonctionnelle d'échange $E_x[\rho]$ et d'une fonctionnelle de corrélation $E_c[\rho]$.

La fonctionnelle de la densité électronique, telle qu'elle est utilisée aujourd'hui, est en fait basée sur les théorèmes publiés en 1964 par Hohenberg et Kohn [2]. Le premier théorème a comme conséquence, que l'énergie de l'état fondamental d'un système ne dépend que de sa densité électronique. Le deuxième théorème qui montre que l'énergie de l'état fondamental est donnée par la densité électronique exacte [3], permet la mise en œuvre du principe variationnel. Cependant, ces théorèmes ne permettent pas pour autant des calculs précis. En particulier, l'énergie ne peut pas être calculée de façon exacte, car l'expression de la fonctionnelle $E_{xc}[\rho]$ n'est pas connue. La méthode de Kohn et Sham, proposée en 1965, permet de remédier à ce problème [3]. Ces auteurs considèrent un système fictif d'électrons non interagissants ayant la même densité électronique que le système réel étudié. Cette méthode propose de calculer l'énergie cinétique notée $T_s[\rho]$ à partir des spin-orbitales φ_i de ce système fictif. L'énergie de répulsion électronique est divisée en deux contributions : l'énergie coulombienne classique $J[\rho]$ et l'énergie d'échange-corrélation $E_{xc}[\rho]$. Selon ce modèle, la fonctionnelle d'énergie s'écrit alors

$$E[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + \int v(r)\rho(r)dr + E_{xx}[\rho]$$
 (6)

où v(r) est le potentiel externe (dans notre cas, celui d'attraction électrons-noyaux) et T_s l'énergie cinétique du système d'électrons sans interaction.

La densité électronique $\rho(r)$ est calculée à partir des spin-orbitales φ_i^{σ} , σ étant le spin associé à l'orbitale φ_i :

$$\rho(r) = \sum_{i,\sigma} \left| \varphi_i^{\sigma}(r) \right|^2 \tag{7}$$

Le modèle de Kohn-Sham se résume alors à résoudre un ensemble d'équations couplées:

$$\hat{h}^{eff} \left| \varphi_i \right\rangle = \varepsilon_i \left| \varphi_i \right\rangle \tag{8}$$

de manière auto-cohérente. Du fait que le modèle de Kohn-Sham n'est pas un modèle à électrons indépendants, l'énergie électronique totale du système E^{KS} n'est pas la somme des énergies des n spin-orbitales φ_i occupées. En fait :

$$E^{KS}[\rho] = \sum_{i} \varepsilon_{i} - J[\rho] + E_{xc}[\rho] - \int v_{xc}(r)\rho(r)dr$$
(9)

Le véritable problème dans l'utilisation de la méthode de Kohn-Sham (dans les méthodes DFT en général) consiste à trouver une bonne approximation de la fonctionnelle E_{xc} qui, bien qu'universelle est inconnue. On sait simplement qu'elle dépend du « trou d'échange-corrélation » $\rho_{xc}(r_1,r_2)$ qui n'est autre que la zone de déplétion créée autour de l'électron par un autre électron du fait du respect du principe de Pauli (pour les électrons de même spin) et de la répulsion de Coulomb qui empêche deux électrons de se trouver au même endroit au même moment.

$$E_{xc}[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho_{xc}(r_1, r_2)}{r_{12}} d^3 r_1 d^3 r_2$$
 (10)

I.1. Les fonctionnelles

Il existe plusieurs familles de fonctionnelles utilisées en DFT. Les fonctionnelles LDA (Local Density Approximation) basées sur le modèle du gaz utilisé. Son extension aux systèmes sans contrainte de spin (unrestricted) prend le nom de LSD (Local Spin Density). Les fonctionnelles GGA (Generalized Gradient Approximation) faisant intervenir le gradient de la densité électronique [4, 5]. Les fonctionnelles utilisées dans ce manuscrit ; sont des hybrides et méritent d'être détaillées.

I.1.a. Les fonctionnelles hybrides

Les fonctionnelles hybrides ont la particularité de faire intervenir une fraction de l'énergie d'échange calculée au niveau Hartree-Fock dans leur expression, d'où leur appellation. Ces fonctionnelles sont évidemment plus coûteuses en temps de calcul que les fonctionnelles LDA et GGA puisqu'elles impliquent un calcul HF à chaque cycle SCF (Self consistent field).

En s'appuyant sur la méthode de la connexion adiabatique, qui consiste dans la recherche de l'énergie exacte du système, Becke a proposé l'équation (11) comme la combinaison d'une partie de l'énergie d'échange de type HF et DFT pour la fonctionnelle hybride B3LYP (Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr) [6].

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a) E_X^{LSDA} + a E_X^{exact} + b\Delta E_X^{B88} + (1 - c) E_C^{LSDA} + cE_C^{LYP}$$
 (11)
Où a = 0.20, b = 0.72 et c = 0.81

a, b et c sont des paramètres ajustés sur des résultats expérimentaux.

Malgré sa grande popularité, la fonctionnelle B3LYP souffre de nombreux défauts qui limitent sa précision, en particulier dans la description des interactions non-covalentes [7].

La fonctionnelle hybride WB97XD est une fonctionnelle de Head-Gordon, où il utilise un modèle de dispersion [8]. Appartenant à une nouvelle classe de fonctions DFT connues sous le nom de fonction à distance séparée, elle est capable à la fois de bien représenter les interactions à courte et longue portée.

La fonctionnelle WB97XD est construite à partir de la fonctionnelle hybride B97 rapportée par Becke [9]. Un facteur de correction non local (long-range correction) est déterminé par une variable w qui contrôle la partition entre les interactions locales et non locales. Le \ll X \gg provient de l'incorporation d'échange exacte.

I.1.b. La classification des bases

La fonctionnelle est toujours accompagnée d'une base de fonctions servant à intégrer les orbitales moléculaires dans une équation. Il y a deux types de fonctions de base :

les bases formées d'orbitales de type Slater exp (-zr) et celles formées de gaussiennes exp(-ar²). Les bases gaussiennes ont une représentation des orbitales atomiques assez pauvre mais simplifient considérablement les calculs des intégrales.

Pour corriger cette représentation incomplète, on utilise des combinaisons linéaires de gaussiennes comme fonctions de bases, appelées fonctions gaussiennes contractées. La plus simple est la base STO-3G, encore appelée base minimale [10], qui signifie que les orbitales de type Slater sont représentées par trois fonctions gaussiennes. Le niveau développé par People comprend les bases split-valence telle que la base 6-311G [11]. C'est une Split Valence-Triple Zeta (SV-TZ) dans laquelle les orbitales de cœur (couches internes) sont exprimées par une contraction de 6 gaussiennes primitives. Les orbitales de la couche de valence sont exprimées par des contractions primitives de type 3,1 et 1, respectivement. Pour une plus grande flexibilité dans l'étude des déformations du nuage électronique dues à l'environnement, nous avons rajouté des fonctions de polarisation. Dans la désignation la plus récente, le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné. Dans la base 6-311G (dp), la notation signifie qu'un jeu de fonctions « p » a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions « d » ont été ajoutées aux autres atomes.

Un autre type de fonctions est indispensable à inclure dans la base d'orbitale atomique chaque fois que le phénomène physique nécessite une bonne description de l'espace. La base 6-311++G(dp) est une split valence SV-TZ 6-311G avec des orbitales diffuses et des orbitales de polarisation sur tous les atomes.

II. Approche théorique de la réactivité

II.1. Notions de base concernant les mécanismes réactionnels

II.1.a. Les surfaces d'énergie potentielle

Pour étudier le mécanisme d'une réaction, ou pour prévoir la réactivité d'un système. Les chimistes théoriciens s'appuient sur l'outil ; surfaces d'énergie potentielle.

Les surfaces d'énergie potentielle peuvent être construites par les méthodes de chimie quantique. Il est clair que si on parvient à construire la surface d'énergie potentielle associée à une réaction chimique, il sera possible de déterminer le mécanisme réactionnel le plus probable. Les méthodes de dynamique moléculaire proposent la solution ; cependant ce sont des méthodes très onéreuses en temps de calculs.

Il est possible dans certains cas, d'obtenir des informations sur la vitesse d'un mécanisme en ne calculant que certains points bien particuliers de la surface d'énergie potentielle. On parle alors de méthodes statiques. Ces dernières sont basées sur la théorie de l'état de transition développée par H. Eyring [12].

II.1.b La théorie de l'état de transition

La théorie de l'état de transition vise la formulation des constantes de vitesse des réactions élémentaires. Elle est basée sur des hypothèses [13].

- L'existence d'une surface au niveau de l'état de transition divise la surface d'énergie potentielle entre la région des réactants et la région des produits (*Figure I.1*). Les trajectoires traversant cette surface en provenance de la région des réactants conduisent obligatoirement aux produits.
- Même lorsque les -réactants et produits- ne sont pas à l'équilibre chimique, les réactants sont en équilibre avec les complexes activés ;
- Dans leur région, les molécules de réactants sont à l'équilibre thermique ;
- La réaction chimique est électroniquement adiabatique, et ceci même au voisinage de l'état de transition.

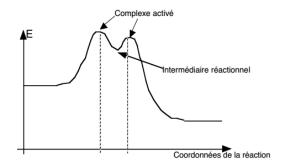


Figure I.1 : Théorie des états de transition.

Dans ces conditions, la constante de vitesse k est donnée par l'équation d'Eyring (12)

$$k = \frac{k_B T}{h} exp\left(\frac{\Delta^{\neq} S^{\circ}}{R}\right) exp\left(\frac{\Delta^{\neq} H^{\circ}}{RT}\right) = \frac{k_B T}{h} exp\left(\frac{\Delta^{\neq} G^{\circ}}{RT}\right)$$
(12)

Les valeurs d'activation des grandeurs thermodynamiques correspondent à leurs variations molaires pour aller des réactants aux complexes activés. Il est intéressant de remarquer que dans le cadre de la théorie de l'état de transition, pour connaître la constante de vitesse d'une réaction élémentaire, il suffit de connaître les paramètres thermodynamiques du ou des réactant(s) et ceux de l'état de transition. Il est donc tout à fait possible de ne caractériser que certains points de la surface d'énergie potentielle pour avoir accès à la vitesse d'une réaction chimique.

II.1.c. Le postulat de Hammond

Certaines réactions conduisent à la formation de plusieurs produits. Avant l'atteinte de l'équilibre thermodynamique ; le produit majoritaire formé le plus rapidement est appelé produit cinétique. Lorsque l'équilibre est atteint, le produit le plus stable est appelé produit thermodynamique. La *figure 1.2*, montre que P1 dans le cas 2, est le produit cinétique et thermodynamique. Dans le cas 1, P1 est le produit cinétique et P2 le produit thermodynamique. Pour les réactions exothermiques, l'état de transition est tardif est proche énergétiquement et structurellement du produit. Dans le cas des réactions endothermiques, l'état de transition est précoce et ressemble au réactant [14].

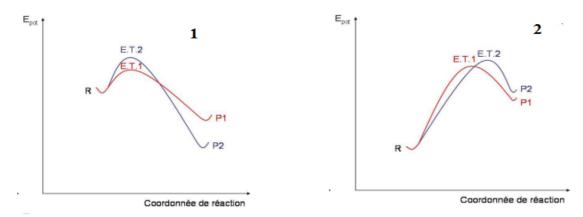


Figure I.2 : Différence entre le produit cinétique et thermodynamique.

II.2. Les modèles empiriques

II.2.a. Le principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases)

En se basant sur différentes données expérimentales [15-17], Pearson a établi une classification des propriétés des acides et bases de Lewis selon leurs mollesse et dureté.

Les données du *tableau I.1*, ont permis à Pearson d'énoncer le principe HSAB qui stipule que les acides durs préfèrent se lier aux bases dures et les acides mous aux bases molles [18].

	Dur	Mou
	Charge positive prononcée	• Faible charge
Acide	Faible polarisabilité	Polarisabilité élevée
	Petite taille	Grande taille
	Électronégativité élevée	Électronégativité basse
Base	Difficilement oxydable	Oxydation facile
	Faible polarisabilité	Polarisabilité élevée

Tableau I.1: Propriétés des acides et bases de Lewis selon leur mollesse et dureté.

Ce principe s'avère très utile pour prévoir la réactivité d'un électrophile vis-à-vis d'un nucléophile : mais il ne permet pas de la comprendre.

II.2.b. La réactivité chimique basé sur la théorie des orbitales moléculaires II.2.b.1. La théorie des orbitales frontières de Fukui

La théorie des orbitales frontières a été développée dans les années 1950 par K. Fukui [18]. L'idée originale consiste à postuler qu'au cours d'une réaction entre un nucléophile et un électrophile, le transfert de charge qui a lieu au voisinage de l'état de transition met en jeu principalement les électrons de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée. Ainsi, la HOMO qui renferme les électrons de plus haute énergie, donc les plus faciles à céder, est en rapport avec le caractère donneur d'électrons de la molécule. La LUMO au contraire renseigne sur le caractère accepteur d'électrons de la molécule. D'une manière générale, plus les orbitales des réactifs sont proches, plus forte sera l'interaction entre ces orbitales. L'interaction dominante et la vitesse de réaction dépendent des énergies relatives de ces orbitales.

II.2.b.2. La généralisation de Klopman et Salem

L'union de deux partenaires est le résultat de trois contributions : électrostatique, stérique et transfert de charge. La contribution stérique est la somme des interactions déstabilisantes à quatre électrons. Cette contribution dépend peu de la façon dont les deux partenaires s'approchent l'un de l'autre et ne permet pas d'expliquer la régiosélectivité ou stéréosélectivité d'une réaction. Si entre deux approches possibles des deux partenaires, ΔE_{IE} reste à peu près constante alors que ΔE_{TC} varie beaucoup, c'est le transfert de charge qui va

gouverner la sélectivité de la réaction. On dit alors que la réaction est sous contrôle de transfert de charge. Au contraire, si c'est ΔE_{TC} qui reste à peu près constant et ΔE_{IE} qui varie beaucoup, la réaction est dite sous contrôle électrostatique.

D'après la classification de Pearson des acides et des bases de Lewis en espèces dures ou molles, une espèce dure est plus susceptible qu'une espèce molle de conduire à un terme ΔE_{IE} stabilisant. Il s'ensuit que l'interaction d'un acide dur et d'une base dure conduit à un terme ΔE_{IE} très stabilisant et à un terme ΔE_{TC} non stabilisant alors que l'interaction d'un acide dur et d'une base molle conduit à deux termes ΔE_{IE} et ΔE_{TC} faiblement stabilisants, de même que l'interaction d'un acide mou avec une base dure. Enfin, l'interaction d'un acide mou et d'une base molle se traduit par un terme ΔE_{IE} presque nul mais à une contribution ΔE_{TC} très stabilisante.

Les informations extraites des calculs DFT sont restreintes, la recherche des descripteurs doit alors continuer. Les deux approches complémentaires à savoir la DFT conceptuelle (CDFT) et l'analyse quantique et théorique de l'atome dans une molécule (QTAIM) apportent plus de lumière sur les propriétés intrinsèques des réactifs (approche, régiosélectivité...), la nature des interactions spécifiques (liaisons intramoléculaires, répulsions stériques...) expliquant la (dé)stabilisation.

II.3. Concepts chimiques globaux dérivant de la DFT

Le modèle de la DFT conceptuelle, selon l'appellation de R. G. Parr [19], nous permet de voir de quelle manière on retrouve les résultats des modèles précédents, et comment il est possible d'aller encore plus loin dans la rationalisation de la réactivité chimique et dans la définition d'indices de la réactivité.

II.3.a. Les descripteurs globaux et locaux

On peut classer les descripteurs de la réactivité selon le degré de localité auxquels ils correspondent. Ainsi, μ , η , γ , N et S sont des grandeurs indépendantes de l'espace. Ils prennent la même valeur en tout point du système auquel ils se rapportent. On les qualifie de descripteurs globaux. Ils permettent de décrire des concepts chimiques tels que la stabilité ou encore la réactivité globale d'une molécule.

Alternativement, $\rho(r)$, f(r) et s(r) sont des grandeurs qui dépendent de la position dans l'espace. Leurs valeurs diffèrent en chaque point du système qu'ils caractérisent. Ces descripteurs de réactivité sont appelés descripteurs locaux. Ils peuvent renseigner sur la

différence de réactivité de deux sites intra- ou intermoléculaire. Ce sont donc des descripteurs adaptés pour décrire la réactivité locale.

Parr et Yang ont démontré que la majeure partie de la théorie frontière d'électron de la réactivité chimique peut être rationalisée par la DFT. L'atome avec la plus grande fonction de Fukui est fortement réactif comparé aux autres atomes dans la molécule. Pour cette raison, les fonctions de Fukui f(r) et la mollesse globale s(r) sont des quantités locales de grand intérêt dans les réactions chimiques. La f(r) peut être définie comme :

$$f(r) = \left(\frac{\delta p(r)}{\delta N}\right)_{V(r)} \tag{13}$$

où $\rho(r)$ est la densité électronique. Qui mesure la sensibilité du potentiel chimique pour une perturbation externe à un point particulier, donc f(r) donne indirectement la réactivité d'un site particulier et par conséquent agit comme indice de réactivité. La mollesse locale est définie dans l'équation (14):

$$s(r) = f(r)S = (\delta \mu / \delta v(r))_{N}S$$
 (14)

où f(r) est la fonction de Fukui présentée par Parr et Yang, S est la mollesse globale, μ est le potentiel chimique, identifié comme étant l'électronégativité négative. Si $\rho(r)$ est une fonction discontinue de N, trois types de f(r) correspondants à une attaque nucléophile, électrophile ou radicalaire peuvent être définis pour tout atome ou molécule :

$$f^{+}(r) = (\frac{\delta \rho(r)}{\delta N})_{V(r)}^{+} \qquad \text{- pour une attaque nucléophile };$$

$$f^{-}(r) = (\frac{\delta \rho(r)}{\delta N})_{v(r)}^{-} \qquad \text{- pour une attaque électrophile };$$

$$f^{0}(r) = (\frac{\delta \rho(r)}{\delta N})_{v(r)}^{0} \qquad \text{- pour une attaque radicalaire.}$$

Cependant, l'évaluation de ces valeurs de f(r) est compliquée. Yang et Mortier [XX] ont donné un simple procédé pour évaluer f_k (fonction condensée de Fukui), basée sur l'analyse de la population de Mulliken (MPA) et l'approximation de différence finie de l'eq. (7). Dans une approximation de différence finie, pour un système de N électrons, les valeurs de f_k sont donnés par :

$$f_k^+ = q_k(N+1) - q_k(N)$$
 (15)

$$f_k^- = q_k(N) - q_k(N-1)$$
 (16)

$$f_k^0 = q_k(N+1) - q_k(N-1)/2$$
 (17)

Où $q_k(N)$, $q_k(N-1)$ et $q_k(N+1)$ représente la population électronique dans l'atome k pour N, N-1 et N+1 systèmes électroniques respectivement.

 f_k^+ et f_k^- représentent l'habilité de l'atome k à réagir avec un nucléophile et électrophile, respectivement. Une valeur élevée de f_k^+ indique que l'atome k présente un caractère électrophile indiquant de ce fait une haute probabilité pour une attaque nucléophile sur ce site ; d'autre part, une valeur élevée de f_k^- signifie que le site k est plus nucléophile et disponible pour des attaques électrophiles. Les indices de mollesse locaux sont définis respectivement comme :

$$s_k^+ = f_k^+ S \tag{18}$$

$$s_{k}^{-} = f_{k}^{-} S \tag{19}$$

Des indices globaux sont définis comme des dérivés de l'énergie électronique (E) par rapport à N le nombre d'électron du système, en gardant le potentiel extrême v(r) constant. Le potentiel chimique électronique μ qui a été identifié par l'électronégativité négative $(\chi = -\mu)$ et la dureté chimique η introduits par Parr et Pearson sont alors définis dans (20) et (21).

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{\nu(r)} \qquad (20) \qquad ; \qquad \eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right)_{\nu(r)} \qquad (21)$$

Le potentiel chimique électronique μ qui caractérise la tendance des électrons à s'échapper d'un système en équilibre et la dureté chimique η ont été rapprochés en termes d'énergies d'un électron des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO, E_H et E_L , respectivement en utilisant les relations suivantes :

$$\mu = \frac{E_H + E_L}{2} \tag{22}$$

$$\eta = \frac{E_L - E_H}{2} \tag{23}$$

D'autres paramètres de réactivité qui peuvent être définis à partir du potentiel chimique électronique μ et la dureté chimique η , sont la mollesse globale $S=(1/\eta)$ et l'électrophilicité globale $\omega=\mu^2/2\eta$ où une valeur élevée de μ et une valeur basse de η caractérisent un bon électrophile.

II.3.b. Les descripteurs duals

Le descripteur dual de la réactivité peut être défini comme :

- la réponse des fonctions de Fukui à la variation du nombre d'électrons du système [20] ;
- la variation de la dureté du système lorsque le potentiel externe change [21].

Il est important de garder en mémoire que les fonctions de Fukui correspondent à la réponse de la densité électronique au changement du nombre de particules. Ceci se traduit mathématiquement par la relation suivante :

$$\Delta f(r) = \left(\frac{\partial f(r)}{\partial N}\right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial n}{\partial v(r)}\right)_{N} \tag{24}$$

À partir des définitions mathématiques, il est possible de trouver des relations liant l'indice dual

et les fonctions de Fukui électrophiles, nucléophiles et radicalaires.

$$f^{+}(r) = f^{\circ}(r) + \frac{1}{2}\Delta f(r)$$

$$f^{-}(r) = f^{\circ}(r) - \frac{1}{2}\Delta f(r)$$
(25)

La différence entre $f^+(r)$ et $f^-(r)$ conduit directement à la relation :

$$\Delta f(r) = f^{+}(r) - f^{-}(r)$$
 (26)

D'après l'équation (26), le descripteur dual est défini comme la différence entre les fonctions de Fukui f^+ et f^- [22, 23]. Il peut donc prendre des valeurs positives et des valeurs négatives. Un site avec une valeur très positive du descripteur dual correspond à un site où f+(r)>f-(r), i.e. un site plus apte à recevoir de la densité électronique qu'à en céder, où encore plus électrophile que nucléophile. À l'inverse, un site avec une valeur très négative du descripteur dual doit correspondre à un site plus apte à céder de la densité électronique qu'à en recevoir, i.e. plus nucléophile qu'électrophile. Enfin, un site avec une valeur du descripteur dual proche de zéro correspond à un site dont la capacité à recevoir et celle à céder de la densité électronique sont équivalentes.

III. La méthode AIM

La théorie AIM (Atoms In Molecules), développée par le professeur Bader [24], offre une description topologique d'une molécule. Sur la base de l'analyse de la densité électronique

 $\rho(r)$. La théorie AIM confirme l'existence d'une liaison entre deux atomes par la présence d'un point critique. La caractérisation est fondée sur des critères électroniques [25]. Ce point est défini comme étant un minimum de la densité électronique le long du chemin de la liaison et un maximum dans les deux autres directions perpendiculaires.

III.1. Caractérisation des points critiques

Un point critique (CP en anglais) est un point où la densité électronique présente un maximum ou un minimum.

Il existe quatre types de points critiques :

- NCP (Nuclei Critical Point) : point critique de noyau ;
- BCP (Bond Critical Point): point critique de liaison;
- RCP (Ring Critical Point) : point critique de cycle ;
- CCP (Cage Critical Point) : point critique de cage.

Quel que soit le type de points critiques, ceux sont toujours des points pour lesquels le gradient de la densité électronique est nul $(\nabla \rho(r) = 0)$. Le Laplacien de la densité électronique est un critère de différenciation entre les quatre types de points critiques. Pour un point critique de liaison (BCP) $\nabla \rho(r)$ est égal à zéro selon x,y et z et $\nabla 2$ $\rho(r)$ est négatif selon x et y et positif selon z. C'est pourquoi les points critiques suivent la notation suivante :

NCP
$$\longleftrightarrow$$
 (3, -3)
BCP \longleftrightarrow (3, -1)
RCP \longleftrightarrow (3, +1)
CCP \longleftrightarrow (3, +3)

Le premier chiffre (ici 3) indique que $\nabla \rho$ est égal à zéro dans les trois directions de l'espace. Le deuxième chiffre est la somme des signes de $\nabla^2 \rho$ dans les trois directions de l'espace. Ainsi pour un BCP, on a deux signes négatifs et un signe positif soit (-1) + (-1) + (1) = -1. Il existe une équation équivalente à celle de la variance en thermodynamique qui permet de vérifier que l'on a trouvé tous les points critiques (relation de Poincare-Hopf) :

$$N_{NCP} - N_{BCP} + N_{RCP} - N_{CCP} = 1$$

La localisation des BCP est obtenue à l'aide des algorithmes de calcul [26].

III.2. Analyse topologique

La nature de cette liaison peut être décrite par la valeur de la densité électronique, $\rho(r)$, et le laplacien de la densité électronique, $\nabla^2 \rho(r)$. Ainsi, l'interaction sans partage des électrons ou de l'interaction couche fermée, que l'on trouve dans les états répulsifs des gaz nobles, les liaisons ioniques, les liaisons hydrogènes et les liaisons Van der Waals, sont caractérisées par une faible valeur de $\rho(r)$ et des valeurs de $\nabla^2 \rho(r)$ positives, tandis que les valeurs élevées de $\rho(r)$ et $\nabla^2 \rho(r)$ négatifs sont liées à la présence de la liaison covalente [27].

Une meilleure description peut être basée sur d'autres propriétés telles que la densité d'énergie cinétique G(r), la densité d'énergie électronique totale H(r) et le rapport de ces quantités à la densité électronique $\rho(r)$ [28]. Le Laplacien est lié à la densité d'énergie cinétique G(r) (partout positive) et à la densité d'énergie potentielle V(r) (partout négative) à chaque point [29].

Selon le signe de la densité d'énergie totale $H(r_c)$, Espinosa et al. [30-32], ont classé l'interaction atomique selon :

• la classe I, correspond à une interaction à couche fermée pure ;

$$(\rho (r) < 0.07, \nabla^2 \rho (r) > 0, H (r_c) > 0, |V| / G < 1)$$

• la classe II, est liée aux interactions intermédiaires ;

$$(0.07 < \rho (r) < 0.15, \nabla^2 \rho (r) < 0, H (r_c) < 0, 1 < |V| / G < 2)$$

• la classe III, correspond à une interaction covalente pure.

$$(\rho (r) > 0.15, \nabla^2 \rho (r) < 0, H (r_c) < 0, |V| / G > 2)$$

IV. Méthode CBS-QB3

La méthode CBS-QB3 est une méthode combinée, avec plusieurs niveaux de calcul, avec comme première étape une optimisation de géométrie et un calcul de fréquences utilisant la DFT avec une grande base puis en second lieu, un calcul d'énergie au niveau MP2 avec une base très étendue et en dernier, des calculs d'ordre supérieur au niveau MP4 permettant d'avoir avec plus de précision l'énergie de corrélation mais avec des bases de tailles inférieures.

L'enthalpie et l'enthalpie libre de chaque point stationnaire ont été évaluées à T=298,15K et à P=1atm au moyen de la fonctionnelle B3LYP et la méthode composite CBS-QB3. La méthode CBS-QB3 fournit une bonne concordance vis-à-vis des données thermochimiques expérimentales [33, 34]. Il convient de noter que les énergies de toutes les structures ont été obtenues en utilisant la méthode CBS-QB3 et corrigées pour tenir compte des différences de

point zéro énergies, mises à l'échelle par vibration 0,99 [35]. De plus, l'étude de Dybala-Defratyka al. [36] suggère que dans la méthode CBS-QB3, les erreurs de l'énergie d'atomisation sont inférieures à 4 kcal/mol. La méthode CBS-QB3 standard nécessite une correction de contamination de spin des structures à couches ouvertes [37].

Dans ce travail, l'enthalpie de formation notée ΔH_f° pour toutes les espèces impliquées dans la réaction a été calculée en présence du solvant H_2O et suivant la base décrite par Stipa [33] et Curtiss et al. [38].

Les enthalpies théoriques de formation à $0^{\circ}K$ sont calculées en soustrayant les énergies d'atomisation non relativistes calculées $\Sigma D0$ des enthalpies de formation des atomes isolés. Pour la molécule $A_xB_vH_z$, l'enthalpie de formation à $0^{\circ}K$ est donnée par l'équation :

$$\Delta H_{f}^{0}(A_{x}B_{y}H_{z},0^{\circ}K) = x\Delta H_{f}^{0}(A,0^{\circ}K) + (y\Delta H_{f}^{0}(B,0^{\circ}K) + z\Delta H_{f}^{0}(H,0^{\circ}K) - \sum D_{0}$$
 (27)

Les enthalpies théoriques de formation à 298 °K sont calculées par l'équation suivante :

$$\Delta H_f^0(A_x B_y H_z, 298K) = \Delta H_f^0(A_x B_y H_z, 0K) + [H^0(A_x B_y H_z, 298K) - H^0(A_x B_y H_z, 0K) - x[H^0(A, 298K) - H^0(A, 0K)] - y[H^0(B, 298K) - H^0(B, 0K)] - z[H^0(H, 298K) - H^0(H, 0K)]$$
(28)

Références bibliographiques

- [1] R. G. Parr, W. Yang, Density Functionnal Theory of Atoms and Molecules; *Oxford University Press: Oxford*, (1989).
- [2] P. Hohenberg, W. Kohn. Inhomogeneous Electron Gas. Phys. Rev, (1964), 136, B864.
- [3] W. Kohn, L. J. Sham. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* (1965), 140, A1113.
- [4] S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Can. J. Phys.*, (1980), 58, 1200.
- [5] T. Ziegler. Théorie fonctionnelle de la densité approximative comme outil pratique en énergétique et dynamique moléculaires. *Chem. Rev.*, (1991), 91, 651.
- [6] A. D. Becke, Density functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys*, (1993), 98, 5648.
- [7] L. Goerigk and S. Grimme. A thorough benchmark of density functional methods for general Main group thermochemistry, kinetics, and noncovalent interactions. *Physical Chemistry Chemical Physics*, (2011), 13, 6670–6688.
- [8] J.-D. Chai and M. Head-Gordon, « Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom- atom dispersion corrections ». *Phys. Chem. Chem. Phys.*, (2008), 6615-6620.
- [9] A. D. Becke, Density-functional thermochemistry. V. Systematic optimization of exchange-correlation functional. *J. Chem. Phys*, (1997), 107, 8554–8560.
- [10] Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. Self Consistent Molecular Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian Type Basis for Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. *J. Chem. Phys.*, (1971), 54, 724–728.
- [11] Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; De Frees, D. J. Pople, J. A. Self Consistent Molecular Orbital Methods. XXIII. A Polarization Type Basis Set for Second Row Elements. *J. Chem. Phys.* (1982), 77, 3654–3665.
- [12] H. Eyring. The Activated Complex in Chemical Reactions . J. Chem. Phys., (1935), 3, 107-115.
- [13] E. Wigner. The transition state method. Trans. Faraday Soc. (1938), 34, 29-41.
- [14] G. S. Hammond. A correlation of reaction rates. *J. Am. Chem. Soc*, (1955), 77, 334-338.
- [15] R. G. Pearson. Acids and Basis. Science, (1966), 151, 172.
- [16] R. G. Pearson, J. Songstad. Application of the Principle of Hard and Soft Acids and Bases to Organic Chemistry. *J. Am. Chem. Soc*, (1967), 89, 1827.
- [17] R. G. Pearson. Hard and Soft Acids and Bases. J. Am. Chem. Soc (1963), 85, 3533-3539

- [18] A. Rauk. Orbital interaction theory of organic chemistry. *John Wiley and sons*, (1994),73.
- [19] R. G. Parr et W. Yang. Density-functional theory of the electronic-structure of molecules *Annu. Rev. Phys. Chem*, (1995), 46, 701-728.
- [20] Parr, R.G.; Yang, W. Density Functional Theory of Atoms and Molecules. *J. Am. Chem. Soc*, (1984), 106, 4049.
- [21] Pearson, R. G. Underlying theories. J. Chem. Educ. (1968), 45, 581.
- [22] Ayers, P. W.; Morell, C.; De Proft, F.; Geerlings, P. Understanding the Woodward–Hoffmann rules by using changes in electron density. *Chem. Eur. J.* (2007), 13, 8240-8247.
- [23] Morell, C. Grand, A. Toro-Labbe. Theoretical Support for Using the f(r) Descriptor. *Chem. Phys. Lett*, (2006), 425, 342-346.
- [24] Bader R F W. Atoms in Molecules a Quantum Theory, Oxford University Press: Oxford, (1990).
- [25] Popelier P.L.A., Logothetis G. Characterizing Agosticity Using the Quantum Theory of Atoms in Molecules: Bond Critical Points and Their Local Properties, *J. Organomet. Chem.* (1998), 555, 101.
- [26] Etienne Derat, thèse doctorat, Étude théorique de la formation et de la réactivité de complexes organométalliques à base de zirconium, *Université de Reims Champagne-Ardenne* (2004).
- [27] Salima Lakehal, thèse doctorat, Étude théorique des propriétés et de la structure électronique Des composés de l'ytterbium, mono et bimétalliques, *Université de Batna*, (2013).
- [28] I.V. Novozhilova, A.V.Volkov, P. Coppens. On the Nature of the Lowest Triplet Excited State of the [Rh2(1,3-diisocyanopropane)4]²⁺ Ion. *Inorganic Chemistry*, (2004), 43, 7, 2299.
- [29] E. Espinosa, I. Alkorta, J. Elguero, E. Molins. From weak to strong interactions: A comprehensive analysis of the topological and energetic properties of the electron density distribution involving X-H···F-Y systems. *J. Chem. Phys.*, (2002), 117, 12, 5529.
- [30] Bader R. F. W, Essén H. The Characterization of Atomic Interactions. *J. Chem. Phys*, (1984), 80, 1943.
- [31] Egorova A. N., Tsirelson V. G. Electron distribution and chemical bonding in m3(xo 4)2 molecules (m = mg, cu; x = p, v) as determined by ab initio calculations. *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, (2006), 51, 941.
- [32] Carles B., Costas M., Poblet J.M., Rohmer M. Electronic Structure of Rh₂(CO)(CO)₂(H₂PCH₂PH₂)₂. An Example of a Non-A-Frame Structure. *Inorg. Chem*, (1996) 35, 11. 3298.

- [33] Stipa, P. The reactivity of aminoxyls towards peroxyl radicals: an ab initio thermochemical study. *J. Chem. Soc*, (2001), 1793.
- [34] Tiu, Gerald C., Tao, Fu-Ming. Theoretical mechanisms and kinetics of the hydrogen abstraction reaction of acetone by chlorine radical. *Chem. Phys. Lett*, (2006), 428, 42-48.
- [35] Montgomery, J.A., Frisch, M.J., Ochterski, J.W., Peterson, G.A. Complete basis set model chemistry. VI. Use of density functional geometries and frequencies. *J. Chem. Phys*, (1999), 110, 2822.
- [36] Dybala-Defratyka, A., Paneth, P., Pu, J., Truhlar, D.G., Benchmark results for hydrogen atom transfer between carbon centers and validation of electronic structure methods for bond energies and barrier heights. *J. Phys. Chem*, (2004), 108, 2475.
- [37] Wood, G.P.F., Henry, D.J., Radom, L. Performance of the RB3-LYP, RMP2, and UCCSD (T) Procedures in Calculating Radical Stabilization Energies for •NHX Radicals. *J. Phys. Chem*, (2003), 107, 7985.
- [38] Curtiss, L.A., Raghavachari, K., Redfern, P.C., Pople, J.A. Assessment of Gaussian-2 and density functional theories for the computation of enthalpies of formation. *J. Chem. Phys*, (1997), 106, 1063.

Chapitre-II

Le stress oxydant

Comparaison de la réactivité des radicaux libres ·OH et ·O₂H avec le complexe Guanine / Cytosine

I. Introduction

De nos jours, le stress oxydant constitue un sujet très important dans les recherches médicales à cause de son implication dans diverses pathologies humaines, tels que l'athérosclérose [1], cancers [2], maladies cardiovasculaires [3], pathologies neuro-dégénératives [4] et autres [5]. A partir des années soixante et les études de Mc Cord et Fridovich, qui ont montré l'existence de l'anion superoxyde en milieu vivant [6], les recherches en biochimie des radicaux libres (RL) ne cessent d'augmenter [7-9].

Dans ce chapitre nous avons étudié la réactivité de deux RL •OH et •O₂H vis à vis du complexe Guanine/ Cytosine qui constitue un fragment de l'ADN. En effet, l'ADN renferme tout le matériel génétique et constitue la base pour la synthèse protéique dans l'organisme et par conséquent toute atteinte à ce dernier aurait des conséquences pathologiques graves.

Contrairement au radical •OH, qui a été énormément étudié, et connu comme étant le RL le plus réactif in Vivo [10], le radical •O₂H est largement sous-estimé, principalement à cause de sa faible présence dans le cytoplasme cellulaire [11], mais qui présente d'intéressantes propriétés ; notamment sa grande mobilité, sa réactivité et sa spécificité vis à vis des molécules biologiques. Il a été démontré, dernièrement qu'il jouait un rôle important dans l'initiation de la lipopéroxidation, en réagissant spécifiquement avec certains acides gras poly insaturés [12].

Les différentes structures étudiées ont été optimisées en utilisant la méthode DFT au niveau du calcul B3LYP/6-311G++ (2d, 2p) via le programme Gaussian 09W [13]. L'analyse des orbitales naturelles liantes (NBO) [14] nous a permis la quantification du transfert de charge des orbitales occupées (donneuses d'électrons) aux orbitales vacantes (acceptrices d'électrons). L'enthalpie et l'enthalpie libre de chaque point stationnaire ont été évaluées à T=298,15K et à P=1atm par la méthode composite CBS-QB3 [15], dans ce travail l'enthalpie de formation (ΔH_f°) pour toutes les espèces impliquées dans la réaction a été calculée suivant la base décrite par Curtis et al [16] et Stipa [17]. L'analyse de la fonction d'onde [18], le potentiel chimique électronique (μ) et le descripteur dual $\Delta f(r)$ [19] ont permis l'identification du site réactif ainsi que la nature de la réactivité.

II. Stress oxydant et radicaux libres

II.1. Le stress oxydant et son impact sur l'organisme

Le stress oxydant est défini comme étant un déséquilibre entre les facteurs oxydants et antioxydants à l'intérieur de l'organisme (voir *Schéma II.1*). Il peut être provoqué soit par une

surproduction de RL ou par un manque d'antioxydants. Dans les deux cas les conséquences peuvent être néfastes pour le corps humain.

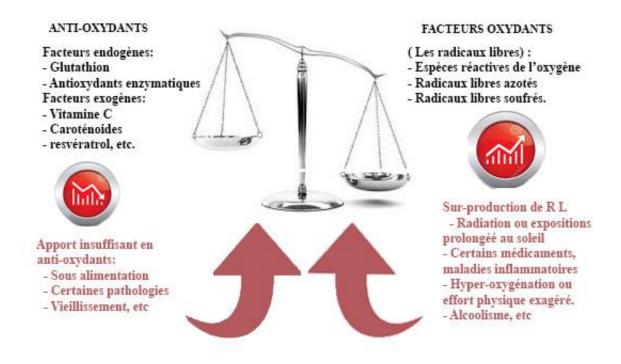


Schéma II.1 : Le stress oxydatif (déséquilibre entre les facteurs oxydants et antioxydants)

Les RL sont caractérisés par une grande instabilité et peuvent réagir avec les différentes molécules de l'organisme en engendrant la formation de nouveaux radicaux. Il s'ensuit une réaction en chaîne auto-accélérée en l'absence de substances anti-radicalaires [20].

La principale source des RL dans l'organisme est la chaîne respiratoire mitochondriale, à l'origine des espèces réactives de l'oxygène (ERO). En cas de stress oxydant, tout le métabolisme énergétique est déséquilibré et les conséquences sur l'organisme sont multiples :

- Une peroxydation des acides gras polyinsaturés des phospholipides membranaires: les ERO peuvent réagir avec les lipides membranaires des cellules. En diminuant la fluidité et la flexibilité membranaire, ils déclenchent une nette modification des échanges transmembranaires. Plusieurs radicaux sont formés suite à cette réaction, notamment l'aldéhyde di-malonique et les hydro-peroxydes qui sont à l'origine d'autres réactions radicalaires. Les dégâts des ERO sur les membranes dépendent de la nature, la concentration du radical et du type cellulaire. De nombreuses études ont été menées sur la peroxydation lipidique et son impact sur l'organisme [21,22].
- Une altération des protéines fonctionnelles de l'organisme : les protéines jouent un rôle majeur dans l'organisme puisqu'elles sont impliquées dans quasiment tous les

processus physiologiques, tels que la réponse immunitaire (anticorps), le transport (hémoglobine, ferritine), les hormones, les enzymes, et autres. Il est encore difficile d'étudier précisément l'effet des différents RL sur les protéines de l'organisme en raison de leur structure complexe et leur grande variabilité, néanmoins plusieurs études sont parues dans ce sens et mettent en évidence une inactivation enzymatique ou une dénaturation de la protéine par des ERO [23,24].

- une altération de l'ADN: l'acide désoxyribonucléique (ADN) est la source de l'information génétique nécessaire au fonctionnement et la reproduction de l'organisme. Son atteinte a des conséquences bien évidemment désastreuses. Certaines ERO sont particulièrement nocives, pouvant causer à l'ADN des lésions irréversibles [25].

II.2. Les RL et les espèces réactives de l'oxygène (ERO)

II.2.a. La biochimie des RL et des ERO

On définit par radical, toute espèce moléculaire possédant un ou plusieurs électrons non appariés (célibataire) sur sa couche externe. Il existe plusieurs mécanismes de formation de ces RL:

- Oxydation (perte d'un électron) : $A \longrightarrow A \cdot + e \cdot (1)$
- Réduction (gain d'un électron) : $A + e \longrightarrow A$ (2)
- Fission homolytique (rupture d'une liaison covalente) : $A-B \longrightarrow A + B (3)$

Le terme espèces réactives de l'oxygène (ERO) regroupe les molécules possédant des capacités oxydantes, qui peuvent être radicalaires ou pas et qui possèdent un ou plusieurs atomes d'oxygène. De nombreuses ERO ont été identifiées dans l'organisme, notamment le radical ${}^{\bullet}$ OH et ${}^{\bullet}$ O₂H qui sont au centre de notre étude.

In vivo, les RL sont les principaux facteurs oxydants. En dehors des situations de stress oxydant, ils jouent un rôle important dans notre organisme notamment; la lutte contre les agents infectieux [26-28]. D'autres études récentes ont permis de mettre en évidence leur fonction de signalisation pour l'oxyde nitrique [29].

Ils sont caractérisés par une importante instabilité énergétique; ce qui les rend hautement réactifs; cherchant à se stabiliser en captant un électron à partir d'une autre molécule ou un radical. Cependant, la réactivité de ces derniers varie énormément en fonction du RL en question; il a été démontré dernièrement que certains RL peuvent jouer le rôle d'oxydants comme celui de réducteurs [30].

La principale source de RL dans l'organisme humain est le transport des électrons dans la chaîne mitochondriale [10], le radical superoxyde •O₂ formé, est à l'origine de plusieurs autres ERO avec une réactivité très variable vis à vis des molécules biologiques. Le nombre des radicaux formés par la suite est très grand, ce qui complique d'avantage les essais expérimentaux, d'où l'intérêt des approches théoriques.

II.2.b. L'exemple de trois RL: $\bullet O_2$, $\bullet OH$ et $\bullet O_2H$

Comme cité précédemment, les ERO sont directement impliquées dans de nombreuses pathologies (maladies cardiovasculaires et neuro-dégénératives, cancers ou autres). L'étude comparative que nous avons mené, vise la mise en évidence du rôle du radical hydroperoxyde (${}^{\bullet}O_2H$). Les deux autres radicaux ; superoxyde (${}^{\bullet}O_2^{-}$) et hydroxyle (${}^{\bullet}OH$) ont été suffisamment étudiés et sont impliqués pratiquement, dans tous les phénomènes du stress oxydant.

II.2.b.1. Le radical superoxyde $\bullet O_2^-$:

Le radical superoxyde est considéré comme le précurseur des autres RL présents dans les tissus biologiques [30]. Il est caractérisé par une durée de vie supérieure à celle des autres radicaux plus réactifs. La réactivité du radical superoxyde avec les acides nucléiques de l'ADN, les lipides et les acides aminés est quasiment inexistante dans les systèmes biologiques [31], cependant il peut réagir rapidement avec d'autres molécules :

- La réaction du radical
$${}^{\bullet}O_2^-$$
 avec le peroxyde d'hydrogène ${}^{\bullet}O_2^- + H_2O_2 \longrightarrow {}^{\bullet}OH + O_2 + HO^-$ (1)

Selon Haber et Weiss, le radical superoxyde réagirait avec le peroxyde d'hydrogène en donnant naissance au radical hydroxyle (beaucoup plus réactif et plus toxique) [32].

- la réaction bi-radicalaire entre le radical superoxyde et le monoxyde d'azote

$$\bullet O_2^- + \bullet NO \longrightarrow ONOO^-$$
 (2)

Cette réaction conduit à la formation de l'anion peroxynitrite, connu pour endommager de nombreuses cibles biologiques [32].

- Formation du peroxyde d'hydrogène par réaction de dismutation des radicaux superoxydes

•
$$O_2^- + •O_2^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$
 (3)

II.2.b.2. Le radical hydroxyle ·OH

Contrairement au superoxyde, le radical hydroxyle est considéré comme l'ERO la plus réactive connue. Extrêmement oxydant, son potentiel redox, in vitro, a toujours des valeurs positives et ce quelque soit les conditions expérimentales [10]. On distingue trois voies possibles pour les oxydations par •OH:

Le radical hydroxyle s'empare d'un électron apparié (doublet de l'atome d'azote) et génère un site radicalaire sur la fonction amine de la glycine.

$$R-OH + \bullet OH \longrightarrow R-O\bullet + H_2O$$
 (5)

Cette réaction conduit à la création du radical alkoxyle. Elle concerne aussi un grand nombre de molécules organiques.

- Réaction avec les doubles liaisons (exemple de la réaction •OH - guanine)

$$>C = C < + \bullet OH \longrightarrow OH-C \longrightarrow C$$
 (6)

C'est une réaction d'addition du radical •OH sur les doubles liaisons. Par conséquent, elle concerne les molécules biologiques comportant des doubles liaisons (acides aminés aromatiques, bases d'ADN, acides gras insaturés).

II.2.b.3. Le radical hydroperoxyle ($\bullet O_2H$)

Le radical hydroperoxyle (ou perhydroxyle) est la forme protonée du radical superoxyde, il est beaucoup plus actif chimiquement que ce dernier. Toujours présent dans la cellule en raison de la réversibilité de la réaction, il présente un pKa de l'ordre de 4,88.

$$\bullet O_2^- + H^+ \longrightarrow \bullet O_2 H$$
 (7)

Cependant, dans le cytoplasme le pH est de 7,2. Seulement 1% du superoxyde est présent sous forme de ${}^{\bullet}O_2H$ [11]. C'est principalement pour cette raison que de nombreux chercheurs ont estimé que le radical ${}^{\bullet}O_2H$ n'avait pas de rôle dans le stress oxydant.

Dernièrement, il a été montré que ${}^{\bullet}O_2H$ jouait un rôle important dans l'initiation de la lipopéroxidation, en réagissant spécifiquement avec certains acides gras poly insaturés [12]. Trois caractéristiques importantes nous ont mené à étudier la réactivité du radical ${}^{\bullet}O_2H$

- Sa plus grande réactivité vis à vis des molécules biologiques par comparaison au radical superoxyde.
- Sa capacité à réagir spécifiquement avec les molécules organiques, contrairement aux autres RL, tel que •OH qui réagit pratiquement avec toutes les molécules biologiques.
- Sa présence dans tous les compartiments où le radical superoxyde peut être présent, il a été montré même qu'un passage à travers la barrière membranaire était possible [12].

III. Etude de la réactivité des RL : •OH, •O₂H avec le complexe Guanine/Cytosine

III.1. Les méthodes de calcul

Toutes les géométries ont été optimisées en utilisant la méthode DFT (voir chapitre-I) au niveau de calcul B3LYP/6-311G++ (2d, 2p) [33], au moyen du programme Gaussian 09W [13] et dans le solvant H₂O. Le model PCM (Polarizable Continuum Model) de Tomasi [34] a été utilisé. L'existence de l'état de transition a été confirmée par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire qui conduit à la formation du produit correspondant. Le calcul IRC [35] a été effectué afin de montrer que le TS est bien relié aux deux minimas (réactifs et produit).

La complexité architecturale de l'ADN nous oblige à choisir un modèle pour appréhender l'étude de sa réactivité vis-à-vis des deux radicaux libres •OH et •O₂H. Le modèle simplifié proposé par Watson et Crick [36], sans tenir compte de la présence des sucres et du groupement phosphate, constitue notre point de départ.

III.1.a. L'analyse topologique AIM

La théorie des atomes dans les molécules AIM (Atoms In Molécules) développée par Richard Bader [37], est basée sur l'analyse topologique des dérivés successifs de la densité électronique. Cette méthode permet en effet de déterminer l'existence ou non d'une liaison

entre 2 atomes, de la force d'une liaison en fonction de la densité électronique $\rho(r)$ au point critique (BCP) mais aussi de savoir si cette liaison est de type covalent ou polaire via la valeur du laplacien $\nabla^2 \rho(r)$ de la densité électronique $\rho(r)$ au point critique (BCP). Comme vu au chapitre-I, on distingue quatre types de points critiques, lesquels sont toujours des points où le gradient de la densité électronique est nul ($\nabla \rho(r) = 0$). Le Laplacien de la densité électronique est un critère de différenciation entre les quatre types de points critiques.

III.1.b. Les calculs CBS-QB3

La méthode CBS-QB3 a été choisie dans le but d'étudier le mécanisme réactionnel entre les deux radicaux libres et le complexe cytosine-guanine. Elle fait partie des méthodes dites composites, elle permet d'obtenir des résultats très précis des grandeurs thermodynamiques, avec un temps de calcul acceptable. Dans ce travail nous avons utilisé la variante QB3 [15] de la famille CBS ou méthodes à bases complètes (Complete Basis Set).

Les calculs DFT ont été faits au niveau B3LYP/6-311G++ (2d, 2p), les énergies obtenues pour toutes les structures étudiées sont pondérées par un facteur 0.99 [15] afin d'obtenir des valeurs de l'énergie de point zéro (ZPE). En effet, Dybala-Defratyka et al [38] ont mentionné que le formalisme «open-Shell» des systèmes à couche ouverte entraîne une contamination de spin, ainsi la méthode CBS-QB3 standard nécessite une correction de contamination-spin pour obtenir des écarts d'énergie inférieures à 4 kcal / mol. Le calcul d'énergie sur différents niveaux :

- Au niveau MP2/6-311+G (3d2f, 2df, 2p). L'extrapolation CBS est appliquée à ce niveau de calcul.
- Au niveau MP4SDQ/6-31+G (d(f), p). Des fonctions de type d sont ajoutées à la base pour les éléments de la première et deuxième ligne de la classification périodique, et des fonctions de type f sont utilisées sur certains atomes de la seconde ligne.
- Au niveau CCSD(T)/6-31+G†. La base 6-31+G† est une modification de la base 6-31G+(d) obtenue en utilisant les exposants des fonctions de polarisation de 6-311G (d,p) [39]. L'énergie totale CBS-QB3 est alors calculée (Voire **Chapitre 1**) :
- L'enthalpie de formation ($\Delta_f H^\circ$), pour toutes les molécules étudiées et optimisées dans le solvant H_2O a été calculée suivant la base décrite par Curtiss et al. [16] et Stipa [17].

Les enthalpies théoriques de formation à 0 K sont calculées en soustrayant les énergies d'atomisation non relativistes calculées $\Sigma D0$ des enthalpies de formation des atomes isolés.

L'analyse de la fonction d'onde qui définit l'état quantique du système moléculaire a apporté un plus pour la compréhension de la réactivité des molécules. La théorie des orbitales frontières [40] a permis l'analyse de la régiosélectivité des réactions, à travers l'étude du recouvrement, en phase ou en opposition de phase, entre l'orbitale (HOMO) du nucléophile et l'orbitale (LUMO) de l'électrophile.

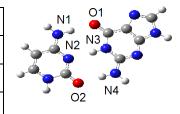
III.2. Les résultats et interprétation

III.2.a. Les paramètres structuraux et spectroscopiques

La molécule neutre guanine-cytosine a été optimisée en phase gazeuse et dans l'eau en méthode DFT ; aux niveaux B3LYP / 6-311++G (2d, 2p) et CamB3LYP / 6-311++G (2d, 2p). Les paramètres géométriques obtenus en particulier le pont hydrogène; sont comparés avec les données expérimentales obtenues aux rayons X [41] (voir *Tableau II.1*). Les faibles écarts absolus (≤ 0.01Å) entre valeurs calculées et expérimentales montrent que la méthode B3LYP / 6-311++G (2d, 2p) est un niveau de calcul adéquat pour cette optimisation de géométrie ; surtout si l'on prend en considération l'effet de la modélisation.

Tableau II.1 : Comparaison des longueurs de liaisons calculées aux niveaux Camb3lyp et B3lyp avec les valeurs expérimentales

Longueur de liaison (Å)	N1-O1	N2-N3	O2-N4
Camb3lyp (eau)	2,87	2,93	2,85
B3lyp (eau)	2,90	2,95	2,87
Expérimental	2,91	2,95	2,86



Les calculs des états excités avec la méthode TDDFT [42] sont faits à partir des résultats obtenus avec la DFT. En effet la structure électronique de l'état fondamental est utilisée pour obtenir les énergies d'excitation verticales des états excités. Les spectres d'excitations électroniques sont simulés grâce à l'énergie de chaque transition électronique et la force d'oscillateur correspondante. Tous les calculs des états excités effectués dans ce chapitre se font avec le code Gaussian09. Nous avons utilisé la TDDFT à l'état gaz et dans l'eau aux niveaux B3LYP/6-311++G (2d, 2p) et CamB3LYP/6-311++G (2d, 2p) pour la détermination des spectres d'absorption UV-vis (voir *Figure II.1*); L'emploi du solvant eau en utilisant un modèle de solvatation implicite (CPCM) s'impose; puisque la plupart des processus biologiques se produisent dans l'eau.

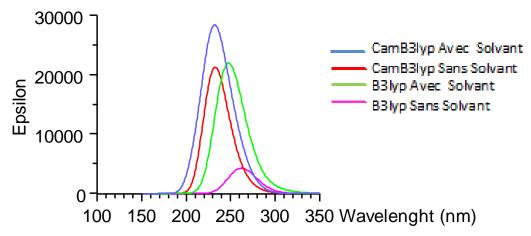


Figure II.1: Spectres d'absorption du complexe Cytosine-Guanine calculés aux niveaux B3lyp et Camb3lyp à l'état gaz et solvaté.

Afin de vérifier la validité de la méthode de calcul utilisée ; nos résultats théoriques, sont comparés aux travaux expérimentaux antérieurs (*Tableau II.2*).

Tableau II.2 : Comparaison des longueurs d'onde calculées aux niveaux Camb3lyp et B3lyp aux valeurs expérimentales

Méthode	B3LYP Sans	B3LYP Sans B3LYP		CamB3LY
	solvant	avec solvant	Sans solvant	Avec solvant
$\Lambda_{\rm calc}$ (nm)	261,12	243,41	229,51	229,60
f	0,0937	0,2604	0,4200	0,4700
$\lambda_{\rm exp}$ (nm)		260		

Le niveau de calcul B3LYP/6-311++G (2d, 2p) a donné des résultats en bon accord avec l'expérience [41]. La fonctionnelle B3LYP appliquée sur des structures organiques, atteint des précisions optimales même avec la TD-B3LYP [43, 44].

Le diagramme visualisé dans la *figure II.2*, est dominé par des transitions à caractère transfert de charges de la guanine à la cytosine.

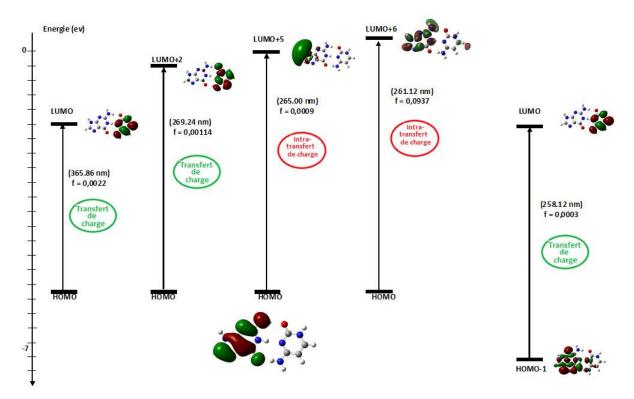


Figure II.2 : Diagramme des transitions électroniques dans le complexe Guanine/Cytosine obtenu en méthode TD- B3LYP/6-311++G (2d, 2p)

Le cycle à 6 de la guanine contribue fortement à la délocalisation électronique. Une analyse de l'aromaticité a été effectuée sur le système Guanine/Cytosine pour comparer la réactivité des trois cycles.

> Indices d'aromaticité HOMA (Harmonic Oscillator Model of Aromaticity)

Pour mesurer quantitativement l'aromaticité des trois cycles du complexe guanine-cytosine ; nous avons utilisé l'indice HOMA défini par Kruszewski et Krygowski [45, 46].

$$HOMA = 1 - \frac{\alpha}{n} \sum_{i=1}^{n} (Ropt - Ri)^{2}$$

n: nombre de liaison;

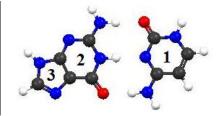
 α : constante égale à 257,7.

HOMA = 0, pour les modèles non aromatiques. HOMA = 1, pour les systèmes où toutes les liaisons sont égales à la valeur optimale Ropt = 1,388 Å.

Les indices d'aromaticité calculés montrent qu'il n'y a pas d'effet du solvant eau, l'examen des valeurs calculées des HOMAs confirment la réactivité du cycle à 6 de la guanine (*Tableau II.3*).

Tableau II.3 : Indice HOMA calculé pour le complexe guanine/cytosine au niveau B3LYP/6-311++G (2d, 2p) dans le solvant eau et à l'état gaz

	Solvant Eau	Gaz
HOMA (1)	0,8544	0,8544
HOMA (2)	0,8000	0,8000
HOMA (3)	0,8594	0,8594



La réaction d'attaque du complexe guanine/cytosine par les deux radicaux libres •OH et •O₂H aboutit à deux produits (voir **schéma II.2**). Selon la nature des orbitales frontières HOMO et LUMO (voir **schéma II.3**) et en prenant en considération le caractère électrophile des radicaux •OH et •O₂H; seul le produit P1 sera formé.

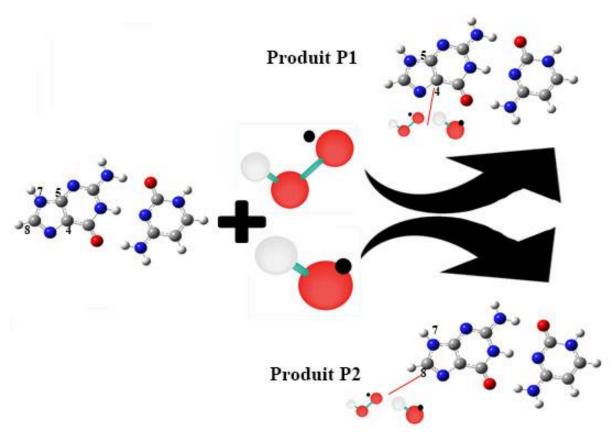


Schéma II.2 : La réaction d'attaque du complexe guanine/cytosine par les deux radicaux libres •OH et •O₂H

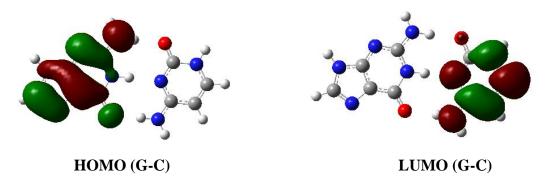


Schéma II.3 : La nature des orbitales frontières HOMO et LUMO pour le complexe G-C

Pour l'étude mécanistique de la réaction (voir *schéma II.2*), nous allons poursuivre nos calculs avec la méthode B3LYP/6-311++G (2d, 2p). Ce niveau de calcul a montré son efficacité avec le complexe guanine/cytosine et les deux radicaux •OH et •O₂H (voir *figure II.3 et II.4*).

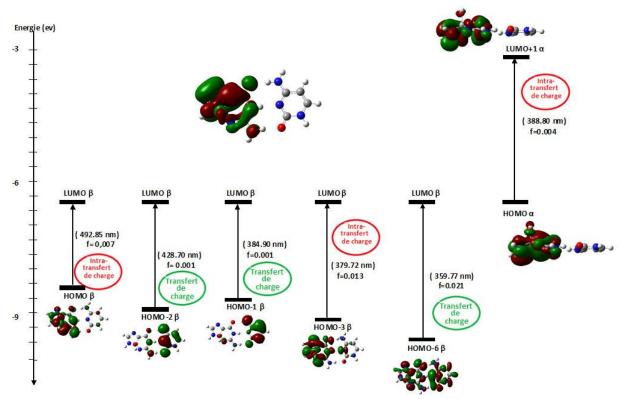


Figure II.3 : Diagramme des transitions électroniques dans le complexe Guanine/Cytosine/ \cdot OH obtenu en méthode TD-B3LYP/6-311++G(2d,2p)

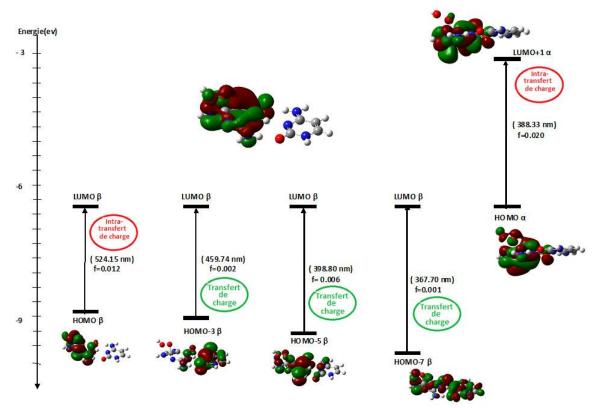


Figure II.4: Diagramme des transitions électroniques dans le complexe Guanine/Cytosine/•O₂H obtenu en méthode TD-B3LYP/6-311++G (2d, 2p)

En ce qui concerne les résultats du calcul AIM, ils sont résumés dans le *tableau II.4* pour la molécule guanine-cytosine optimisée au niveau B3LYP/6-311++G (2d, 2p) dans le solvant eau.

Tableau II.4: Résultats des calculs AIM pour la molécule guanine-cytosine au niveau B3LYP/6-311++G (2d, 2p) dans le solvant eau.

	ρ(r)	$\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$	V /G	H(r)	$H(r)/\rho(r)$
BCP1	0,0384	0,0976	1,1482	-0,0042	-0,109
BCP2	0,0415	0,0750	1,2553	-0,0064	-0,154
BCP3	0,0407	0,1000	1,1727	-0,0052	-0,127



De cette analyse on a relevé les trois points critiques localisés entre les deux bases guanine et cytosine. Les valeurs faibles de la densité électronique associées aux valeurs positives du laplacien de la densité électronique aux points critiques de la liaison purine-pyrimidine; sont un indicateur de la présence d'une interaction à couche fermée (liaison ionique). Néanmoins

le faible pourcentage de covalence est mis en évidence par les valeurs calculées de $\mathbf{H}(\mathbf{r})$ et $|\mathbf{V}|/\mathbf{G}$ (voir *tableau II.4*).

La valeur de la densité électronique au point critique (BCP) est un indicateur de la force de cette liaison. Plus cette valeur est grande, plus la liaison est forte. Le degré d'interaction (ou Bond Degree) est également un indicateur de la force de liaison. Il est défini par l'expression BD = $\mathbf{H}(\mathbf{r})/\rho(\mathbf{r})$; qui exprime l'énergie totale par électron au point critique. La valeur absolue de BD augmente avec la force de la liaison. Les valeurs des deux indicateurs sont en accord (voir *tableau II.4*).

III.2.b. L'analyse du mécanisme réactionnel

L'enthalpie et l'enthalpie libre de chaque point stationnaire ont été évaluées à T=298,15K et à P= 1atm par la méthode B3LYP et la méthode composite CBS-QB3. Les résultats obtenus des énergies de réaction et les barrières énergétiques présentent une bonne concordance avec l'expérimental. Le *tableau II.5* montre les énergies des HOMO, LUMO et les gaps énergétiques.

	E _{HOMO} (ua)	E _{LUMO} (ua)	Gap(E _{LUMO(G-C)} - E _{HOMO(OH)})(ev)	Gap(E _{LUMO(OH)} -E _{HOMO(G-C})(ev)
G-C	-0,18720	-0,05200	/	/
•OH (a)	-0,35894	-0,00556	8,352	4,942
(β)	-0,33206	-0.18665	7,620	0,015
•O ₂ Η (α)	-0,31538	-0,00676	7,166	4,910
(β)	-0,29659	-0,14000	6,655	1,284

Tableau II.5 : Energie de la HOMO et de la LUMO en ua et les gaps énergétiques $\Delta E1$ et $\Delta E2$ en eV

A partir de ce tableau, on remarque que le gap ΔE le plus faible conduit à la réaction la plus facile, et celle qui se développe entre la plus haute orbitale occupée (HOMO) de G-C et la plus basse vacante (LUMO de spin β) du radical •OH ou •O₂H. L'examen de ces résultats, nous permet de conclure que le transfert de charge aura lieu de G-C qui joue le rôle du nucléophile (donneur d'électrons) vers le radical •OH ou •O₂H qui sont des électrophiles (accepteurs d'électrons).

Afin de mettre en évidence le caractère électrophile / nucléophile des réactifs, nous avons calculé les potentiels chimiques électronique μ , la dureté η et les indices d'électrophilie ω .

Dans cette addition, les radicaux participent par l'orbitale LUMO de spin β en rapport avec le gap le plus faible (L^{β}) et l'orbitale HOMO de spin α (H^{α}) ou β (L^{β}).

Tableau II.6 : Les indices globaux en (ev) : potentiel chimique électronique μ , la dureté η , indice d'électrophilie ω .

	μ (ev)	η (ev)	ω (ev)
G-C	-3,254	3,679	1,439
•OH H ^α L ^β	-7,423	4,688	5,877
$H^{eta}L^{eta}$	-7,057	3,957	6,293
•O ₂ H H $^{\alpha}$ L $^{\beta}$	-6,195	4,772	4,021
$H^{\beta}L^{\beta}$	-5,940	4,261	4,140

Ce tableau confirme bien les résultats précédents :

- Le potentiel chimique électronique de G-C est toujours le plus important, ce qui implique le transfert de charge aura lieu de G-C vers le radical ;
- L'indice d'électrophilie du G-C est inférieur à celui du radical, donc G-C va se comporter comme nucléophile alors que le radical va se comporter comme électrophile ; Le radical réagit avec la paire de base G-C en s'additionnant sur les trois doubles liaisons C4 = C5, N7 = C8 et C16 = C17. L'analyse des orbitales frontières de la paire de base G-C (*Schéma II.3*), montre que l'orbitale moléculaire HOMO est centrée sur la base de la guanine, donc la perte d'électrons provient de la base de guanine, les deux atomes les plus réactifs aux attaques électrophiles sont C4 et C8 (*Schéma II.4*).

Schéma.II.4: Illustration d'un mode d'action des radicaux hydroxyles (addition sur les doubles liaisons) avec une base de G-C.

Deux radicaux libres sont formés : R1 (centré sur l'atome de carbone C5) et R2 (centré sur l'atome d'azote N7). Ainsi, le radical adduit C4-OH(R1) est oxydant, tandis que les radicaux adduit C5-OH et C8-OH (R2) sont principalement réducteurs. Cependant, ces radicaux peuvent également exister sous différentes formes mésomères qui peuvent être oxydantes ou réductrices représentant une «ambivalence redox». Le radical adduit C4-OH et le radical adduit C8-OH sont formés avec des rendements de 65 - 70% et 17% (par rapport à OH), respectivement. Le rendement du radical adduit C5-OH semble être inférieur à 10%.

Ces résultats sont bien confirmés par le descripteur dual $\Delta_f(r)$. La carte isodensité du descripteur dual $\Delta f(r)$ calculé pour la structure optimisée G-C au niveau B3LYP/6-31G++ (2d,2p) est illustrée dans la *figure II.5*. Le signe de $\Delta_f(r)$ est un critère important de réactivité. En effet, il a été établi que les sites moléculaires avec $\Delta_f(r) > 0$ présentent un comportement électrophile, tandis que les centres moléculaires avec $\Delta_f(r) < 0$ devraient être nucléophiles. Les zones où les valeurs des descripteurs sont négatives ($\Delta f(r) < 0$) seront colorées en rouge, tandis que les zones où les valeurs du descripteur sont positives ($\Delta f(r) > 0$) seront colorées en vert. La *figure II.5* illustre les deux atomes C4 et C8 les plus réactifs aux attaques électrophiles.

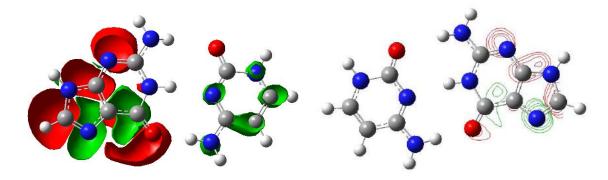


Figure II.5: Descripteur dual du complexe G-C.

Dans ce travail, l'étude théorique est basée sur la réaction d'addition qui donne le radical adduit majoritaire C4-OH. Toutes les géométries des réactifs et les structures des états de transition (TSs) sont optimisés par Gaussian G09 utilisant la méthode B3LYP/6-311G ++(2d, 2p). Il a été vérifié que pour chaque TS, que la fréquence imaginaire conduit à la formation ue produit correspondant (voir *figure II.6*)

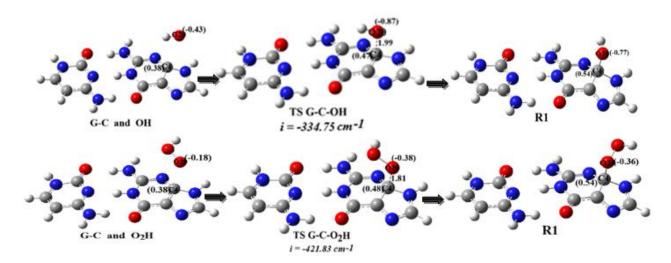


Figure II.6 : Géométries des réactifs, des états de transitions et des produits, les longueurs en Å et les charges NPA de C4 et O sont entre parenthèse.

On observe que la charge NPA de C4 dans G-C est 0,38. Cette charge positive est augmentée à 0,47 et 0,48 dans l'état de transition TS G-C-OH et TS G-C-O₂H respectivement et elle est plus positive dans le produit R1 (0,54). D'autre part, la charge de l'oxygène dans •OH (-0,43) devient -0,87 à l'état de transition TS G-C-OH. Cette charge diminue à -0,77 dans le produit R1, ce qui implique que le transfert de charge a eu lieu de C4 vers O, la partie de cette charge quantifie la rétro-donation. Le même résultat est observé pour l'addition de •O₂H sur le C4.

Tableau II.7 : Enthalpie de réaction et enthalpie libre de réaction avec B3LYP (6-31G++ (2d,2p).

	$\Delta_{\mathbf{r}}\mathbf{G}\left(\mathbf{kcal}\right)$	$\Delta_{ m r} { m H} \left({ m kcal} ight)$
R1 G-C-OH	-2,78	-12,99
TS G-C-OH	8,71	-1,35
R1 G-C-O2H	27,71	15,86
TS G-C-O2H	29,15	17,21

A partir du *tableau II.7*, on peut constater que l'addition du RL •OH sur la paire de base G-C est spontanée et exothermique, par contre dans l'addition du radical •O₂H à la paire de base G-C est endothermique et non spontanée; la variation d'enthalpie et la variation d'enthalpie libre sont positives. Cinétiquement l'addition du radical •OH sur la paire de base G-C est plus facile que l'addition du radical •O₂H.

Pour une meilleure compréhension de l'étude mécanistique de l'addition des deux radicaux, nous avons recalculé les paramètres thermodynamiques par une méthode composite CBS-QB3; ses résultats sont rassemblés dans les *tableaux II.8 et II.9*.

Tableau II.8 : Paramètres thermodynamiques de l'addition des radicaux libres $\bullet OH$, $\bullet O_2H$ sur le complexe G-C et RI G-C.

	CBS-H	CBS-G	CBS-E	CBS (0k)	$\Delta_{\mathrm{f}}{\mathrm{H}^{\circ}}_{0\mathrm{K}}$	$\mathbf{D_0}$	$\Delta_{\mathrm{f}}\mathrm{H}^{\circ}{}_{298~\mathrm{K}}$
G-C	-936,148594	-936,211848	-936,149538	-936,165706	-57,65	3121,99	-69,66
•OH	-75,651129	-75,671362	-75,652073	-75,654434	5,96	104,65	5,99
R1G-C-OH	-1011,828232	-1011,894581	-1011,829176	-1011,847101	-68,98	3243,94	-81,95
•O ₂ H	-150,742942	-150,768916	-150,743886	-150,746744	-0,89	170,50	-1,60
R1G-C-O ₂ H	-1086,879636	-1086,949297	-1086,880581	-1086,899801	-50,49	3284,44	-63,67

CBS-H enthalpie à 298,15 K. CBS-G Gibbs énergie libre à 298,15 K. CBS-E énergie. CBS (0 K) énergie à 0 K. $\Delta H_{\rm f}{}^{\circ}{}_{0\rm K}$ enthalpie de formation à 0 K en kcal mol⁻¹. D_0 énergies d'atomisation en kcal mol⁻¹ à 0 K. $\Delta H_{\rm f}{}^{\circ}{}_{298~\rm K}$ enthalpie de formation à 298,15 K en kcal mol-1.

Tableau II.9 : Enthalpie de réaction et enthalpie libre de réaction avec la méthode CBS(QB3)

	$\Delta G_f(kcal)$	$\Delta \mathbf{H_f} (\mathbf{kcal})$	ΔG_r (kcal)	$\Delta \mathbf{H_r}$ (kcal)
G-C	184,02	-69,66		
•OH	12,94	5,99		
R1G-C-OH	189,45	-81,95	-7,51	-18,28
•O ₂ H	13,11	-1,60		
R1 G-C-O2H	217,00	-63,67	19,87	7,59

Les calculs obtenues par la méthode CBS (QB3) confirment les résultats trouvés par la méthode B3LYP, l'addition du radical \bullet OH est spontanée par contre l'addition de \bullet O₂H est non spontanée.

III.2.c. L'analyse NBO : Étude des effets donneur-accepteur

Dans cette partie, nous avons étudié les NLMO (Natural Localized Molecular Orbitals) des composés. Ces NLMO sont issues de l'analyse perturbatrice au second ordre qui décrit les interactions donneur-accepteur entre les NBO occupées et les NBO vides. Cette analyse permet d'évaluer l'énergie de stabilisation résultant du transfert d'une partie de la densité électronique d'une NBO de type « donneur » vers une NBO de type « accepteur ». Cette énergie s'exprime en kcal/mol. On interprète des délocalisations importantes (> 10 kcal/mol) comme étant des contributions significatives des structures de résonance. Les NLMO sont le

résultat de toutes les délocalisations depuis les NBO. Elles sont regroupées dans les tableaux suivants.

Tableau II.10a : Energies E (2) des principales interactions stabilisantes donneur- accepteur en (kcal/mol) pour le produit P-G-C-OH

Spin α	Spin α		
Interactions	$\mathbf{E}^{(2)}$	Interactions	$\mathbf{E}^{(2)}$
$BDC4 - C5 \longrightarrow BD^*O20 - H$	0,69	$BDC4 - C5 \longrightarrow BD^*O20 - H$	0,73
$LP O20 \longrightarrow BD^*C4 - C5$	1,14	$LP O20 \longrightarrow BD^*C4 - C5$	1,06
LP O20 → RY* C4	0,26	LP O20 → RY* C4	1,19
$BD^*C15 - N14 \longrightarrow BD^*C13 - O19$	118,92	BD N1- C2 → BD* C2 –N10	108,47
$LP N10 \longrightarrow BD^*C2 - N3$	28,32	$LP C5 \longrightarrow BD^*C6 - O11$	32,52
$LP O11 \longrightarrow BD^*C5 - C6$	49,36	LP N7 → LP C5	114,95
LPN1 \longrightarrow BD * C5 –C6	25,46	LP N14 → BD* C15 – N18	67,62
LPN1 \longrightarrow BD * C2 – N3	26,35	$LP N14 \longrightarrow BD^* C13 - O19$	46,44
$LPN12 \longrightarrow BD^*C16 - C17$	23,27	LP O20→ BD*C4 – C5	1,06
LPN12 → BD*C13 – O19	26,98	LP O20 → BD*C4 – N3	0,63
LPN18 → BD*C15 –N14	36,93	LP O20 → BD*C4 – N9	6,26

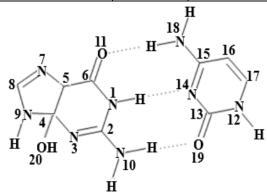


Tableau II.10b: Occupations électroniques pour les orbitales du produit P-G-COH

Spin α		Spin β	
Orbitale	Occupation	Orbitale	Occupation
BD C4 - C5	0,99	BD C4 - C5	0,98
BD C4 – O20	0,99	BD C4 – O20	0,99
BD*C5 – C6	0,26	BD N1- C2	0,65
BD*C2 – N3	0,20	BD* C2 –N10	0,29
BD*C15 –N14	0,22	BD*C6 - O11	0,12
BDC15 -N14	0,89	BD* C13 – O19	0,21
LP N10	0,88	BD* C15 – N18	0,27

LP O11	0,83	LP N7	0,61
LP N1	0,84	LP C5	0,29
LP N18	0,80	LP1 O20	0,99
LP1 O20	0,99	LP2 O20	0,97
LP2 O20	0,97		

Les *tableaux II.10a* et *II.10b*, montrent que l'analyse NBO décrit la liaison C4 – C5 de type liante (BD) contenant 0,99 électron de spin α et 0.98 électron de spin β. Cette densité électronique est répartie équitablement entre les deux atomes, avec une énergie E⁽²⁾ très faible (*Tableaux II.10a* et *II.10b*), ce qui indique que cette liaison est très localisée. L'analyse des occupations des doublets libres d'O20 montre une délocalisation électronique (transfert de charge) de l'oxygène O20 vers la liaison C4 – O20. On note que l'atome C5 possède une occupation de 0,29. Aussi, la liaison C6 - O11 qui est normalement vacante possède une occupation de 0,12 et N7 de 0,61, inférieure à 2 électrons. Ces populations trouvées sont dues aux interactions de type transfert de charge.

Tableau II.11a : Energies E (2) des principales interactions stabilisantes donneur- accepteur en (kcal/mol) pour le produit P-G-C-O2H.

Spin α	Spin β			
Interactions	$\mathbf{E}^{(2)}$	Interactions	$\mathbf{E}^{(2)}$	
$BD^*C15 - N14 \longrightarrow BD^*C13 - O19$	117,53	BDC16 – C17 LP C15	21,29	
$LP N18 \longrightarrow BD^*C15 - N14$	39,68	$BD C5 - N7 \longrightarrow BD^*C8 - N9$	29,53	
$LP N12 \longrightarrow BD^*C16 - C17$	23,30	LP N18 → LPC1571.44		
$LP O12 \longrightarrow BD^*C13 - O19$	27,01	$LP N1 \longrightarrow BD^* C6 - O11$	23,31	
$LPN1 \longrightarrow BD^*C5 - C6$	26,47	$LPN10 \longrightarrow BD^*C2 - N3$	31,63	
$LPN1 \longrightarrow BD^*C2 - N3$	25,73	$LP N1 \longrightarrow BD^* C2 - N10$	26,31	
$LP O11 \longrightarrow BD^*C5 -C6$	50,64	$LP N12 \longrightarrow BD^*C16 - C17$	26,15	
$LPN10 \longrightarrow BD^*C2 - N3$	29,09			
LPN9 \longrightarrow BD * C8 – N7	23,29			

Tableau II.11b: Occupations électroniques pour les orbitales de produit P-G-C-O2H.

Spin a		Spin β			
Orbitale	Occupation	Orbitale	Occupation		
BDC5 - C6	0,87	BD C5 – N7	0,86		
BD*C15 – C14	0,22	BD* C2 –N3	0,20		
BD*C13 –N19	0,21	BD*C6 - O11	0,12		
BDC16 -C17	0,11	LPN18	0,84		
LP N18	0,84	LPN12	0,81		
LP N12	0,81	LP N1	0,82		
LP O11	0,82	LP N10	0,85		
LP N10	0,88	LP1 O20	0,99		
LPN7	0,87	LP2 O20	0,99		
LP1 O20	0,99	LP1 O21	1,00		
LP2O20	0,97	LP2O21	0,99		
LP1 O21	1,00				
LP2 O21	0,99				

Pour le radical R1G-C-O₂H, on observe presque les mêmes transitions électroniques que le radical R1 G-C-OH. Les principales interactions donneur-accepteur seront entre la paire électronique de l'hétéroatome oxygène ou azote vers la liaison à proximité.

Références bibliographiques

- [1] Ajoe John Kattoor, Naga Venkata K Pothineni, DeepakPalagiri, Jawahar L Mehta. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *CurrAtheroscler Rep.* (2017) 18-19(11).
- [2] GhassanM.Saed, Michael P.Diamond, Nicole M.Fletcher. Updates of the role of oxidative stress in the pathogenesis of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, (2017) 595-602 (145).
- [3] Maqsood M. Elahi, Yu Xiang Kong, Bashir M. Matata. Oxidative stress as a mediator of cardiovascular disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, (2009) 259-269,2:5.
- [4] Mariani, E Polidori, M.C Cherubini, A Mecocci. Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: An overview. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed.Life Sci* (2005) 65–75 (827).
- [5] Halliwell, B. Reactive Oxygen Species and the Central Nervous System. *J. Neurochem*, (1992) 1609–1623 (59).
- [6] M. McCord, I. Fridovich, Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *J. Biol. Chem*, (1969) 6049-6055 (244).
- [7] Zheng, J.; Windericks, J.; Franssens, V.; Liu, B. A Mitochondria-Associated Oxidative Stress Perspective on Huntington's disease. *Front. Mol. Neurosci*, (2018) 1–10.
- [8] Kovacic, P.Weston, W. Unifying Mechanism for Multiple Sclerosis and Amyotrophic Lateral Sclerosis:Reactive Oxygen Species, Oxidative Stress, and Antioxidants. *J. Biopharm.Ther.Chal*, (2018) 1–8.
- [9] Chiurchiù, V.; Orlacchio, A.; Maccarrone, M. Is Modulation of Oxidative Stress an Answer? The State of the Art of Redox Therapeutic Actions in Neurodegenerative Diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev*, (2016) 1–11.
- [10] Halliwell B., J. M. C. Gutteridge. Free Radicals in Biology and Medicine. Fourth Edition. (2008) *Oxford University Press*.
- [11] Gus'kova RR, Ivanov I, Akhobadze AA, Rubin AB. Permeability of bilayer lipid membranes for superoxide (O2•) radicals. *BiochimBiophysActa*, (1984) 579-585 (778).
- [12] Gebicki JM, Bielski BHJ .Comparison of the capacities of the perhydroxyl and the superoxide radicals to initiate chain oxidation of linoleic acid. *J Am Chem Soc*, (1981) 7020-7022 (103).
- [13] M.J. Frisch et al., Gaussian 09 Revision A.1, Gaussian Inc. (2009) Wallingford CT.
- [14] J. P. Foster, F. Weinhold. Natural hybrid orbitals. J. Am. Chem. Soc (1980) 7211–7218.
- [15] Malick, D.K., Petersson, G.A., Montgomery Jr,J.A. A complete basis set model chemistry. VI. Use of density functional geometries and frequencies. *J. Chem. Phys.*, (1998).

- [16] Curtiss, L.A., Raghavachari, K., Redfern, P.C., Pople, J.A. Assessment of Gaussian-2 and density functional theories for the computation of enthalpies of formation.. *J. Chem. Phys*, (1997) 1060-1063.
- [17] Stipa, P. The reactivity of aminoxyls towards peroxyl radicals: an ab initio thermochemical study. *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans* (2001) 1786-1793.
- [18] Fukui, K. Théory of Orientation and Stereoselection (1970) Springer, Berlin.
- [19] Ayers, P. W. Morell, C. De Proft, F. Geerlings, P. Understanding the Woodward-Hoffmann Rules by Using Changes in Electron Density. *Chem. Eur. J.* (2007) 8240-8247.
- [20] Chandan K. Sen. Oxidants and antioxidants in exercise. *Journal of applied physiology*, (1995) 675-686 (79).
- [21] Zosia A. M. Zielinski, Derek A. Pratt. Lipid Peroxidation: Kinetics, Mechanisms, and Products. *J. Org. Chem*, (2017) 2817–2825.
- [22] C.Peña-Bautistaa, M Baquero, M Ventoa, C Cháfer-Pericá. Free radicals in Alzheimer's disease: Lipid peroxidation biomarkers. *ClinicaChimicaActa*, (2019) 85-90.
- [23] W. M. Dale, The effect of X rays on enzymes. *Biochemical Journal*, (1940) 1367–1373.
- [24] MMunir, MNadeem, TMQureshi, TS.H.Leong, J.Gamlath, GregoryJ.O .Martin, MAshokkumar . Effects of high pressure, microwave and ultrasound processing on proteins and enzyme activity in dairy systems A review. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*. (2018) 182-192 (57)
- [25] Gaté L, Paul J, Ba GN, Tew KD, Tapiero H. Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants. *Biomed Pharmacother*, (1999) 169-180.
- [26] B.M. Babior, R.S. Kipnes, J.T. Curnutte, Biological defense mechanisms. The production by leukocytes of superoxide, a potential bactericidal agent. *J. Clin.Invest.* (1973) 741-744.
- [27] B.E. Britigan, M.S. Cohen, G.M. Rosen, Detection of the production of oxygencentered free radicals by human neutrophils using spin trapping techniques: a critical perspective. *J. Leukoc. Biol.*, (1987) 349-362.
- [28] F. Rossi, V. Della Bianca, P. de Togni. Mechanisms and functions of the oxygen radicals producing respiration of phagocytes. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis*, (1985) 187-204.
- [29] J.G. Scandalios. Oxidative stress: molecular perception and transduction of signals triggering antioxidant gene defenses. *Braz. J. Med. Biol. Res*, (2005) 995-1014.
- [30] Valko M., Omova K.J. Free Radicals, Signal Transduction, and Human Disease. Oxidative Stress in Vertebrates and Invertebrates: Molecular Aspects of Cell Signaling. *Journal of applied physiology*, (2011) 17-32.
- [31] Haber F, Weiss J. The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron salts. *Proc Roy Soc.* (1934) 332-351.

- [32] Kissner R, Nauser T, Bugnon P, Lye PG, Koppenol WH. Formation and properties of peroxynitrite as studied by laser flash photolysis, high-pressure stopped-flow technique and pulse radiolysis. *Chem Res Toxicol*, (1997) 1285-1292.
- [33] Lee, C., Yang, W., Parr, R.G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev*, (1988) 785-789 (37).
- [34] J. Tomasi, M. Persico. Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent. *Chem. Rev.*, (1994) 2027-2094.
- [35] M. Head-Gordon, J.A. Pople. A method for two electron Gaussian integral and integral derivative evaluation using recurrence relations. *J. Chem. Phys*, (1988) 5777-5789.
- [36] J.D. Watson and F.H.C. Crick. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, (1953) 737–738.
- [37] R. F. W. Bader, Atoms in Molecules a Quantum Theory. (1990) Oxford Univ. Press,
- [38] Dybala-Defratyka, A., Paneth, P., Pu, J., Truhlar, D.G. Benchmark Results for Hydrogen Atom Transfer between Carbon Centers and Validation of Electronic Structure Methods for Bond Energies and Barrier Heights. *J. Phys. Chem*, (2004) 2475-2480.
- [39] J.W. Ochterski, G.A. Petersson, J.A Montgomery, Jr. A complete basis set model chemistry. V. Extensions to six or more heavy atoms. *J. Chem. Phys*, (1996) 2598-2602.
- [40] Morell, C.; Grand, A.; Toro-Labbe, A. Theoretical support for using the $\Delta_f(r)$ descriptor. Chem. *Phys. Lett* (2006) 342-346.
- [41] Charles R. Cantor. Advanced Texts In Chemistry. Springer (1984). New York
- [42] Casida, M. E.; Jamorski, C.; Casida, K. C.; Salahub, D.R. Molecular excitation energies to high-lying bound states from time-dependent density-functional response theory: Characterization and correction of the time-dependent local density approximation ionization threshold. *J. Chem. Phys*, (1998) 4439-4445.
- [43]D Jacquemin, C Adamo. Basis Set and Functional Effects on Excited-State Properties: Three BicyclicChromogens as Working Examples. *Int J Quantum Chem,* (2012) 2135–2141.
- [44] A D. Laurent, D Jacquemin. TD-DFT Benchmarks: A Review. *International Journal of Quantum Chemistry*, (2013) 2019–2039.
- [45] J Kruszewski, TM Krygowski. Definition of aromaticity basing on the harmonic oscillator model. *Tetrahedron Lett*, (1972) 3839-3842.
- [46] TM Krygowski. Crystallographic studies of inter- and intramolecular interactions reflected in aromatic character of .pi.-electron systems. *J Chem Inf Comp Sci*, (1993) 70-78.

Chapitre-III Les coumarines

Étude des propriétés spectroscopiques de certains dérivés 3,6 coumariniques

I. Coumarine et ses dérivés

Les coumarines font partie de la famille des benzopyrones, et plus spécifiquement des benzo- α -pyrones. Ce nom de classe vient de « Coumarou », le nom vernaculaire de la fève tonka, à partir de laquelle la coumarine (*Figure III.1.*) a été isolée en 1820 [1].

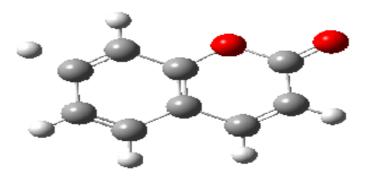


Figure III.1 : Structure optimisée de la coumarine non substituée.

On retrouve les dérivés de la coumarine dans de nombreux végétaux, notamment certaines huiles essentielles, en particulier l'huile d'écorce de cannelle, l'huile de feuille de cassia et l'huile de lavande. Elles se trouvent également dans les fruits, le thé vert et d'autres aliments comme la chicorée [2].

La plupart des coumarines se trouvent dans les plantes supérieures, les sources les plus riches étant les rutacées et les ombelliféracées, principalement au niveau des fruits, des racines et à un moindre degré des tiges et des feuilles. Il faut noter que les conditions environnementales et les changements saisonniers peuvent influencer l'occurrence dans diverses parties de la plante. Récemment, six nouvelles coumarines mineures ont été isolées des fruits et de l'écorce de tige de (Calophyllumdispar) qui est largement répandu dans la forêt tropicale humide où plusieurs espèces sont utilisées en médecine populaire [3].

Bien que la plupart des coumarines naturelles existantes aient été isolées des plantes supérieures, certains membres ont été découverts dans des micro-organismes. La novobiocine et la coumermycine ont été isolées à partir de sources microbiennes de Streptomyces et les aflatoxines à partir d'espèces d'Aspergillus [4,5].

I.1. Les propriétés structurales des dérivés coumariniques

La structure de la coumarine est montrée par la *figure III.1*, le noyau coumarinique est à la base de divers composés possédant plusieurs activités pharmacologiques qui vont être détaillées plus tard. Selon leurs structures, on distingue 4 classes majeures de dérivés coumariniques :

➤ les coumarines simples aglycone : dérivés de la coumarine simple, ils sont généralement substitués en position 7 par un radical hydroxyl. Le *tableau III.1* montre la structure de quelques dérivés connus.

7T 11 TTT	7	C,	1	, •	1/ 1/		• 1
Tableau III.	1:	' Structure	ae	certains	aerives	coumarınıau	ies simbles.

Composé	R6	R7	R8			
				<u> </u>		
Ombelliférone	Н	ОН	Н	7		
Esculetol	ОН	ОН	Н	1 1 3		
Scopoletol	OCH ₃	ОН	Н	5		
Cichorine	ОН	β-D-glucopyranosyloxy	Н	2, 2,		
Scopoline	OCH ₃	β-D-glucopyranosyloxy	Н			

- ➤ les glucosides de coumarine : ces molécules sont caractérisées par la présence de liaison hétéroside avec la coumarine (*Tableau III.1*).
- les furanocoumarines: formés par la liaison de la coumarine à un cycle furane (cycle à
 5). Les deux molécules, les plus connues dans cette famille sont le psoralène et
 l'angélicine (voir *figure III.2*).

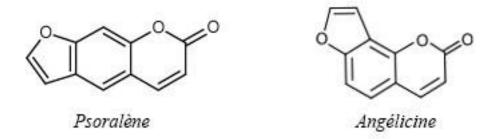


Figure III.2 : Structure du psoralène et de l'angélicine.

les pyranocoumarines : formés par la liaison de la coumarine à un cycle pyrane (cycle à 6). Les deux molécules, les plus connues dans cette famille sont le xanthylétine et le séseline (*Figure III.3*).

Figure III.3 : Structure du xanthylène et du séseline.

I.2 Les propriétés spectroscopiques des dérivés coumariniques

Bien que la coumarine non substituée ne soit pas fluorescente, plusieurs de ses dérivés produisent une fluorescence suffisante dans la gamme de la lumière visible. Quelques dérivés ont été utilisés comme agents fluorescents d'imagerie médicale tels que l'acide 7-amino-4-méthyl coumarine-3-acétique (AMCA) [6] dans l'examen histochimique rénal humain et le composé 3-(4-aminophényl)-2H-chromen-2-one (CMC), qui est utilisé pour l'imagerie fluorescente in situ, du système nerveux des vertébrés [7]. Depuis les années 1980, de nombreuses études ont été menées sur l'utilisation des dérivés coumariniques comme colorants laser [8-10], ce qui a permis d'approfondir un peu plus les connaissances de leurs propriétés photochimiques.

I.2.a. La relation structure/propriétés photochimiques

Les études menées sur les propriétés spectroscopiques des dérivés de la coumarine ont conduit à des résultats importants sur la relation structure/ propriétés photochimiques de ces derniers. Ceci a énormément guidé la conception et le design des chimio capteurs fluorescents à base de coumarines [11,12]. On peut citer les principaux résultats obtenus :

- une substitution sur la position 6 ou 7 par un groupe donneur d'électrons ou une substitution sur la position 3 ou 4 par un groupe électro-attracteur donne un effet bathochromique en émission [13];
- les meilleurs rendements d'émission de fluorescence résultent d'un effet push-pull à travers une structure plane rigide des états excités. Ainsi, la restriction conformationnelle augmente significativement les rendements quantiques de fluorescence. Le comportement de ces états excités (hautement polaires) a reçu beaucoup d'attention et a été largement étudié [14].

I.2.b. L'utilisation des coumarines comme sondes fluorescentes

Les dérivés coumariniques possèdent plusieurs atouts qui permettent leur utilisation comme sondes fluorescentes, notamment leur taille très variable, leur hydrophobie et la capacité de chélation d'ions métalliques. L'intérêt sur l'utilisation de la coumarine comme sonde fluorescente a commencé dans le XIX^e siècle, dans de nombreux domaines tels que la protection de l'environnement et en médecine. Une sonde fluorescente a été synthétisée à partir de dérivés coumariniques (fluorophore) et un groupe éther vinylique comme unité de reconnaissance pour détecter la concentration de Hg²⁺ dans l'eau [15]. Ainsi, il peut être utilisé pour surveiller les pollutions de l'eau [16]. En médecine, les sondes fluorescentes coumariniques peuvent être utilisées pour la bio-imagerie notamment pour la détection de certains types de cancers [17].

Figure III.4 : Structure de la sonde fluorescente à base de coumarine.

Hong Y. Song a synthétisé une sonde fluorescente (*Figure III.4*) pour marquer un petit peptide bioactif portant un groupe cystéine sulfhydryle. Le ligand arginine-glycine-acide aspartique (Arg-Gly-Asp;) a une affinité élevée avec le récepteur de l'intégrine avb3 qui est très présent sur les membranes cellulaires dans certaines pathologies tumorales et joue un rôle important dans la métastase [18]. Ce peptide a également été radio marqué pour l'imagerie TEP dans certains cancers [19].

I.3 Les propriétés thérapeutiques des dérivés coumariniques

Les fèves et graines de Tonka ont été utilisées en médecine traditionnelle pour leurs propriétés anti-œdémateuses, anti-inflammatoires et immunostimulantes. En effet, les coumarines naturelles possèdent diverses propriétés pharmacologiques, on peut citer :

• L'esculetol (*Tableau III.1*), possède d'intéressantes propriétés veinotoniques et vasculoprotectrices (augmente la résistance et diminue la perméabilité des vaisseaux), il est très abondant dans le marronnier d'Inde ;

- le dicoumarol, puissant anticoagulant ayant des propriétés anti vitamine K. Chef de fil d'une importante classe d'anticoagulant, il est utilisé jusqu'a présent en thérapeutique et commercialisé sous le nom **Sintrom***. Sa découverte par le Dr Karl Paul Link, est assez particulière. Suite à l'analyse d'échantillons sanguins, prélevés sur des vaches lors d'une épidémie qui les décimait pour cause de graves hémorragies. On découvrit plus tard que leur nourriture avait pourri et le champignon en cause induisait d'importants changements chimiques dans la nourriture. Le champignon transformait la coumarine naturellement produite par les plantes en dicoumarol;
- les furanocoumarines (*Figure III.2*), possèdent des propriétés photo sensibilisantes, et sont utilisées dans le traitement photo chimiothérapique du psoriasis et d'autres affections dermatologiques ;
- les pyrannocoumarines (*Figure III.3*), ayant des propriétés veinotoniques, La visnadine par exemple, a été commercialisée pour ses propriétés vasodilatatrices coronariennes et ayant une action favorable sur les troubles de la sénescence cérébrale.

I.3.a. Les dérivés coumariniques comme agents anti-infectieux

Certains dérivés coumariniques possèdent un effet stimulant sur les macrophages, aussi il a été démontré qu'ils peuvent activer d'autres cellules du système immunitaire humain.

A titre d'exemple, il a été montré que lors de l'administration de coumarines immunostimulants dans la brucellose chronique « Brucella abortis » qui infecte les macrophages, plusieurs symptômes disparaissent [20]. Ces résultats ont encouragé l'utilisation de la coumarine dans d'autres maladies infectieuses chroniques telle que la mononucléose, la mycoplasmose, la toxoplasmose et la fièvre Q. Aussi, une nouvelle coumarine antiplasmodium a été isolée des racines de « Toddaliaasiatica ». Ce constat appuie l'utilisation traditionnelle de cette plante pour le traitement du paludisme [21].

En plus de l'effet immunostimulant des coumarines, beaucoup de recherches ont été menées, récemment sur l'activité anti-virale de ces derniers. Certains composés conjugués benzimidazole-coumarine ont montré un effet sur la réplication et la prolifération du Virus de l'hépatite C (VHC). En effet, le 2-[(6-bromocoumarine-3-yl) méthylènethio]-5-fluorobenz imidazole Le -2-[(6-bromocoumarine-3-yl) méthylènethio] benzimidazole ont inhibé la

réplication de l'ARN du VHC jusqu'à 90 % en présentant une activité anti-VHC potentielle [22].

I.3.b Les propriétés anticancéreuses des dérivés coumariniques

La plupart des stratégies anticancéreuses ont pour but de cibler les cellules cancéreuses en interrompant le processus de division cellulaire. Les médicaments utilisés sont soit des agents intercalant de l'ADN (l'adriamycine), des agents de réticulation de l'ADN (le cis-platine), des inhibiteurs de la topoisomérase (les campothécines), des agents perturbateurs du cytosquelette (la vinblastine) ou des antimétabolites (mercaptopurine). Tous ces médicaments ont en commun un effet secondaire assez grave, qui est la cytotoxité, présentant ainsi, des effets secondaires sur la prolifération normale. Les coumarines peuvent être utilisées non seulement pour traiter le cancer, mais aussi pour traiter les effets secondaires causés par la radiothérapie [23]. Actuellement, la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie, combinées, offrent les meilleurs résultats dans le traitement anti cancer.

Les coumarines agissent à différents niveaux dans l'action anti-cancer : l'inhibition de la kinase, l'arrêt du cycle cellulaire, l'inhibition de l'angiogenèse, l'inhibition de la protéine de choc thermique (HSP90), l'inhibition de la télomérase, l'activité antimitotique, l'inhibition de l'anhydrase carbonique, l'inhibition des transporteurs de mono carboxylate, l'inhibition de l'aromatase et l'inhibition de la sulfatase [24,25].

II. Étude des propriétés spectroscopiques des dérivés 3,6 coumariniques

Comme on a vu dans les précédents paragraphes, les dérivés coumariniques possèdent d'intéressantes propriétés biologiques et thérapeutiques et notamment dans le traitement du cancer. Aussi, leurs intéressantes propriétés photochimiques permettent leur utilisation comme sondes fluorescentes [15-17]. Il est donc possible d'envisager leur utilisation comme marqueurs biologiques dans certains types de cancers.

La série de composés étudiée, est composée de dérivés coumariniques substitués en positions 3 et 6 (*Figure III.5*), pour lesquels à notre connaissance peu d'études ont été effectuées et qui possèdent un profil pharmaceutique prometteur, sont décrits comme inhibiteurs puissants de l'invasion tumorale [26,27]. Les dérivés coumariniques substitués en positions 4 et 7 ont fait l'objet d'études expérimentales et théoriques approfondies, ce qui nous a permis de valider la méthode théorique (TDDFT) utilisée dans ce travail.

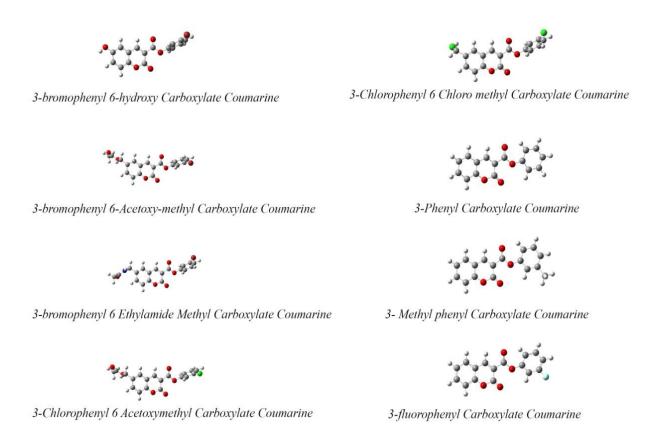


Figure III.5 : Structures optimisées des dérivés coumariniques étudiés.

II.1. Les méthodes de calcul

Le modèle d'ajustement de bandes UV-visibles implique une estimation précise de la position des transitions 'électroniques verticales entre l'état fondamental et les différents états excités singulets. La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendant du temps (TDDFT) est particulièrement efficace dans ce domaine [28], en particulier lorsqu'elle est couplée à des fonctionnelles d'échange et de corrélation, capables de décrire les états excités. Les hybrides globales construites à partir de fonctionnelles GGAs et contenant entre 20 et 25 % d'énergie d'échange Hatree-Fock sont particulièrement adaptées pour décrire les excitations locales, c'est à dire des excitations pour lesquelles les orbitales occupées et non-occupées, sont spatialement proches. Ces fonctionnelles introduisent une dépendance entre les orbitales Kohn Sham occupées et fournissent une bonne estimation de la position des excitations verticales. On peut alors mentionner les hybrides tels que PBE0 [29], B3LYP [30] ou mPW1PW91 [31], fonctionnelles faisant preuve de références dans le domaine. Au contraire, les hybrides contenant davantage d'énergie d'échange Hartree-Fock ont tendance à surestimer les énergies d'excitation locale.

La méthode TDDFT est capable de d'écrire de façon précise le processus d'excitation électronique. Elle est également étendue à l'étude du processus de fluorescence, aboutissant à des spectres d'émission aussi bien résolus que ceux obtenus dans le cas de l'absorption. Dans le but de mettre en évidence la fiabilité de la TDDFT; nous l'avons appliqué à la simulation des spectres d'absorption et d'émission des dérivés coumariniques dont les données spectroscopiques UV visibles expérimentales sont connues. Le système choisi est le 7-diméthylamine4-trifluormethylcoumarine. Les valeurs obtenues montrent un bon accord entre la méthode quantique TDDFT et l'expérience [32].

II.2 Les résultats et interprétation

II.2.a. L'optimisation des géométries

Pour la suite on prendra la notation suivante, pour les composés étudiés (Figure III.5):

- C1: 3-bromophényl 6-hydroxy carboxylate coumarine;
- C2: 3-bromophényl 6-acétoxy-méthyl carboxylate coumarine;
- C3: 3-chlorophényl 6 chloro méthyl carboxylate coumarine;
- C4: 3-bromophényl 6 éthylamide méthyl carboxylate coumarine;
- C5: 3-chlorophényl 6 acétoxyméthyl carboxylate coumarine;
- C6: 3-phényl carboxylate coumarine;
- C7: 3 méthyl 3-phényl carboxylate coumarine;
- C8: 3 fluoro 3-phényl carboxylate coumarine.

On commence par une optimisation de géométrie de chacune des molécules et de s'assurer que les optimas trouvés sont des minimas en vérifiant que les fréquences associées à cette géométrie sont toutes positives. Ce type de calcul est effectué grâce à la fonctionnelle hybride globale B3LYP [30] (B3LYP = fonctionnelle hybride à trois paramètres, basée sur l'échange B88 et la corrélation LYP), avec la base double $-\zeta$ 6-31+G (d; p) grâce au logiciel Gaussian'09 [33].

En mettant en œuvre les méthodes de la chimie quantique pour élucider, expliquer ou prédire des propriétés moléculaires, il faut s'assurer que les optimas trouvés sont des minimas en vérifiant que les fréquences associées à cette géométrie sont toutes positives.

II.2.b. Les paramètres des orbitales moléculaires frontières

Les orbitales frontières, en particulier la plus haute occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO) jouent un rôle prépondérant dans les réactions chimiques. Les valeurs calculées

répertoriées dans le *tableau III.2*, montrent que le composé C8 possède la LUMO la plus basse en énergie et le composé C7 possède la HOMO la plus haute en énergie. D'après l'analyse des niveaux énergétiques des orbitales frontières, les deux composés C8 et C7 se distinguent du reste par leur réactivité.

Tableau III.2 : Énergies des orbitales frontières HOMO (H) et LUMO (L) et écarts H/L en eV calculés au niveau B3LYP 6-31++G (d, p)

	C1		C2		C3		C4	
	H	L	Н	L	Н	L	H	${f L}$
E ev	-7,99	-1,66	-8,49	-1,66	-8,49	-1,66	-8,48	-1,69
Écart H/L ev	6,33		6,82		6,79		6,70	
	C5		C6		C7		C8	
	Н	L	Н	${f L}$	H	L	Н	L
E ev	-8,33	-1,63	-8,27	-1,01	-6,72	-2,83	-6,94	-2,94
Écart	6,83		7,26		3,89		4,00	

L'écart énergétique entre les orbitales frontières HOMO et LUMO, appelé aussi gap, est un paramètre qui mesure la réactivité globale d'une structure vis-à-vis d'un accepteur ou donneur d'électrons. Une structure qui possède un faible écart énergétique, sa stabilité cinétique l'est aussi. Etant facilement polarisable, sa réactivité chimique est généralement importante. Au sein de la série de molécules C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 et C8, cette réactivité est d'autant plus grande que la valeur écart énergétique H/L est faible (Tableau III.2). Le tableau III.3, fournit des informations sur la réactivité chimique des dérivés coumariniques étudiés, la dureté notée η exprime la résistance du système au transfert d'électrons et jauge la réactivité de la molécule de la même façon que l'écart H//L (Tableau III.2 et III.3).

Tableau III.3: Descripteurs de la réactivité calculés au niveau B3LYP 6-31++G(d,p).

Descripteurs	C1	C2	С3	C4	C5	C6	C7	C8
η	6,33	6,82	6,79	6,70	6,83	7,26	3,89	4,00
μ	-4,82	-5,06	-5,08	-4,98	-5,07	-4,64	-4,77	-4,94
ω	1,83	1,88	1,90	1,85	1,88	1,48	2,92	3,05
N	1,38	0,90	0,89	1,04	0,88	1,10	2,75	2,43

^{**} N = EHOMO -EHOMO(TCE) avec EHOMO(TCE) = -9.3686eV calculée par DFT/B3LYP 6-31G++(d, p). TCE = tétracyanoéthylène

Ainsi, on peut établir la séquence suivante par ordre de réactivité décroissante :

Le composé le plus mou et le plus réactif s'avère être le composé C7 alors que le plus dur et le moins réactif est le C6. Ces 2 composés sont substitués uniquement en position 3 et diffèrent seulement par la nature du substituant sur le groupement phényle. (A titre d'exemple le C7 possède un méthyle en position méta) voir schéma III.1.

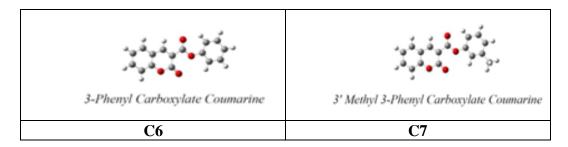


Schéma III.1: Structures optimisées des composés C6 et C7.

La *figure III.6*, illustre en plus de la distribution énergétique des HOMO_s et LUMO_s des composés C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 et C8, leurs surfaces d'isodensité et leurs compositions. La composition de l'HOMO est la même pour toute la série et elle est centrée sur la coumarine, tandis que celle de la LUMO, elle se scinde en deux catégories : une composition spatiale à caractère coumarine pour les composés C1, C2, C3, C4 et C5, et une correspondant aux composés C6, C7 et C8 localisées sur le substituant phényle en position 3. Dans le cas d'un transfert d'électrons du composé C7 vers une entité acceptrice, la partie responsable de cette donation est le carboxylate phényle méthyle alors que dans la situation inverse les électrons reçus par C7 se logeront dans la coumarine (*Figure III.6*).

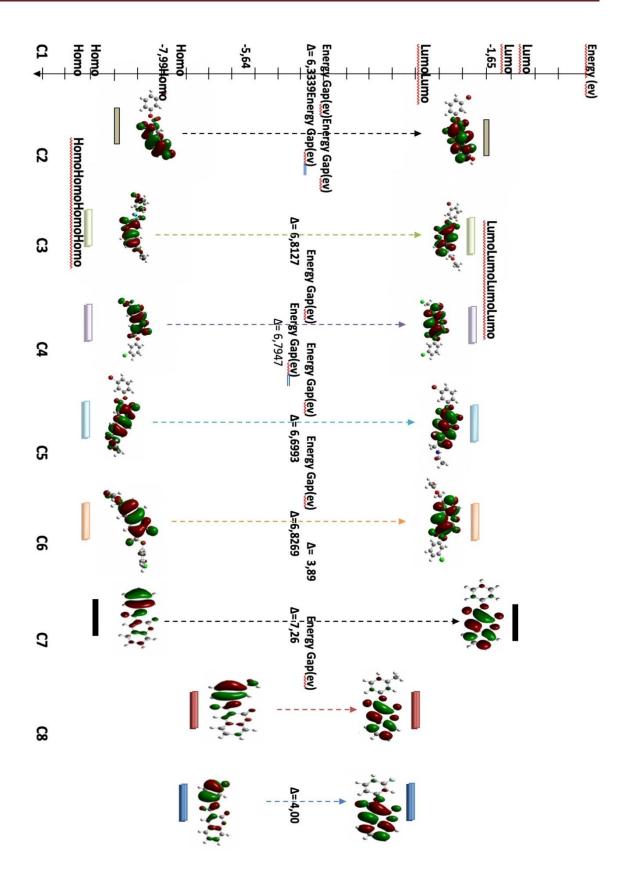


Figure III.6 : Écarts énergétiques et surfaces d'iso-densités des orbitales frontières HOMO et LUMO des composés C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 et C8.

Le paramètre qui mesure l'aptitude d'une entité à accepter des électrons est l'indice d'électrophilie (ω), dans la série C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 et C8, plus la valeur de ce paramètre est élevée, plus la molécule est apte à recevoir des électrons. Ainsi les composés sont rangés dans l'ordre croissant comme suit :

$$C8 > C7 > C3 > C2 = C5 > C4 > C1 > C6$$

II.2.c. Les paramètres physico-chimiques issus de la DFT

II.2.c.1. Le coefficient de partage

Le coefficient de partage mesure le caractère lipophile d'une molécule, sa formule est donnée par l'équation $logP = log(C_{octanol}/C_{H2O})$ où $C_{octanol}$ et C_{H2O} sont les concentrations du soluté dans l'octanol et dans l'eau. Les valeurs inscrites dans le *tableau III.4* sont toutes positives et supérieures à l'unité, traduisant le caractère lipophile de toute la série.

II.2.c.2. Le moment dipolaire

Les valeurs des moments dipolaires répertoriées dans le *tableau III.4*, sont calculées au moyen de Cosmotherm [34] et sont comprises entre 7,96 et 3,48 D. Ces valeurs qualifient toutes les molécules étudiées de polaires. Néanmoins un classement par ordre décroissant de polarité peut être effectué :

Le composé **C4** substitué en position 3 par Br et en position 6 par un amide s'avère le plus polaire avec un moment dipolaire de 7,96 D. Par conséquent, il est susceptible à une solubilité relativement importante dans l'eau, favorisée par les ponts hydrogènes.

Le dérivé coumarinique **C6** ne présente aucune modulation en position 3 et 6 et est qualifié faiblement polaire (µ=3,48D). **C6** serait probablement soluble dans les solvants organiques.

II.2.c.3. La viscosité

Le *tableau III.4* montre des valeurs très élevées de viscosité pour les dérivés coumariniques substitués en positions 3 et 6 alors que celle des dérivés substitués seulement en position 3 se situent à des niveaux acceptables. Une viscosité élevée réduit le degré de liberté du mouvement de la molécule et affecte directement ses propriétés telle que la fluorescence.

Composé	Viscosité (cP)	Log P	μ(D)
C1	1682,73	4,10	7,44
C2	886,32	4,79	6,46
C3	246,55	4,75	6,69
C4	2255,50	4,16	7,96
C5	581,03	4,72	6,53
C6	40,09	4,56	3,48
C7	49,90	5,06	4,92
C8	39.04	4.68	6.11

Tableau III.4 : Moments dipolaires en Debye (μ) , viscosités et coefficients de partage calculés au niveau B3L YP/6-3l++g (d, p).

Viscosité à 25 °C (en centipoise). Log P à 25 °C (octanol/eau).

II.2.d. Les paramètres spectroscopiques issus de la TDDFT

Les dérivés coumariniques substitués en positions 3 et 6 (*Figure III.5*), décrits en méthode DFT, restent le centre de notre intérêt pour une exploration en méthode TDDFT au niveau B3LYP/6-3l++g(d,p). L'objectif principal de cette étape est une description précise du processus d'excitation électronique et de luminescence.

II.2.d.1. L'analyse de l'absorption

Dans le but de mettre en évidence la fiabilité de la méthode TDDFT qui sera utilisée pour la détermination des spectres d'absorption des dérivées coumariniques substituées en position 3 et 6 et pour lesquels on a pas de données expérimentales, nous avons été amené à utiliser les dérivés coumariniques substitués en position 7,4 dont les données spectroscopiques UV visibles expérimentales sont connues [32]. Les calculs effectués en méthode TDDFT au niveau B3LYP/6-3l++g (d, p) sur les quatre coumarines substituées en position 7 et 4, montrent un bon accord entre les valeurs des longueurs d'onde d'absorption expérimentales et celles calculées (*Tableau III.5*).

Tableau III.5 : Comparaison entre valeurs des longueurs d'onde d'absorption expérimentales et calculées des dérivés 7,4 de la coumarine.

	7-Amino-4- méthylCoumarine	7-diéthylamïno-4- méthylcoumarine	7-diméthylamino-4- méthylcouamrine	7,acétoxy-4- méthylcoumarine
λ _{exp} (nm)	205	209	349	206
λ_{cal} (nm)	215	220	355	219

Les données spectroscopiques d'absorption simulées de la série étudiée sont consignées dans le *tableau III.6.* Tous ces dérivés coumariniques absorbent dans le domaine de l'ultraviolet.

Tableau III.6 : Transitions électroniques, longueurs d'onde d'absorption en nm, intensité (f) et type de transitions des dérivés coumariniques.

	Composé	Transition	Intensité (f)	λ (nm)	Type
		Homo → Lumo	0,2000	333	ITC
	C1	Homo → Lumo+3	0,5000	277	ITC
		Homo-2 → Lumo	0,0060	239	TC
ies		Homo-1 → Lumo	0,4300	303	TC
iniqu	C2	Homo-2 → Lumo	0,3100	272	ITC
mari		Homo → Lumo	0,3900	309	ITC
com	C4	Homo-2 → Lumo	0,3600	274	ITC
s 3,6		Homo -1 → Lumo	0,0050	238	TC
Dérivés 3,6 coumariniques		Homo → Lumo	0,3900	305	ITC
Dé	С3	Homo→ Lumo+1	0,3200	272	ITC
		Homo-3 → Lumo	0,0060	245	TC
		Homo → Lumo	0,4300	303	ITC
	C5	Homo-1 → Lumo	0,0014	228	TC
		Homo → Lumo+1	0,3100	272	ITC
		Homo→ Lumo	0,2000	368	TC
S	С6	Homo-1 → Lumo	0,1200	336	ITC
nique		Homo-3→ Lumo	0,3100	291	ITC
coumariniques		Homo → Lumo	0,1800	378	TC
coun	C7	Homo-2 → Lumo	0,1300	335	ITC
		Homo-3 → Lumo	0,3200	291	ITC
Dérivés 3		Homo → Lumo	0,1400	351	TC
Q	C8	Homo-1 → Lumo	0,1600	326	TC
		Homo-3 → Lumo	0,2200	295	ITC

Il existe trois transitions électroniques pour chaque molécule, proches en énergie, actives dans la région UV du spectre électromagnétique (228-378nm). Tous les composés étudiés comportent une transition à caractère transfert de charge excepté le composé **C8**: 3fluoro 3-

phényl carboxylate coumarine, ce dernier compte deux transitions à caractère transfert de charge.

Dans la série de composés C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 et C8, les transitions sont de type π^* , le transfert de charge s'effectue du phényle vers la coumarine (*Figure III*.7 et *III*.8).

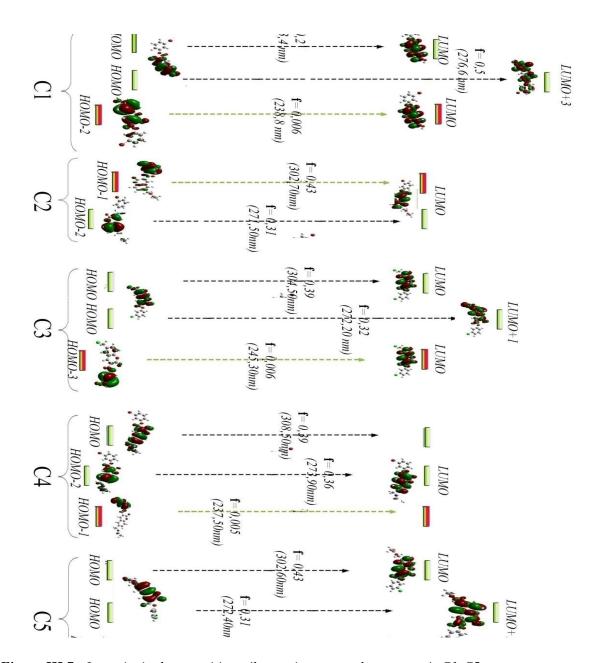


Figure III.7: Les principales transitions électroniques pour les composés C1-C5.

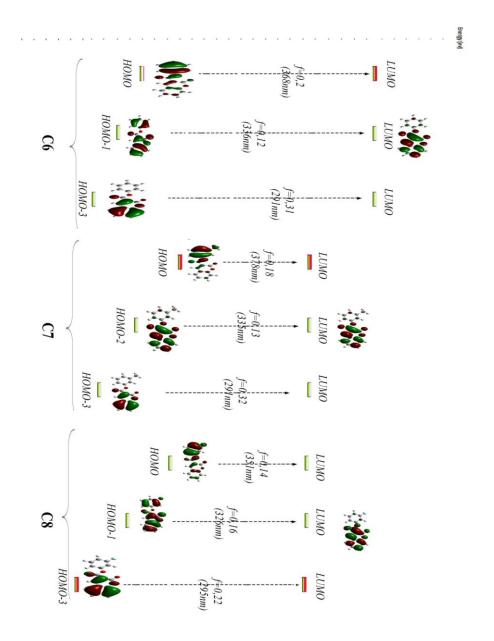


Figure III.8: Les principales transitions électroniques pour les composés C6-C8.

II.2.d.2. L'analyse de l'émission

La luminescence des dérivés coumariniques étudiés provient d'un état singulet. Les spectres de fluorescence simulés en phase gazeuse (*Figure III.9*) possèdent tous une large bande d'émission entre **250 et 500 nm** selon le composé. Les bandes d'émission à plus haute énergie et intensité, situées entre **360 et 390 nm**, sont assignées à des transitions de type **ICT** (Intra Charge Transfert), centré sur l'entité coumarine.

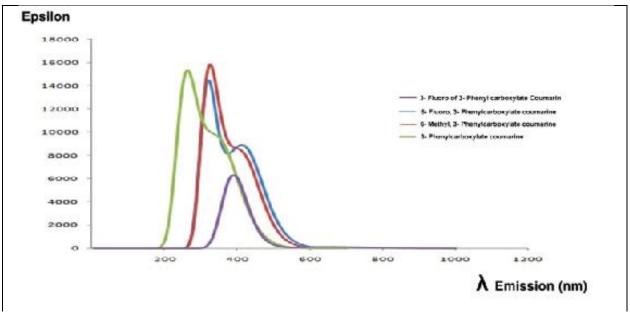


Figure III.9: Spectres d'émission des dérivés 3,6 coumariniques.

Parmi les dérivés coumariniques étudiés, le composé fluoré en position 3 montre à l'état isolé une extinction de fluorescence et une valeur de déplacement de Stokes prometteuse (**90 nm**). Il serait donc intéressant de poursuivre pour ce dernier l'étude des effets de solvant sur les spectres électroniques d'absorption et de fluorescence.

Le modèle de solvatation implicite PCM-éthanol [35,36] a été utilisé dans nos calculs. La géométrie étant optimisée, un calcul d'absorption suivant l'approximation verticale est mené dans les conditions : PCM-(éthanol)-TD-B3LYP/6-31++G (d, p).

La *figure III.10*, montre un déplacement bathochrome des maximas de fluorescence et d'absorption en présence du solvant éthanol. Le spectre d'émission de fluorescence est plus sensible à la polarité du solvant que le spectre d'absorption électronique.

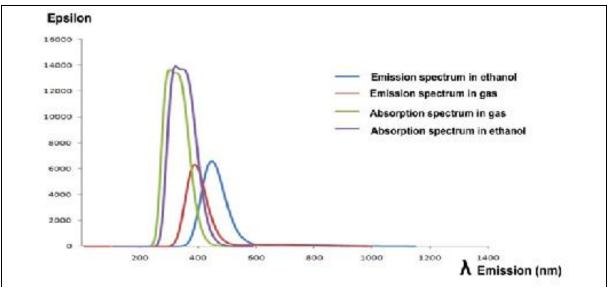


Figure III.10. Comparaison des spectres absorption et émission du composé C8 à l'état gaz et dans l'éthanol.

II.3. La discussion des résultats

Le composé modulé en position 3 du noyau coumarinique, portant un fluor en position méta du phényle appelé C8, s'identifie par rapport à ses homologues par un déplacement de Stokes élevé et une extinction de la fluorescence. Le substituant fluor électro-attracteur situé en position méta sur le phényle, exerce un effet mésomère donneur. La comparaison de la distribution de charges atomiques des états fondamentaux pour C6, C7 et C8 (*Schéma III.2* et *Tableau III.7*), met en relief la nature de cet effet. Une attention particulière a été portée au composé C8 et à ces trois états ; à savoir, fondamental, excité et relaxé. L'analyse des trois états cités précédemment, montre une forte conjugaison des charges atomiques, quantifiant l'intensité de la propagation de l'effet mésomère donneur du fluor. Les interactions entre les systèmes π ; conduisent à une forte délocalisation à l'état excité et rendent la molécule beaucoup plus polaire aboutissant ainsi à de grandes valeurs de moments dipolaires.

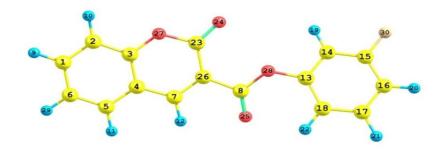


Schéma III.2 : Distribution des charges atomiques pour le composé C6

Tableau III.7 : Distribution des charges atomiques dans les composés C6, C7 et C8.

				Charges	atomiques	
Pos	Ato	C8 (X	K=F)		C6 (X=H)	C7 (X=CH ₃)
		État fondamental	Excité	Relaxé	État fondamental	État fondamental
1	С	0,0743	-0,0910	-0,0165	0,0273	0,0268
2	С	-0,0556	-0,3057	-0,3168	0,0563	0,0559
3	С	0,4128	-1,9364	-1,9353	0,2630	0,2628
4	С	-0,3554	1,3571	1,3020	0,0828	0,0829
5	С	0,2177	0,3156	0,1588	0,0117	0,0112
6	С	-0,1354	0,2193	0,3297	0,0122	0,0119
7	С	0,5911	0,5909	0,6530	0,0662	0,0657
8	С	1,6002	0,3762	0,3863	0,5053	0,5060
13	С	0,7124	-0,3010	-0,7600	0,2497	0,2510
14	С	-0,1220	0,6419	-0,0880	0,0445	0,0057
15	С	0,6803	-0,2015	-0,2205	-0,0034	0,0984
16	С	-0,1054	0,3822	0,4400	0,0211	-0,0105
17	С	0,1054	-0,1146	-0,3615	-0,0224	-0,0250
18	С	-0,1100	0,2122	1,0602	0,1023	0,0983
23	С	1,1425	0,6623	0,3935	0,4775	0,4775
24	О	-0,7952	-0,4380	-0,3637	-0,3563	-0,3567
25	О	-0,7989	-0,4465	-0,3088	-0,4310	-0,4311
26	С	-0,5994	0,0667	0,5289	-0,0003	-0,0006
27	О	-0,7109	-0,3890	-0,3626	-0,5563	-0,5566
28	О	-1,1444	-0,2699	-0,1872	-0,5503	-0,5518
30	X	-0,6039	-0,3308	-0,3314		-0,0215

Dans le but de localiser les chromophores donneur et accepteur, un découpage a été effectué sur le composé **C8.** L'analyse du *Tableau III.7*, identifie le groupement phénolate comme donneur et la coumarine comme acceptrice d'électrons.

L'effet électronique mésomère donneur du fluor fixé sur le phényle du composé **C8** conduit à un enrichissement électronique du cycle aromatique de la coumarine impactant directement ses propriétés de fluorescence.

Le déplacement de Stokes observé est élevé, de l'ordre de **90 nm** et la valeur de **12,6 D** pour le moment dipolaire à l'état excité de **C8** prouvent qu'à cet état une réorganisation profonde de la molécule s'est produite.

La comparaison des longueurs de la liaison C8-O28 dans les composés C6, C7 et C8 (*Tableau III.7*, *Schéma III.2*) montrent un allongement de cette liaison lors de leurs passages des états fondamentaux vers leurs états excité et relaxé. À l'état relaxé du composé C8, cette liaison mesure 1,622 Å, traduisant l'existence d'une interaction entre les deux fragments composant la molécule.

L'explication de ce phénomène peut être apportée par la nature des transitions électroniques mises en jeu lors de l'excitation. La transition à caractère liant dans la HOMO et antiliant dans la LUMO, implique à dépeupler une orbitale liante pour remplir l'antiliante entrainant en conséquence l'allongement de la liaison simple **C8-O28** observé dans les deux composés **C6** et **C7**. L'existence d'une seconde transition de même nature pour le composé **C8**, accentue le phénomène jusqu'à la rupture de la liaison et engendre une structure distordue. A l'état excité, le groupement partant (ion phénolate) du composé **C8** peut être identifié comme agent d'extinction de la fluorescence.

Les *tableaux III.8* et *III.9*, donnent la distribution des charges atomiques pour le composé C8 ainsi que la variation des longueurs de liaison pour les composés C6, C7 et C8.

Tableau III.8: Distribution des charges atomiques dans les deux fragments du compose C8.

		C8 (X=F)					
Fragment		Etat fondamental	Etat excité	Etat relaxé			
$[C1 \longrightarrow C7 + C23 + C26 + O24 + O27]$	« Coumarine »	-0,213	+0,371	+0,052			
[C13 C18 + C8 + O25 + O28 + X30]	« Phénolate »	+0,213	-0,371	-0,052			

Tableau III.9 : Variation de la longueur de liaison C8-028 dans les états, fondamental, excité et relaxé pour les composés **C6**, **C7** et **C8**.

	C8-O28	(longueur de liaise	on) en (Å)
	Etat fondamental	Etat excité	Etat relaxé
C6	1,350	1,360	1,375
C7	1,348	1,360	1,372
C8	1,340	1,350	1,622

Références bibliographiques

[1] J. Bruneton. Immunotoxicity of epicutaneously applied anticoagulant rodenticide warfarin. *Hampshire U K, Intercept Ltd* (1999) 245-263.

- [2] B. Lake. Synthesis & pharmacological investigation of 4-hydroxy coumarin derivatives & shown as anti-coagulant. *Food ChemTox* (1999) 412-423.
- [3] D. Guilet, D. Seraphin, D. Rondeau, P. Richomme, J. Bruneton. Phytochemical profile of novel coumarin derivatives. *Phytochemistry J*, (2001) 559-571.
- [4] D. Cooke, B. Fitzpatrick, R.O' Kennedy, T. McCormack, D. Egancoumarin biochemical profile and recent developments. *John Wiley&Sons*, (1997) 311-322.
- [5] D. Cooke. Recent advances on coumarin and its synthetic derivatives. *Dublin City University*, Dublin (1999) 125-139.
- [6] H Khalfan, R Abuknesha, M Rand-Weaver, RG Price, D Robinson. Aminomethylcoumarin acetic acid: a new fluorescenct la-belling agent proteins. *Histochem J*, (1986) 497-509.
- [7] C Wang, DC Popescu, Wu C, J Zhu, W Macklin, Y Wang. Insitu fluorescence imaging of myelination. *J Histochem Cytochem*, (2010) 611-621.
- [8] G Jones, M. A Rahman. Fluorescence properties of coumarinlaser dyes in aqueous polymer media. chromophore isolation inpoly(methacrylic acid) hypercoils. *J. Phys. Chem*, (1994), 13028–13037.
- [9] S Nad, M Kumbhakar, H Pal. Photophysical properties of coumarin-152 and coumarin-481 dyes: unusual behavior in nonpolarand in higher polarity solvents. *J. Phys. Chem. A*, (2003), 4808–4816.
- [10] Xiu, J. M Cole, K. S Low. Solvent effects on the UV-visabsorption and emission of optoelectronic coumarins: a comparison of three empirical solvatochromic models. *J. Phys. Chem*, (2013), 14731-14741.
- [11] A Costela, I Garcia-Moreno, J. M Figuera, F Amat-Guerri, R Sastre. Polymeric matrices for lasing dyes: recent developments. *Laser Chem*, (1998) 63-84.
- [12] K. H Drexhage. Structure and properties of laserdyes. In Dye Lasers; Schäfer, F. P., Ed.; *Springer-Verlag*: Berlin, NY (1990) 144-193.
- [13] L Cisse, A Djande, M Capo-Chichi, F Delatre, A Saba, A Tine, J.-J Aaron. Revisiting the photophysical properties and excited singlet-state dipole moments of several coumarin derivatives *Spectrochim Acta, Part A* (2011) 428-436.
- [14] Z. R Grabowski, K Rotkiewicz, W Rettig. Structural changes accompanying intramolecular electron transfer: focus on twisted intramolecular charge-transfer states and structures. *Chem. Rev*, (2003) 3899-4031.
- [15] C. J. Wu, J. B. Wang, J. J. Shen, C. Bi and H. W. Zhou, Sens. Synthesis and application of coumarin fluorescence probes. *Actuators, B*, (2017) 678-683.

[16] Y. Jeong and J. Yoon, Inorg. Selective fluorescence detection of Cu2+ in aqueous solution and living cells. *Chim. Acta*, (2012) 2-14.

- [17]H. Kobayashi, M. Ogawa, R. Alford, P. L. Choyke and Y. Urano. New strategies for fluorescent probe design in medical diagnostic imaging. *Chem. Rev*, (2010) 2620-2640.
- [18] E. Ruoslahti. RGD and other recognition sequences for integrins. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol*, (1996) 697-715.
- [19] H. Y. Song, M. H. Ngai, Z. Y. Song, P. A. MacAry, J. Hobley. and M. J. Lear. Practical synthesis of maleimides and coumarin-linked probes for protein and antibody labelling via reduction of native disulfides. *Org. Biomol. Chem*, (2009) 3400-3406.
- [20]AI Constantinou, N Kamath., JS Hurley. A novel series of 5-(substituted)-aryl-3-(3-coumarinyl)-1-phenyl-2-pyrazolines & pharmacological evaluation reported as a novel anti-inflammatory & analgesic effects. *Eur. J. Can*, (1998), 19-27.
- [21] H Chen., CT Walsh. Synthesis of novel N-substituted-2-oxo-2H-1-coumarin-3-carboxamide & evaluated for selective anti helicobacterpylori activity & cytotoxicity. *Chem Biol*, (2001) 288-301.
- [22] Ru J., Singha R., Ching S., Hsiung Y., Das A.R., Vliegen I., De Clercq E., Neyts J. Synthesis of new benzimidazole coumarin conjugates as anti-hepatitis C virus agents. *Antivir. Res*, (2008) 157–162.
- [23] Egan D., O' Kennedy R., Moran E., Cox D., Prosser E., Thornes RD. novel coumarin derivatives containing 4,5-dihydro pyrazole moiety &reported molecular docking study & potential anti-tumour agents. *Drug. Metab Rev*, (1990) 490-503.
- [24] N. Saidu, S. Valente, B. Emilie, K. Gilbert, B. Denyse, and M. Mathias. Coumarin polysulfides inhibit cell growth and induce apoptosis in HCT116 colon cancer cells. *Bioog. Med. Chem,* (2012) 1584-1593.
- [25] G. Jurgen, S. Hironobu, C. Shiuan and P. Atul, Steroid sulfatase inhibitors: Promising new tools for breast cancer therapy?. *J. Steroid Biochem. Mol. Bio*, (2011), 39-45.
- [26] Elena Capparelli1 and al Arch. Vascular toxicity risk assessment of MC18 and MC70, novel potential diagnostic tools for in vivo PET studies. *Pharm. Chem. Life Sci.*, (2016), 349, 161–167.
- [27] L. Skowronski, O. Krupka, V. Smokal, A. Grabowski, M. Naparty, B. Derkowska-Zielinska. Optical characterization of heterocyclic azo dyes containing polymers thin films. *Optical Materials* (2015) 18-23.
- [28] D. Jacquemin, E. A. Perpete, I. Ciofini et C. Adamo. Accurate Simulation of Optical properties in Dyes. *Accounts of Chemical Research*, (2009) 326-334.
- [29] C. Adamo et V. Barone. Accurate excitation energies from time-dependent density functional theory: Assessing the PBE0 model. *The Journal of Chemical Physics*, (1999) 6158-6170.

[30] X. Xu et W. A. Goddard. The X3LYP extended density functional for accurate descriptions of nonbond interactions, spin states, and thermochemical properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, (2004) 2673-2677.

- [31] C. Adamo et V Barone. Exchange functionals with improved long-range behavior and adiabatic connection methods without adjustable parameters: The *mPW* and *mPW1PW* models. *The Journal of Chemical Physics*, (1998) 664-675.
- [32] M. Lamine, Cisse Thesis. Effect of Electron donating substituents on the electronic absorption and fluorescence spectra of coumarin derivatives. *Univ. Cheikh Anta Diop*, Dakar, (1999).
- [33] 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, J. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. 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, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski et D.J. Fox: Gaussian 09 Revision A.02. *Gaussian Inc.* Wallingford CT, (2009).
- [34] (a) Klamt, A.; Eckert, F., COSMO-RS: a novel and efficient method for the a priori prediction of thermophysical data of liquids. *Fluid Phase Equilibria* (2000), 172, (1), 43-72.
- **(b)** Klamt, A., From Quantum Chemistry to Fluid Phase Thermodynamics and Drug Desig Elsevier: *Amsterdam*, **(2005)**.
- (c) Eckert, F.; Klamt, A., Fast Solvent Screening via Quantum Chemistry: COSMO-RS approach. *Alche Journal*, (2002), 48, 369.
- [35] J. Tomasi, B. Mennucci et R. Cammi. Quantum mechanical continuum solvation models. *Chemical Reviews* (2005) 2999-3094.
- [36] G. Scalmani et M. J. Frisch. Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation. I. General formalism. *The Journal of Chemical Physics* (2010)110-114.

Chapitre-IV Les liquides ioniques

Investigations théoriques sur les propriétés structurales et physico-chimiques de certains liquides ioniques

I. Introduction

La conception et la synthèse de sels pharmaceutiques est l'un des principaux axes du développement de médicaments. Environ la moitié des médicaments utilisés en médecine sont administrés sous forme de sels. Cette forme peut améliorer, la solubilité in vivo, le traitement industriel et parfois les propriétés biologiques et toxicologiques des principes actifs [1,2].

Les liquides ioniques (LI) sont considérés comme étant des sels ayant une température de fusion (Tm) inférieure ou égale à 373 K, ils ont une pression de vapeur très faible et des propriétés physico-chimiques intéressantes [3]. Cependant, ils ne sont pas utilisés en industrie pharmaceutique en tant que solvants en raison de problèmes de pureté, de toxicité et d'approbation réglementaire. Ils sont largement utilisés en électrochimie et aussi comme solvants pour les synthèses organiques [4] à cause de leurs faibles coûts et la simplicité de leurs procédés de synthèse. Ils sont utilisés aussi dans d'autres domaines notamment la chromatographie et les sciences séparatives [5].

Dans ce chapitre, on va étudier théoriquement les propriétés structurelles et physicochimiques de certains liquides ioniques, choisis en fonction de leur dureté selon le principe HSAB [6]. La compréhension des mécanismes mis en jeu dans la liaison anion/cation est particulièrement cruciale dans une optique de prévision des propriétés de tels systèmes ; c'est dans ce contexte que s'inscrit notre projet de recherche. Il est envisageable d'imaginer énormément de combinaisons de cations et d'anions pour ainsi former des liquides ioniques. Les combinaisons cations/anions possibles sont très nombreuses, dans notre travail nous l'avons orienté suivant le principe HSAB.

II. Les liquides ioniques (LI)

Le premier LI synthétisé (le nitrate d'ethylammonium), a été découvert en 1918 durant la première guerre mondiale [7]. Mais ce n'est qu'à partir des années 1970 et 1980 qu'ils ont été utilisés dans le domaine de l'électrochimie et comme solvant en synthèse organique [8] et plus récemment, dans le domaine des sciences séparatives, notamment l'extraction liquide-liquide, la chromatographie (CPG/CPL) et l'électrophorèse capillaire [9].

II.1. Définition

Les LI ont été définis par Walden, comme étant des sels ayant une température de fusion (T_f) inférieure ou égale à 373 K [7]. Certains auteurs font la distinction avec les liquides ioniques à température ambiante "Room température ionic liquids " qui ont une $T_f \le 287$ K. Cependant,

cette définition a été critiquée car elle est basée uniquement sur une propriété physique (point de fusion) [10]. Une autre caractéristique importante des LI, c'est leur pression de vapeur (V_p) très faible, ce qui rend leur gamme liquide très étendue, allant parfois jusqu'à 573 K [7]. Ils sont composés d'ions (cation et anions), liés principalement par des forces coulombiennes. La combinaison de ces cations/anions donne un nombre illimité de liquides ioniques, on estime à ce jour, que le nombre total de ces LI pourrait atteindre un million [11].

II.2. Cations et anions formant les LI

Les LI sont composés de cations, le plus souvent organiques et d'un anion. Comme mentionné au paragraphe précédent, le nombre de combinaisons cations/anions possibles est très élevé et sont à l'origine de la grande diversité des liquides ioniques. L'étude de la variation des propriétés physicochimiques des LI en fonction du couple cation/anion constitue l'axe principal de notre étude.

II.2.a. Les cations

Les cations qui composent les LI sont toujours de nature organique, centrés sur l'atome d'azote, de phosphore et plus rarement de soufre ou d'oxygène (*Figure IV.1.*).

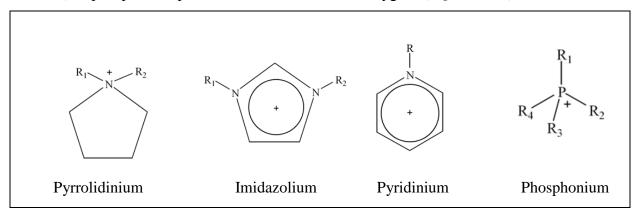


Figure IV.1: Exemple de cations formant les LI.

II.2.b. Les anions

Selon la nature des anions qui composent les liquides ioniques, on distingue trois groupes :

- Les anions polynucléaires "première génération", il s'agit le plus souvent de l'anion AlCl⁴⁻
- Les anions mononucléaires inorganiques, comportant les anions halogénures (Cl $^-$, Br $^-$, etc...), l'anion nitrate (NO $_3$ $^-$), l'anion hexafluorophosphate (PF $_6$ $^-$) et l'anion tetrafluoroborate (BF $_4$ $^-$). Les anions mononucléaires organiques tels que l'anion trifluoromethanesulfonate (Tf-) ou triflate, l'anion bis (trifluoromethylsulfonyl) imide (NTf $_2$ $^-$) et l'anion dicyanamide (N(CN) $_2$ $^-$)

La *figure IV.2*, représente les différentes classes d'anions, formant les liquides ioniques.

Figure IV.2: Exemples d'anions formants les LI.

II.3 Propriétés physicochimiques des LI

Comme mentionné dans les précédents paragraphes, les LI ont des propriétés physicochimiques très intéressantes, qui sont à l'origine de leurs applications dans les différents domaines. Il est clair que les propriétés physicochimiques des LI sont étroitement liées à leurs structures. Il est donc possible de concevoir des LI avec des propriétés physicochimiques variables. Il y a aussi un autre paramètre à signaler sur les LI, qui est leur pureté et qui influe énormément sur le calcul expérimental des paramètres physicochimiques [12-14]. Les données concernant la pureté des liquides ioniques ne sont pas systématiquement mentionnées dans la littérature, et ce manque de données peut, en grande partie expliquer la grande variabilité des valeurs des propriétés physico-chimiques des liquides ioniques issues de la littérature [15].

II.3.a. Le point de fusion

C'est une caractéristique principale des LI. Comme vu précédemment, les LI doivent avoir un point de fusion inferieur ou égal à 100°C. Il a été montré que le point de fusion de certains

liquides ioniques pouvait fortement varier selon la température [16]. La relation entre la structure et le point de fusion des LI a été explorée, et on peut souligner quelques résultats :

- La longueur de la chaine alkyle substituée sur les cations des liquides ioniques a une grande influence sur leur point de fusion [17], il a été trouvé que la valeur du point de fusion diminue avec l'augmentation de la chaine alkyle du cation.
- Les études de l'effet de l'anion sur le point de fusion sont moins concluantes. Par exemple, on a observé que dans le cas des liquides ioniques à base de cations imidazolium combinés aux anions du trifluoromethanesulfonate ou du bis (trifluoromethylsulfonyl)imide, donnent de faibles valeurs de point de fusion, attribuées à une importante délocalisation de la charge sur l'anion et à une faible interaction de liaison hydrogène [18].

II.3.b. La viscosité

- La plupart des LI sont caractérisés par une viscosité élevée, voire parfois très élevée. C'est la raison principale qui limite leur utilisation en thérapie. Cependant, vu leur grand nombre, il est possible de trouver des LI avec une viscosité normale. En général, la viscosité des LI est déterminée par leur tendance à former des liaisons hydrogènes et par la force des interactions de Van der Waals [19]. La délocalisation de la charge sur l'anion semble diminuer la viscosité par l'affaiblissement de la liaison hydrogène avec le cation [20]. La longueur de la chaine alkyle sur le cation est proportionnelle à la viscosité du LI, ainsi l'augmentation de la longueur de la chaine alkyle a pour conséquence l'augmentation de la viscosité [21].

II.3.c. La conductivité

Les liquides ioniques présentent une grande conductivité ionique, de l'ordre de $10^{-1}.S.m^{-1}$ [22]. La conductivité est calculée par l'équation suivante :

$$\sigma = \frac{yF^2d}{6\pi NAMW\eta\{(\zeta ara)^{-1} + (\zeta crc)^{-1}\}}$$

Avec: (y): degré de dissociation;

(F): nombre de faraday;

(d): densité;

(η): viscosité;

(M_W): masse molaire;

(N_A): nombre d'Avogadro;

(ra, rc): rayon de l'anion et du cation;

(ζa, ζc) : facteur de micro viscosité corrigée de l'anion et du cation.

On peut dire que la conductivité des LI dépend de plusieurs paramètres, autre que la viscosité. La taille et la masse moléculaire des ions ont aussi un effet important.

II.3.d. La solubilité

II.3.d.1. La solubilité dans les solvants organiques

La plupart des liquides ioniques sont miscibles avec tous les solvants organiques dont la constante diélectrique (ε_r) est supérieure à 7. Ils sont non-miscibles avec les alcanes, le dioxane, le toluène. L'acétate d'éthyle ($\varepsilon_r = 6,0$) apparait comme le solvant frontière [12].

II.3.d.2. La solubilité dans l'eau

L'hydro solubilité des liquides ioniques dépend de la nature de l'anion et de la longueur de la chaine alkyle portée par le cation. Les LI à base de cation imidazolium semblent avoir une bonne miscibilité dans l'eau. L'étude de la solubilité des LI est cruciale pour leur utilisation potentielle dans le domaine médical.

II.4. Principales applications des liquides ioniques

II.4.a. L'utilisation des LI en électrochimie

Principalement à cause de leurs propriétés physiques très intéressantes, notamment leur forte conductivité et la grande stabilité thermique, les LI constituent de sérieux candidats dans la recherche de nouveaux systèmes d'énergie (cellule photovoltaïque, batterie, etc.) [23].

Pour exemple, il a été montré, dans la recherche des batteries rechargeables à base d'ions Li⁺, que les liquides ioniques permettaient d'avoir une conductivité cinq fois supérieure aux électrolytes usuels [24]. En plus, ils offrent une très bonne stabilité thermique et une meilleure solubilité que les composes usuels à base d'ammonium quaternaire.

II.4.b. Les liquides ioniques en synthèse organique et en catalyse

C'est surement le domaine le plus prometteur pour l'utilisation des LI, en raison de :

- Leur grand potentiel à augmenter le rendement, la cinétique des réactions et d'améliorer la chimio sélectivité par rapport aux solvants organiques [25].
- Leur grande variété à offrir énormément de possibilités d'adaptation des réactions selon les produits utilisés.
- Leur grande stabilité thermique et leur tension de vapeur élevée, rendent leur séparation et le recyclage très facile. Ce qui est très important du point de vue environnemental.

II.4.c. Les utilisations pharmacologiques et thérapeutiques des LI

Récemment, l'utilisation expérimentale principale des LI en pharmacologie, a consisté en un design des propriétés physicochimiques de principes actifs de façon à améliorer leur biodisponibilité ou leur effet. En effet, il existe un grand nombre de molécules

biologiquement actives et qui n'ont pas pu être utilisées en raison de leur faible solubilité en milieu aqueux ou à cause d'autres propriétés physicochimiques, rendant leur usage in vivo impossible ou qui implique une lourde recherche en vue de mettre au point leur préparation ou leur formulation.

L'idée fondatrice de ces travaux repose sur la combinaison saline de l'espèce active avec un partenaire ionique (lui-même pouvant également être actif) de telle façon que le sel formé soit un liquide ionique à température ambiante. L'immense modularité des liquides ioniques permet de finement ajuster solubilité et stabilité et par conséquent d'augmenter la biodisponibilité des produits. A titre d'exemple, la lidocaïne (antalgique) qui porte une fonction amine a été combinée avec le docusate (émollient) pour donner un sel liquide aux propriétés analgésiques amplifiées par rapport à ces deux composants. De même l'ibuprofène (anti-inflammatoire), a été combiné à une amine à longues chaînes aux propriétés antibactériennes, donnant une composition possédant deux effets complémentaires, utile dans certaines pathologies [26].

Les remarquables capacités de solubilisation des liquides ioniques sont également la source de nouvelles approches concernant la galénique des substances actives solides. Celles-ci peuvent être dissoutes puis précipitées ou recristallisées en milieu ionique pour donner des particules plus fines que dans les procédés usuels, ce qui améliore de façon sensible leur biodisponibilité et permet de contrôler l'éventuel polymorphisme [27].

III. Etude théorique des propriétés structurales et physicochimiques de certains LI.

III.1. Objectif de l'étude.

Comme mentionné dans la partie précédente, les liquides ioniques sont constitués d'un cation le plus souvent organique, associé à un anion organique ou inorganique. L'idée centrale de notre recherche a été consacrée aux critères de choix des combinaisons anions/cations. La compréhension des mécanismes mis en jeu dans la liaison anion/cation est particulièrement cruciale dans une optique de prévision des propriétés de tels systèmes ; c'est dans ce contexte que s'inscrit notre étude.

En se basant sur cette définition, il est envisageable d'imaginer un très grand nombre de combinaisons cations/anions pour ainsi former des liquides ioniques. Dans notre travail nous l'avons orienté suivant le principe HSAB [6].

L'objectif de ce travail est d'élucider l'impact du type de liaison cation/anion sur les propriétés structurales, établir des corrélations et élargir les connaissances sur les propriétés physicochimiques des LI.

III.2. Sélection des LI selon le principe HSAB (Hard Soft Acide Base)

D'après Pearson [6] les réactions entre acides et bases de Lewis sont classées en deux catégories; les substances dures et les molles. Les réactions entre ions et molécules de même catégorie forment des composés ayant des énergies de cohésion importantes [28]. Le principe HSAB, affirme que les substances dures interagissent par liaisons principalement ioniques, alors que celles des substances molles sont plutôt covalentes [6,29].

La dureté η d'une entité chimique, signifie sa résistance au transfert de charge et peut être quantifiée à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières. L'inverse de cette propriété donne la mollesse S, elle correspond à la capacité d'une molécule à conserver sa charge.

 $\eta = (E_{LUMO} - E_{HOMO})/2$

Le choix des liquides ioniques a été fait de façon à avoir des combinaisons de LI (dure- dure), (mole-dure), (dure-mole) ou (mole-mole). Les cinq LI sélectionnés sont (voir **schéma 1**) :

- -Le 1-méthoxyéthyl-3-méthylimidazolium/ tetrafluoroborate, [MoEMIMBF4];
- -Le 1-éthyl-3-méthylimidazolium/ hexafluorophosphate, [EMIMPF6];
- -Le 1-méthoxyéthyl-3-éthylimidazolium/bis(trifluorométhylsulfonylimide)[MoEMIMTfN2]
- -Le trétraméthylammonium/tosylate[TETRAMTOS];
- -Le trétraméthylammonium/ tetrafluoroborate. [TETRAMBF4].

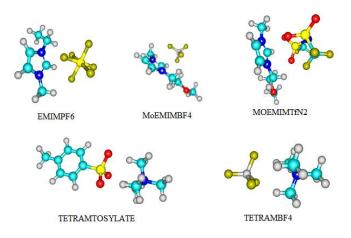


Schéma IV.1 : Structures optimisées des LI étudiés.

III.3. Méthodes de calcul

Toutes les optimisations des géométries des cations, anions et liquides ioniques ont été réalisées à l'aide du programme de calcul quantique Gaussian09 [30]. Tous les points stationnaires ont été calculés en méthode DFT moyennant la fonctionnelle hybride d'échange et de corrélation; wB97XD [31] qui comprend la dispersion empirique. La base split-valence double- ζ Gaussienne de Pople [32] a été utilisée après l'adjonction de fonctions de polarisation, la dénomination correspond à 6-31G++ [33]. Le minimum global sur la surface d'énergie potentielle de chaque structure est confirmé par le résultat zéro fréquence imaginaire. Le programme DGrid/Basin [34] a permis l'ensemble des calculs AIM et le programme Chemcraft 1.4 [35] a été utilisé pour la représentation des points critiques.

Les informations qui peuvent être extraites d'un calcul d'optimisation de géométrie sont nombreuses, les niveaux d'énergie des orbitales moléculaires frontières à savoir la HOMO et la LUMO; sont ceux qui nous intéressent. La dureté η d'une entité chimique, signifie sa résistance au transfert de charge et peut être quantifiée à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières [7].

L'optimisation de la géométrie des anions et cations a été effectuée dans un but comparatif. Les *tableaux IV.1* et *IV.2* fournissent un classement de ces derniers en fonction de leurs duretés.

Tableau IV.1 : Energie (eV) des OMs; haute occupée (HOMO), basse vacante (LUMO) et dureté (eV) des anions

Composé	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
E _{HOMO}	-4,43	-4,74	-7,68	-5,24	-4,52	-8,53	-4,71	-6,57	-3,73
E _{LUMO}	2,62	5,75	14,65	3,86	3,97	3,98	2,98	2,61	5,26
η	3,53	5,24	11,16	4,55	4,25	6,25	3,85	4,50	4,50

I Nitrate, II trifluoroacétate, III BF₄⁻ (tétrafluoroborate), IV acétate, TfO⁻ V trifluorométhane sulfonate, VI PF₆⁻ (hexafluorophosphate), VII Tosylate, VIII Tf2N- (bis(trifluorométhane sulfonyl)amide et IX (CN)₂N⁻ (dicyanamide).

L'anion le plus dur est le tétrafluoroborate (BF₄) avec une dureté égale à 11,16 eV, la plus faible dureté calculée pour le nitrate (NO₃) est de 3,53 eV.

	ei aniei	e (ev) ues	canons						
Comp	I	II	III	IV	${f V}$	VI	VII	VIII	IX
E _{LUMO}	-3,34	-3,20	-3,16	-3,20	-2,40	-2,56	-3,28	-2,47	-4,92
E _{HOMO}	-14,18	-14,02	-13,95	-13,92	-14,37	-17,99	-12,64	-17,99	-14,91
η	5,42	5,41	5,40	5,36	5,99	7,72	4,68	7,76	4,99

Tableau IV.2 : Energie (eV) des Oms ; haute occupée (HOMO), basse vacante (LUMO) et dureté (eV) des cations

I MMIM (méthylimidazolium), II EMIM (éthylimidazolium), III PMIM (propylméthylimidazolium), IV BMIM (butylméthylimidazolium), V chloro1, hydroxy2 propyl-triméthylammonium, VI tétraméthylammonium, VII MoEMIM (méthoxyéthylméthylimidazolium), VIII tétraméthylphosphonium et IX pyridinium.

Les cations choisis se trouvent relativement proches en dureté. En effet, la différence entre celle du tétraméthylphosphonium (η =7,76 eV) et celle du méthoxyéthylméthylimidazolium (η =4,68 eV) est égale à 3,08 eV.

III.4. Résultats et interprétations

III.4.a. L'analyse des BDE (Bond Dissociation Energy)

L'analyse de la variation des BDE anion/cation dans la série des liquides ioniques serait facilitée par une séparation de ses composantes (covalence π , covalence σ , iconicité, relaxation géométrique des fragments...). Malheureusement, une décomposition claire de l'énergie en ces différents termes n'est pas possible. Cependant le code ADF propose une décomposition de l'énergie de liaison entre deux entités moléculaires basée sur la procédure développée par Ziegler [36].

La procédure de décomposition énergétique BDE (énergie de dissociation de liaison) par le code ADF est la suivante. Un calcul est effectué sur chacun des deux fragments (anion et cation) considérés comme isolés, ce dernier est susceptible de produire des erreurs dans les valeurs ΔE qui sont corrigées par la BSSE [37] (Basis Set Superposition Errors). Les densités des fragments ainsi obtenues servent ensuite à calculer le terme d'interaction électrostatique (E_{elect}) entre ces deux fragments dans le liquide ionique non dissocié. E_{elect} contient donc une contribution déstabilisante résultant de la répulsion entre les nuages électroniques et entre les noyaux des deux fragments, et une contribution stabilisante résultant de l'attraction entre le nuage d'un fragment et le(s) noyau(x) de l'autre. Le terme de répulsion d'échange ou répulsion de Pauli (E_{Pauli}), calculé à partir des densités non relaxées, est une composante déstabilisante. Dans le cadre de l'approximation monoélectronique, il peut être grossièrement assimilé à la somme des répulsions à (4 électrons – 2 orbitales) entre les deux fragments. Le

terme appelé interaction orbitalaire E_{orb} peut être assimilé à la somme des interactions stabilisantes à (2 électrons - 2 orbitales). L'énergie de covalence regroupe les deux contributions E_{Pauli} et E_{orb} en $E_{orb+Pauli}$ selon :

$$BDE = E_{Pauli} + E_{orb} + E_{elect} = E_{orb+Pauli} + E_{elect} \label{eq:elect}$$

Les valeurs des E_{orb+Pauli}, E_{elect} et BDE pour l'ensemble des liquides ioniques dans le cas d'une fragmentation hétérolytique sont reportées dans le *tableau IV.3*.

Tableau IV.3: Décomposition en termes orbitalaires $(E_{orb+Pauli})$ et électrostatique (E_{elect}) des BDE (Kcal/mol) anion/cation dans les LIs, pour une coupure hétérolytique de la liaison.

Composés	Eorb	EPauli	Eelect	BDE	%covalent	%ionique
MoEMIMTf2N	-0,697	0,976	-4,462	-3.486	0	100
MoEMIMBF4	-0,644	0,852	-4,018	-3.810	0	100
EMIMPF6	-0,469	0,728	-3,639	-3,381	0	100
TETRAMBF4	-0,611	0,788	-3,974	-3,797	0	100
TETRAMtosylate	-2,820	3,324	-26,762	-26,257	0	100

Quel que soit la combinaison effectuée, le liquide ionique est formé par une interaction électrostatique entre le cation et l'anion impliqués dans la combinaison.

III.4.b. L'analyse orbitalaire

Le diagramme orbitalaire obtenu en méthode DFT pour le liquide ionique MoEMIMTf2N est représenté sur la *figure IV.3* Un large écart énergétique sépare les orbitales occupées des orbitales vacantes (9.1eV) traduisant une bonne stabilité du composé. L'analyse des énergies et de la composition des orbitales moléculaires hautes occupées est effectuée dans le but de localiser la liaison covalente, si elle existe.

Le choix du liquide ionique MoEMIMTf2N pour une étude orbitalaire n'est pas arbitraire ; c'est le seul de la série étudiée qui possède des orbitales moléculaires hautes en énergie (proches des orbitales frontières) à caractère liant entre cation/anion.

Les deux orbitales hautes occupées HOMO et l'HOMO-1 du liquide MoEMIMTf2N sont délocalisées sur l'ensemble méthoxyéthyle du cation et sur le soufre, azote et oxygène de l'anion (*Figure IV.3*). Ces orbitales moléculaires sont de type π , la HOMO-1 est liante entre CH de l'éthyle du cation et l'oxygène de l'anion. La HOMO est antiliante entre CH de l'éthyle du cation et l'oxygène de l'anion. Les deux orbitales moléculaires occupées schématisent clairement une contribution covalente déstabilisante à 4 électrons et 2 orbitales. Ceci confirme les résultats précédents obtenus en décomposition énergétique.

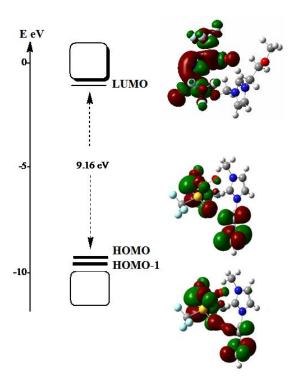


Figure IV.3: Diagramme orbitalaire du liquide ionique MoEMIMTf2N

Pour plus de confirmation sur la nature de la liaison cation/anion dans le liquide ionique MoEMIMTf2N; nous avons calculé les charges de Mulliken sur les atomes du cation et anion libres et dans le liquide ionique MoEMIMTf2N (voir *tableau IV.4*).

Tableau IV.4: Charges atomiques de Mulliken dans Tf2N, MoEMIM⁺ et MoEMIMTf2N avant et après interactions.

	C Mulliken		C Mulliken		C Mullikan		C Mullikan
	$MoEMIM^+$		$MoEMIM^{+}$		$Tf2N^{-}$		Tf2N
A	Avant interaction	A	Après interaction	A	vant interaction	A	Après interaction
С	0,29010	С	0,30180		/		/
C	-0,01408	C	- 0,02230	N	-0,95937	N	-0,89072
C	-0,01524	C	-0,01337	S	1,75050	S	1,69183
Н	0,25784	Н	0,23922	S	1,75050	S	1,65938
Н	0,25750	Н	0,24080	О	-0,80748	О	-0,85297
Н	0,25084	Н	0,27389	О	-0,80586	О	-0,83206
N	-0,34688	N	-0,35506	О	-0,80586	О	-0,86781
N	-0,34383	N	-0,33900	О	-0,80748	О	-0,75733
C	-0,37268	C	-0,38145	С	0,83349	C	0,86384
Н	0,23012	Н	0,25332	С	0,83349	C	0,88414
Н	0,23499	Н	0,20665	F	-0,32917	F	-0,30530
Н	0,23533	Н	0,24000	F	-0,33662	F	-0,31738
C	-0,19717	C	-0,19514	F	-0,32517	F	-0,32416
Н	0,23722	Н	0,25910	F	-0,32517	F	-0,30024
Н	0,24178	Н	0,22111	F	-0,33662	F	-0,31440
C	-0,04810	C	-0,06028	F	-0,32917	F	-0,30200
Н	0,17776	Н	0,16859				
Н	0,17712	Н	0,20327				
О	-0,59103	О	-0,59136				
C	-0,22720	C	-0,22677				
Н	0,21293	Н	0,19942				
Н	0,17657	Н	0,16666				
Н	0,17610	Н	0,17610				

D'après le *tableau IV.4*, les valeurs des charges atomiques de l'anion ou du cation, présentent des variations lors du passage de l'état libre au LI MoEMIMTf2N. Cependant le résultat de l'addition des charges atomiques dans le cation MoEMIM⁺ libre et dans le LI MoEMIMTf2N; fournit la même valeur +1. La vérification avec l'anion Tf2N⁻ donne également une charge globale égale à -1 identique dans les deux situations. Cette constatation aboutit à la conclusion qu'il n'existe aucun transfert de charge de l'anion au cation et par conséquent la liaison cation/anion est purement ionique. Néanmoins il existe une remarque qui mérite d'être

signalée, l'anion Tf2N compte 15 atomes au total ; 11 d'entre eux sont chargés négativement dans les deux situations cas lié ou libre. L'électron de la charge de l'anion bis(trifluorométhylsulfonyl)-imide Tf2N est délocalisée.

III.4.c. L'analyse AIM (Atom In Molecule)

L'analyse topologique de la densité électronique $\rho(r)$ a été développée par Richard. F. W.

Bader [38]. Le but principal de cette analyse est de déterminer la nature de la liaison entre deux atomes à partir des valeurs de la densité électronique $\rho(r)$, le Laplacien $\nabla 2\rho(r)$ et de la densité d'énergie électronique totale H(r) aux points critiques BCP (Bond Critical Point). Dans notre situation, l'analyse a été effectuée pour trouver le nombre et la nature des liaisons hydrogènes entre le cation et l'anion dans le liquide ionique.

Les valeurs trouvées de la densité électronique $\rho(r)$, de son Laplacien $\nabla 2\rho(r)$, et de la densité d'énergie H(r), aux BCP de la liaison cation/anion pour les deux Lis ; sont résumées dans le *tableau IV.5* et représentées par la *figure IV.4*. Tous les points critiques trouvés sont caractérisés par des valeurs relativement basses de la densité électronique $\rho(r)$, la valeur positive du Laplacien $\nabla 2\rho(r)$ et la valeur positive de H(r). Ces paramètres, selon le classement d'Espinosa et al. [39] correspondent à une liaison hydrogène très faible.

Tableau IV.5: Propriétés des points critiques des liaisons hydrogènes dans les composés TETRAMBF₄ et MoEMIMTf₂N.

$TETRAMBF_4$							
Point critique	ρ(r)	∇ 2ρ(r)	H(r)				
PC1	0,017	0,066	0,002				
PC2	0,016	0,065	0,002				
PC3	0,016	0,064	0,002				
PC4	0,010	0,042	0,002				
PC5	0,010	0,042	0,002				
PC6	0,010	0,042	0,002				
	MoEM	IMTf ₂ N					
Point critique	ρ(r)	∇ 2ρ(r)	H(r)				
PC1	0,014	0,065	0,003				
PC2	0,013	0,049	0,002				
PC3	0,012	0,047	0,002				
PC4	0,011	0,046	0,002				
PC5	0,011	0,041	0,002				
PC6	0,011	0,042	0,002				
PC7	0,005	0,021	0,001				
PC8	0,004	0,019	0,001				

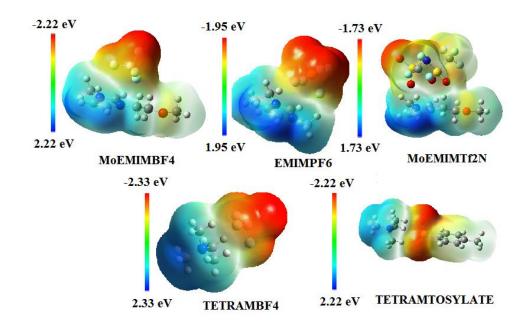


Figure IV.4: Points critiques des liaisons hydrogènes

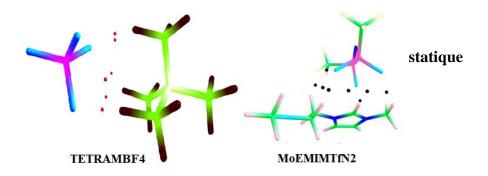


Figure IV.5 : Représentation du potentiel électrostatique moléculaire MEP des LI étudiés.

**Les régions de potentiel électrostatique positif sont en bleu, et les régions de potentiel électrostatique négatif sont en rouge.

Nous avons calculé les contours des potentiels électrostatiques moléculaires "Molecular Electrostatic Potentials", (MEP) des **LIs** à l'aide du logiciel GaussView5 [30]. Les cartes données par la *figure IV.5* montrent clairement deux situations :

-La première correspond à une carte contenant deux régions distinctes, la bleue qui correspond au potentiel positif et la zone d'énergie potentielle négative, reconnue par la couleur rouge.

-Dans la seconde situation apparait une troisième zone de couleur jaunâtre relative à un potentiel relativement nul; cette redistribution du potentiel est relative à la nature de l'anion et du cation.

III.4.e. L'analyse des propriétés physicochimiques des LI

Les propriétés des liquides ioniques (**LIs**) sélectionnés, ont été calculées à l'aide du programme COSMOtherm X [40] Version C30_1501. D'autres résultats tels que l'énergie des forces de Van der Waals (Vdw) et de la liaison hydrogène (HB) ont été obtenus. Les **LIs** possèdent une tension de vapeur très faible (voir *tableau IV.6*), ils sont donc considérés comme des solvants pour la "chimie verte".

Tableau IV.6 : Tension de vapeur(TV) en millibar, coefficient de partage (logP), viscosité(η)en cPo, densité(d) en g/ml, énergie de Van der Waals(EVdW) en Kcal/mol et énergie des liaisons hydrogène(HB) en Kcal/mol des liquides ioniques mesurés à 25°C

Liquide Ionique	TV	logP	Viscosité	densité	E VdW	ЕНВ
MoEMIMBF4	1,79 10 ⁻⁷	3,85	24,73	1,27	-9,88	-0,39
MoEMIMTf2N	3,56 10 ⁻⁷	0,03	28,68	1,49	-12,14	-0,11
EMIMPF6	3,58 10 ⁻⁷	-2,65	12,08	1,40	-9,11	-0,03
TETRAMBF4	1,93 10 ⁻⁷	-1,52	8,02	1,16	-3,28	-0,02
TETRAMtosylate	1,75 10 ⁻⁹	-1,11	114,67	1,15	-12,96	-0,48

L'usage adéquat des liquides ioniques en technologie, nécessite la connaissance de leur viscosité dynamique. Les valeurs calculées des **LIs** étudiés sont regroupées dans le *tableau IV.6*, pour une bonne exploitation de ces résultats, il est souhaitable de pouvoir les corréler aux paramètres structuraux des **LIs**.

De nombreux travaux publiés soupçonnent l'existence d'un lien entre la viscosité et les contributions énergétiques [12]. En se basant sur les résultats les plus récents de Takuda et al. [41], nous avons relié la variation de la viscosité des LIs aux interactions de Van der Waals (voir *tableau IV.6*), la contribution de ces derniers est prépondérant aux interactions électrostatiques. La *figure IV.6*, montre la corrélation de la viscosité à l'énergie de Van der Waals pour les LIs à base de cation imidazolium.

Le logarithme du coefficient de partage est égal au rapport entre la concentration du liquide ionique dans l'octanol sur sa concentration dans l'eau. Les valeurs des logP regroupés dans le *tableau IV.6*, montrent clairement l'effet de l'anion dans la famille des **LIs** à base de cation tétraammonium ou d'imidazolium. Les **LIs** à base de cation tétraammonium sont hydrophiles.

Le liquide ionique MoEMIMTf2N possède une valeur de logP largement positive (3,85) et manifeste une hydrophobicité bien marquée, la valeur presque nulle de logP du liquide ionique MoEMIMBF4; signifie qu'il est hydrophile et lipophile. EMIMPF6 est le plus hydrophile de la série des **LIs** étudiés.

Les valeurs des densités calculées à température ambiante des **LIs** étudiés, se trouvent plus élevées par rapport à celle de l'eau, aussi bien pour les hydrophobes que pour les hydrophiles. La comparaison des valeurs calculées des propriétés des **LIs** avec celles déterminées expérimentalement est souhaitable, malheureusement ce n'est pas toujours possible. Les données tirées de la littérature fournissent une grande variabilité des valeurs des propriétés des **LIs**. A noter, que lors de la mesure expérimentale des propriétés physicochimiques, l'effet de la pureté des **Lis** s'est avéré très significatif.

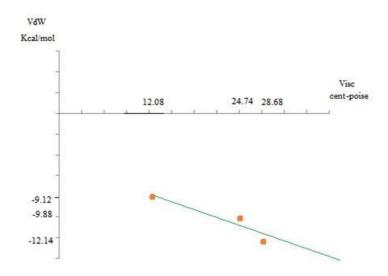


Figure IV.6 : Corrélation entre la viscosité et l'énergie de Van der Walls

IV.3.5 Conclusion

Nous avons démontré l'existence unique d'interactions électrostatiques, et donc pas de transfert de charges entre l'anion et le cation ainsi que l'absence de toute liaison à caractère covalent dans la série des liquides ioniques choisis. L'introduction de l'hétéroatome dans le cation affecte la distribution de la densité électronique et par conséquent les propriétés physico-chimiques. Les résultats obtenus se sont avérés très intéressants.

Au final, les calculs quantiques peuvent jouer un rôle précieux pour modéliser des liquides ioniques et présélectionner les combinaisons qui seraient les plus prometteuses.

Références bibliographiques

- [1] L. Carson, P. K. W. Chau, M. J. Earle, M. A. Gilea, B. F. Gilmore, S. P.Gorman, M. T. McCann and K. R. Seddon. "Antibiofilm Activities of 1-alkyl-3-methyl-imidazolium Chloride Ionic Liquids. *Green Chem*, (2009) 492–497
- [2] W. L Hough, R. D. Rogers. Ionic Liquids Then and Now: From Solvents to Materials to Active Pharmaceutical Ingredients. *Bull. Chem. Soc. Jpn*, (2007) 2262–2269
- [3] Davis, J. H. 5th Congress on Ionic Liquids (COIL5). Algarve (2013). Portugal.
- [4] Rogers, R. D.; Seddon, K. R.; Volkov, S. Green Industrial Applications of Ionic Liquids. Kluwer Academic. (2002) *Dordrecht*, Netherlands.
- [5] J. F. Brennecke, E. J. Maginn. Ionic liquids: Innovative fluids for chemical processing. *AIchE*. (2001) 2384-2392.
- [6] Pearson, R. G. Hard and soft acids and bases. J. Am. Chem. Soc, (1963) 85, 3533
- [7] Walden, P. Bull. Molecular weights and electrical conductivity of several fused salts. *Acad. Imper. Sci*, (1914) St Petersburg.
- [8] P. Wasserscheid, A. Bosman, C. Bolm. Synthesis and properties of ionic liquids derived from the 'chiral pool'. *Chem. Commun*, (2002) 200.
- [9] Y. Francois, A. Varenne, E. Juillerat, A-C. Servais, P. Chiap, P. Gareil, J. Evaluation of chiral ionic liquids as additives to cyclodextrins for enantiomeric separations by capillary electrophoresis. *Chromatogr. A*, (2007) 268.
- [10] J. H Davis. 5th Congress on Ionic Liquids (COIL5). (2013) Algarve, Portugal.
- [11] K.R. Seddon, A. Stark, A-J. Torres. Influence of chloride, water, and organic solvents on the physical properties of ionic liquids. *Pure Appl. Chem*, (2000) 2275.
- [12] P. Bonhote, A-P. Dias, N. Papageorgiou, K. Kalyanasundaram, M. Gratzel. Hydrophobic, Highly Conductive Ambient-Temperature Molten Salts. *Inorg. Chem*, (1996) 1168.
- [13] R.S. Varma, V.V. Namboodiri, An expeditious solvent-free route to ionic liquids using microwaves. *Chem. Commun*, (2001) 643.
- [14] D.R. MacFarlane, P. Meakin, J. Sun, N. Amini, M. Forthyth, Pyrrolidinium Imides: A New Family of Molten Salts and Conductive Plastic Crystal Phases. *J.Phys.Chem.B* (1999) 4164
- [15] P. Wasserscheid, T. Welton. Ionic liquids in synthesis. *Wiley-VCH*, (2003) New-York.
- [16] H.L. Ngo, K. LeCompte, L. Hargens, A.B. McEwen. Thermal Properties of Imidazolium Ionic Liquids. *Thermochim. Acta*, (2000) 357-358

- [17] J. D. Holbrey, K. R. Seddon, R. Wareing. A simple colorimetric method for the quality control of 1-alkyl-3-methylimidazolium ionic liquid precursors. *Green Chemistry*, (2001) 33.
- [18] J.M. Pringle, J. Golding, K. Baranyai, C.M. Forsyth, G.B. Deacon, J.L. Scott, D.R. McFarlane. The effect of anion fluorination in ionic liquids—physical properties of a range of bis(methanesulfonyl)amide salts. *New j.chem*, (2003) 1504.
- [19] W. Xu, L-M. Wang, R.A. Nieman, C.A. Angell, J. Ionic Liquids of Chelated Orthoborates as Model Ionic Glassformers. *Phys. Chem*, (2003) 11749.
- [20] Y. Francois, K. Zhang, A. Varenne, P. Gareil,. New integrated measurement protocol using capillary electrophoresis instrumentation for the determination of viscosity, conductivity and absorbance of ionic liquid-molecular solvent mixtures. *Anal Chim. Acta* (2006) 164.
- [21] H. Olivier-Bourbigou, L. Magna. Effect of imidazolinium salts bearing hydroxy substituents on palladium-catalysed Suzuki–Miyaura and Heck coupling reactions. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, (2002) 182-183.
- [22] R. Hagiwara, Y. Ito. Room temperature ionic liquids of alkylimidazolium cations and fluoroanions. *Journal of Fluorine Chemistry*, (2000) 221.
- [23] M.C. Buzzeo, R.G. evans, R.G. Compton. Non-haloaluminate room-temperature ionic liquids in electrochemistry--a review. *ChemPhysChem*, (2004) 1106
- [24] Caja, J., Dunstan, T. D. J., Ryan, D. M., Katovic, V. Application of ionic liquids as electrolytes in lithium rechargeable cells. *Proc.-Electrochem.Soc*, (2000) 99-41,150-160.
- [25] C. Baudequin, J. Baudoux, J. Levillain, D. Cahard, A-C. Gaumont, Tetrahedron. Ionic liquids and chirality: opportunities and challenges. *Asymmetry* (2003), 14, 3081
- [26] Kumar V., Malhotra S. V. Ionic liquids as pharmaceutical salts: a historical perspective. American Chemical Society. (2011) Washington, DC.
- [27] Hough W. L., Smiglak M., Rodríguez H., Swatloski R. P., Spear S. K., Daly D. T., Pernak J., Grisel J. E., Carliss R. D., Soutullo M. D., Davis Jr. J. H., Rogers R. D. The third evolution of ionic liquids: active pharmaceutical ingredients. *New J. Chem*, (2007) 31, 1429.
- [28] Ayers, P. W.; Parr, R. G.; Pearson, R. G. Elucidating the hard/soft acid/base principle: a perspective based on half-reactions. *J. Chem. Phys.*, (2006) 126, 194-207
- [29] Huheey, J. E. The Electronegativity of Groups. J. Chem. Phys, (1965) 69, 3284
- [30] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F., Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.;

- Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M. J.; Knox, E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E., Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.1*; Gaussian, Inc. (2009) Wallingford, CT.
- [31] Chai J.-D.; Head-Gordon M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom—atom dispersion corrections. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, (2008) 10, 6615.
- [32] Hehre, W; J.; Stewart, R. F.; Pople, J. A., Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. I. Use of Gaussian Expansions of Slater-Type Atomic Orbitals. J. Chem. Phys., (1969) 51, 2657
- [33] Gordon, M.S. The isomers of silacyclopropane Chem. Phys. Lett. (1980) 76, 163
- [34] M Kohout, program DGrid, *Version 4.3*, (2008)
- [35] Chemcraft, release 1.4, http://www.chemcraftprog.com/
- [36] Ziegler, T; Salahub, D. R.; Russo, N. Metal-ligand interactions: from atoms, to clusters, to surfaces. *Eds, Kluwer*, (1992) Dordrecht.
- [37] Boys, S. F.; Bernardi, F. The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. *Mol. Phys*, (1970) 19, 553
- [38] RFW Bader. Atoms in Molecules. Quantum Theory Clarendon Press. (1990) Oxford.
- [39] E Espinosa, I Alkorta, J Elguero, E Molins. From weak to strong interactions: A comprehensive analysis of the topological and energetic properties of the electron density distribution involving X–H··· F–Y systems. *J Chem Phys* (2002) 117, 5529.
- [40] (a) Klamt, A.; Eckert, F., COSMO-RS: a novel and efficient method for the a priori prediction of thermophysical data of liquids. *Fluid Phase Equilibria* (2000) 172, (1), 43-72.
- (b) Klamt, A., From Quantum Chemistry to Fluid Phase Thermodynamics and Drug Design. *Elsevier*, (2005) Amsterdam.
 - (c) Eckert, F.; Klamt, A., Fast Solvent Screening via Quantum Chemistry: COSMO-RS approach. *AlChE Journal* (2002) 48, 369
- [41] H. Tokuda, K. Hayamizu, K. Ishii, M. A. B. H. Susan, S. Tsuzuki, M. Watanabe. Physicochemical properties and structures of room temperature ionic liquids. 2. Variation of alkyl chain length in imidazolium cation. *J.Phys. Chem.B*, (2005) 109, 6103.

Conclusion générale

Le but de notre travail de thèse consiste en une modélisation moléculaire permettant l'évaluation et la prédiction des propriétés physicochimiques de molécules à intérêts thérapeutiques. L'accès à la géométrie de plus basse énergie avec précision est une étape fondamentale et cruciale pour la détermination des propriétés physico-chimiques d'une molécule, puisqu'il existe une forte corrélation structure/propriétés.

La DFT a connu une ascension appréciable dans la détermination des géométries moléculaires, pour cette raison elle a été utilisée dans tout le travail avec des niveaux différents.

- Pour le stress oxydant, une exploration du mécanisme réactionnel de l'attaque du complexe Guanine/Cytosine vis-à-vis de deux radicaux libres HO• et •O₂H a été réalisée. Tous les calculs ont été effectués aux niveaux B3LYP/6-311++G (2d, 2p) et TD-B3LYP/6-311++G(2d,2p) en milieu aqueux en utilisant un modèle de solvatation implicite (PCM). Les calculs DFT et TD-DFT ont abouti à des résultats appréciables. Les paramètres thermodynamiques des deux mécanismes ont été calculés par la méthode composite CBS-QB3. L'addition de HO• sur la paire de bases Guanine/Cytosine est spontanée et exothermique, par contre celle du radical •O₂H est endothermique et non spontanée ($\Delta G_r = 19.87$ Kcal). Cinétiquement cette réaction a nécessité respectivement 9 et 29 Kcal. Au vue des valeurs des paramètres thermodynamiques et cinétiques calculées, et compte tenu de sa présence in vivo très étendue, on peut conclure que le radical •O₂H reste potentiellement nocif pour la santé. Ceci montre que le radical •O₂H devrait être étudié plus profondément, malgré sa faible concentration in vivo. En effet sa réactivité vis-à-vis des molécules de l'ADN, combinée à sa grande mobilité le rendent particulièrement néfaste à l'organisme.
- Pour les **dérivés coumariniques** substitués en positions 3 et 6, décrits expérimentalement comme inhibiteurs puissants de l'invasion tumorale, les calculs des propriétés structurales et spectroscopiques ont été effectués au niveau B3LYP/6-31++G (d, p). Les descripteurs de la DFT conceptuelle, nous ont permis de faire un classement de la réactivité des huit (8) dérivés coumariniques et montré que la substitution en position 3 seule améliore la réactivité. Les calculs effectués au moyen de Cosmotherm, ont montré que tous les composés sont lipophiles. Les trois (3) dérivés substitués en position 3 seule (**C6, C7** et **C8**), s'identifient par les plus faibles viscosités et polarités. Les calculs en

méthode TDDFT ont montré que les dérivés coumariniques absorbent et émettent dans l'UV. Un phénomène d'extinction (quenching) de fluorescence est observé dans le composé **C8** suite à un transfert de charges très prononcé, impliquant des transitions π - π * et affectant la liaison simple **C8-O28**.

Les propriétés spectroscopiques intéressantes montrées par les dérives coumariniques substitués en positions 3,6 montrent clairement qu'il est possible d'utiliser ces derniers comme sondes fluorescentes. Aussi, leur propriétés anticancéreuses, découvertes récemment, les rendent de sérieux candidats dans le diagnostic et le suivi des cancers.

Concernant les liquides ioniques, toutes les optimisations des géométries, des cations, des anions et des liquides ioniques ont été réalisées à l'aide du programme de calcul quantique Gaussian09 moyennant la fonctionnelle hybride d'échange et de corrélation; wB97XD et la base étendue 6-31++G (d, p). En s'appuyant sur le principe HSAB et en utilisant la dureté, cinq liquides ioniques, ont été sélectionnés. Dans cette optique, nous avons utilisé la dureté pour déterminer les cinq possibilités : dur-dur, moumou, mou-dur, dur-mou et moyen-moyen, en prenant en compte la nature du cation et de l'anion. La décomposition énergétique BDE, l'analyse orbitalaire, l'analyse des charges de Mulliken et l'analyse AIM, convergent vers la confirmation de l'existence d'une interaction électrostatique entre l'anion et le cation. De notre analyse émerge un liquide propriétés intéressantes. Le composé tétraméthylammonium ionique avec des tétrafluoroborate (TETRAMBF4), possède une viscosité de 8.02 cP. Ce résultat est très prometteur car ça démontre qu'on peut améliorer la viscosité des liquides ioniques, facteur limitant son utilisation in vivo. L'utilisation du principe HSAB pour la sélection des liquides ioniques semble être très intéressante car ça limite énormément le nombre de combinaisons possibles.

Perspectives

- Concernant **le stress oxydant** et au vu de ses résultats précédents, il serait souhaitable d'affiner notre étude sur plusieurs points :
- Etudier la réactivité du radical •O₂H avec le complexe Guanine/Cytosine combiné avec le désoxyribose et l'acide phosphorique.
- -Utiliser la dynamique moléculaire comme technique de simulation du mécanisme réactionnel.

- Concernant **les dérivés coumariniques** substitués en 3,6 qui ont démontré d'intéressantes propriétés spectroscopiques, on peut envisager d'explorer l'étude de leurs propriétés anticancéreuses via des techniques d'amarrage moléculaire (Molécular Docking) avec des protéines spécifiques à certains cancers. La finalité de cette étude serait d'identifier une molécule possédant à la fois une fluorescence et des propriétés anticancéreuses, qui serait un candidat potentiel pour d'éventuels essais cliniques.
- Au vu des résultats de la viscosité très prometteurs trouvés pour le **liquide ionique** (TETRAMBF4), issu de la combinaison cation dur/anion dur, on peut envisager une étude des paramètres d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination (ADME), ainsi qu'une étude de toxicité d'une série de liquides ioniques (dur/dur). En fonction des résultats obtenus, on peut envisager l'étude d'une potentielle utilisation de ces derniers, en association avec des molécules thérapeutiquement actives, comme les coumarines.

FISEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Computational and Theoretical Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/comptc



Theoretical investigation on structural and physicochemical properties of some ionic liquids



Ali Ounissi ^{a,b}, Yacine Benguerba ^{a,*}, Nadia Ouddai ^b

- ^a Laboratoire de Génie des procédés chimiques, Université Setif-1, Algeria
- ^b Laboratoire de Chimie des Matériaux et des Vivants: Activité & Réactivité (LCMVAR), Université Batna1, Algeria

ARTICLE INFO

Article history: Received 24 July 2016 Accepted 3 August 2016 Available online 4 August 2016

Keywords:
Density functional
Theoretical chemistry
Ionic liquids
Physicochemical properties
Geometry optimization
Cations/anions

ABSTRACT

Theoretical studies were carried out using density functional theory (DFT) method, including the explicit dispersion (functional B97D), on a group of five Ionic liquids (ILs), selected based on their hardness. The results of all the theoretical approaches show that there is no covalent bond between anion and cation of the ILs. The quantum theory of atoms in molecules (AIM) allowed us to confirm the existence of weak hydrogen bonds. The physicochemical properties were determined using the program Cosmotherm. A correlation between viscosity and the ILs Van der Waals energy was obtained. The distribution of the electron density displayed by "molecular electrostatic potential" (MEP) cards shows the effect of introducing the oxygen atom in MoEMIM.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The history of ionic liquids has a poorly defined beginning, but most commonly known date was 1914, Concerning Walden works on the use of alkyl ammonium nitrates [1,2].

In the late 1990s, there has been an explosion of research on ionic liquids, they remain so far a subject of economic and industrial interest with many potential applications [3–5]. The reasons for this interest is due to several factors, in particular the ability to design an ionic liquid with the desired physicochemical properties; facilitating a specific task to produce and the prospect of developing new structures [6,7]. Ionic Liquids are commonly specified by the Anglo-Saxon term of "Designer Solvents". In fact, the ability to modulate their properties by careful selection of the cation and the anion is an important asset. Ionic liquids are composed of an organic cation usually combined with an organic or inorganic anion. Anions and cations of interest (see Scheme 1) are the basis of many liquid salts.

The central idea of our research was devoted to the selection criteria for the combinations of anions and cations. Understanding the mechanisms involved in the anion/cation binding is particularly crucial with a view to forecasting the properties of such systems. It is in this context that fits our research project. Based on this definition, it is possible to imagine a large amount of cation/

anion combinations thereby forming ionic liquids. Although there are many possible ILs combinations, in our work we have focused on the Hard Soft Acid Base (HSAB) principle [8].

2. Computational method

All the geometries optimizations for cations, anions and ionic liquids were performed using the quantum calculation program Gaussian09 [9]. All stationary points were calculated by DFT method through the functional hybrid exchange and correlation wB97XD [10] which takes into account the empirical dispersion. The split valence double- ζ basis of Gaussian Pople [11] was used after the addition of polarization functions, the name corresponds to 6-31G++ [12]. The global minimum on the potential energy surface of each structure was confirmed by the result of zero imaginary frequency. The DGrid/Basin [13] program allowed all calculations AIM and Chemcraft 1.4 [14] program was used for the representation of critical points.

3. The principle of HSAB

According to Pearson [8], reactions between Lewis acids/bases are classified into two categories: hard and soft substances. Reactions between ions and molecules of the same categories form compounds having important energies of cohesions [15]. The HSAB principle says that the hard substances interact mainly by ionic bonds, while the soft ones interact by covalent bonds [8,16]. The

^{*} Corresponding author.

E-mail address: Benguerbayacine@yahoo.fr (Y. Benguerba).

Scheme 1. Cations & anions of selected ionic liquids.

Table 1Energy (eV) of MOs, Highest Occupied Molecular Orbital (HOMO), Lowest Unoccupied Molecular Orbital (LUMO) and hardness (eV) of anions.

Comp	I	II	Ш	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Ε _{ΗΟΜΟ}	-4.43	-4.74	-7.68	-5.24	-4.52	-8.53	-4.71	-6.57	-3.73
Ε _{ΙUΜΟ}	2.62	5.75	14.65	3.86	3.97	3.98	2.98	2.61	5.26
η	3.53	5.24	11.16	4.55	4.25	6.25	3.85	4.50	4.50

I Nitrate, II Trifluoroacetate, III BF4- tetrafluoroborate, IV Acetate, Tf0⁻, V Trifluoromethanesulfonate, VI PF6-hexafluorophosphate, VII Tosylate, Tf2N⁻, VIII Bis(trifluoromethanesulfonyl) amide, (CN)2N-, IX Dicyanamide.

Table 2
Energy (eV) of MOs, HOMO, LUMO and hardness (eV) of cations.

Comp	I	II	Ш	IV	v	VI	VII	VIII	IX
Ε _{LUMO}	-3.34	-3.20	-3.16	-3.20	-2.40	-2.56	-3.28	-2.47	-4.92
Ε _{ΗΟΜΟ}	-14.18	-14.02	-13.95	-13.92	-14.37	-17.99	-12.64	-17.99	-14.91
η	5.42	5.41	5.40	5.36	5.99	7.72	4.68	7.76	4.99

I MMIM methylmethylimidazolium, II EMIM ethylmethylimidazolium, III PMIM propylmethylimidazolium, IV BMIM butylmethylimidazolium, V chloro1,hydroxy2propyl-trimethylammonium, VI Tetramethylammonium, VII MoEMIM methoxyethylmethylimidazolium, VIII tetramethylphosphonium, IX pyridinium.

hardness " η " of a chemical entity means its resistance to charge transfer and can be quantified from the molecular frontier orbitals energies (1). The inverse of this property gives the softness S which is the ability of a molecule to retain its charge [17].

$$\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}})/2 \tag{1}$$

The anions/cations geometry optimization was performed for comparative purposes. Tables 1 and 2 provide a listing of these latter according to their hardness.

4. The selection of ionic liquids

Five ionic liquids have been selected on the basis of the cation/anion hardness (Scheme 2):

- 1-Methoxyethyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate, "MoEMIMBF4":
- 1-Ethyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate, "EMIMPF6";

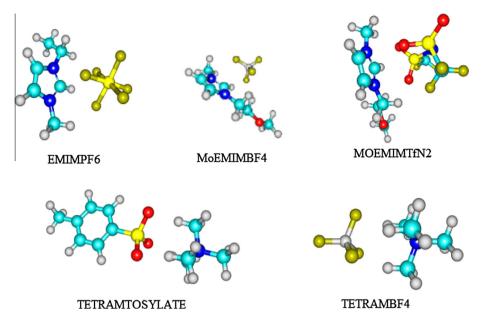
- 1-Methoxy-ethyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl imide), "MoEMIMTf2N";
- Tetramethylammonium tosylate, "TETRAMtosylate";
- Tetraethylammonium tetrafluoroborate "TETRAMBF4".

The objective of this work is to elucidate the impact of the cation/anion bond type on properties, establishing correlations and broaden the knowledge of physicochemical properties.

5. Energetic decomposition

5.1. BDE analysis (bond dissociation energy)

The analysis of changes in BDE anion/cation in the ionic liquids series would be facilitated by separating its components (covalence π , covalence σ , ionicity, geometric relaxation of the fragments ...). Unfortunately, clear decomposition of the energy in these different terms is not possible. However, the ADF code provide a decomposition of the binding energy between two molecu-



Scheme 2. Structure of selected ionic liquids.

Table 3 Decomposition in orbital terms $(E_{\text{orb+Pauli}})$ and electrostatic (E_{elect}) of BDE anion/cation in the Ionic Liquids for the heterolytic process of bond breaking.

Compound	E _{orb}	E _{Pauli}	E _{elect}	BDE	%covalent	% ionic
MoEMIMTf2N	-0.697	0.976	-4.462	-3.486	0	100
MoEMIMBF4	-0.644	0.852	-4.018	-3.810	0	100
EMIMPF6	-0.469	0.728	-3.639	-3.381	0	100
TETRAMBF4	-0.611	0.788	-3.974	-3.797	0	100
TETRAMtosylate	-2.820	3.324	-26.762	-26.257	0	100

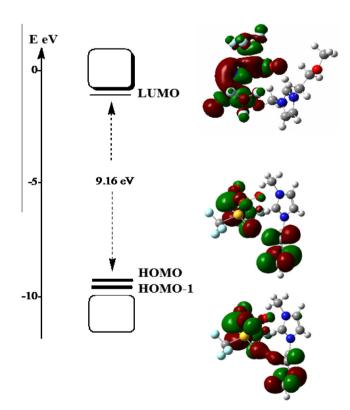


Fig. 1. Orbital diagram of ionic liquid MoEMIMTf2N.

lar entities based on the procedure developed by Ziegler [18]. Energy decomposition process BDE by the ADF code is as follows: A calculation is performed on each of the two fragments (anion and cation) considered isolated, the ΔE values are corrected by the basis set superposition error (BSSE) [19,20]. The densities of the resulting fragments are then used to calculate the electrostatic interaction term (E_{elect}) between these two fragments in the undissociated ionic liquid. Eelect thus contains a destabilizing contribution resulting from the repulsion between the electronic clouds and between the nuclei of the two fragments, and a stabilizing contribution resulting from the attraction between the electron cloud of a fragment and the nuclei of the other. The term of exchange repulsion or Pauli repulsion (E_{Pauli}), calculated from non-relaxed densities, is a destabilizing component. In the framework of the one-electron approximation, it can be roughly assimilated to the sum of 4-electron orbitals-2 repulsions between the two fragments. The term called orbital interaction E_{orb} can be likened to the sum of 2-orbital 2-electrons stabilizing interactions. Both E_{Pauli} and E_{orb} contributions are grouped into $E_{orb + Pauli}$. So we have:

$$BDE = E_{Pauli} + E_{orb} + E_{elect} = E_{orb+Pauli} + E_{elect}$$
 (2)

The values of $E_{orb + Pauli}$, E_{elect} and BDE are given in Table 3 for all ionic liquids in the case of a heterolytic cleavage.

5.2. Orbital analysis

The orbital diagram obtained by DFT method for the ionic liquid MoEMIMTf2N is shown in Fig. 1. A large energy gap separates the occupied orbitals of the vacant ones (9.1 eV), reflecting good stability of the compound. The analysis of energy and the composition of high-occupied molecular orbitals (HOMO) is performed in order to locate the covalent bond, if it exists. The choice of ionic liquid MoEMIMTf2N for orbital study is not arbitrary. It is the only compound in the studied series which has high energy OMs (close to the frontier orbitals), with binding character between cation/anion. The two highest occupied orbitals HOMO and HOMO-1 of MoEMIMTf2N liquid are delocalized across the whole methoxyethyl of the cation and the sulfur, nitrogen and oxygen of the anion (Fig. 1).

These OMs are π -type, HOMO-1 is binding between the –CH of the ethyl of the cation and the oxygen of the anion. The Homo is

Table 4 Atomic charges in Tf2N⁻, MoEMIM⁺ and MoEMIMTf2N.

	Mullikan		Mullikan		Mullikan		likan	
cha			charge		rge		charge	
Mol	EMIM ⁺	Mol	EMIM ⁺	Tf21	N_{-}	Tf2I	1 -	
Befo	ore	Afte	er	Befo	ore	Afte	er	
inte	raction	inte	raction	inte	raction	inte	raction	
С	0.29010	С	0.30180					
C	-0.01408	C	-0.02230	N	-0.95937	N	-0.89072	
C	-0.01524	C	-0.01337	S	1.75050	S	1.69183	
Н	0.25784	Н	0.23922	S	1.75050	S	1.65938	
Н	0.25750	Н	0.24080	0	-0.80748	0	-0.85297	
Н	0.25084	Н	0.27389	0	-0.80586	0	-0.83206	
N	-0.34688	N	-0.35506	0	-0.80586	0	-0.86781	
N	-0.34383	N	-0.33900	0	-0.80748	0	-0.75733	
C	-0.37268	C	-0.38145	C	0.83349	C	0.86384	
Н	0.23012	Н	0.25332	C	0.83349	C	0.88414	
Н	0.23499	Н	0.20665	F	-0.32917	F	-0.30530	
Н	0.23533	Н	0.24000	F	-0.33662	F	-0.31738	
C	-0.19717	C	-0.19514	F	-0.32517	F	-0.32416	
Н	0.23722	Н	0.25910	F	-0.32517	F	-0.30024	
Н	0.24178	Н	0.22111	F	-0.33662	F	-0.31440	
C	-0.04810	C	-0.06028	F	-0.32917	F	-0.30200	
Н	0.17776	Н	0.16859					
Н	0.17712	Н	0.20327					
0	-0.59103	О	-0.59136					
C	-0.22720	C	-0.22677					
Н	0.21293	Н	0.19942					
Н	0.17657	Н	0.16666					
Н	0.17610	Н	0.17610					

Table 5Properties of critical point for hydrogen bond in TETRAMBF4.

 $\rho(r)$

	0.017	0.066	0.002				
	0.016	0.065	0.002				
	0.016	0.064	0.002				
	0.010	0.042	0.002				
	0.010	0.042	0.002				
	0.010	0.042	0.002				
_	Properties of critical point for hydrogen bond in MoEMIMTf2N						
	ρ(r)	$\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$	H(r)				
	0.014	0.065	0.003				
	0.013	0.049	0.002				
	0.012	0.047	0.002				
	0.011	0.046	0.002				
	0.011	0.041	0.002				
	0.011	0.042	0.002				
	0.005	0.021	0.001				
	0.004	0.019	0.001				

 $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$

antibonding between the -CH of the ethyl of the cation and the oxygen from the anion. The two occupied MOs clearly show destabilizing covalent contribution within 4-electron and 2orbitals. This

confirms the previous results obtained by energetic decomposition.

For further confirmation of the nature of cation/anion bond in the ionic liquid MoEMIMTf2N, we calculated the Mullikan charges on atoms of the free cation and anion and the charges in the Ionic liquid MoEMIMTf2N (see Table 4).

From Table 4, atomic charge values of the anion or cation, present sensitive variations during the passage from the free state to Ionic liquid "MoEMIMTf2N". However, the result of the atomic charges addition in the free cation "MoEMIMH" and the state "MoEMIMTf2N" provides the same value (+1). The verification with the anion Tf2N $^-$ also gives an overall charge of (-1). This finding leads to the conclusion that there is no transfer charge from anion to cation and therefore the cation/anion binding is purely ionic.

6. AIM analysis

Bader [21] has developed the topological analysis of the electron density $\rho(r)$. The main purpose of this analysis is to determine the nature of the bond between two atoms from the values of the density $\rho(r)$, the Laplace $\nabla^2 \rho(r)$ and total electron energy density H (r) in critical point BCP (Bond critical Point). In our situation, the analysis was carried out to find the number and the nature of hydrogen bonds between the cation and anion in the ionic liquid. The calculated values of the electron density $\rho(r)$, the Laplacian $\nabla^2 \rho(r)$ and the energy density H(r) in critical point BCP of binding cation/anion for two ILs are summarized in Table 5 and shown in Fig. 2. All critical points are found with relatively low values of the density $\rho(r)$, positive value of the Laplace $\nabla^2 \rho(r)$ and positive value of H(r). These parameters as ranked by Espinosa et al. [22–24] correspond to the very weak hydrogen bond.

7. Electrostatic potential analysis

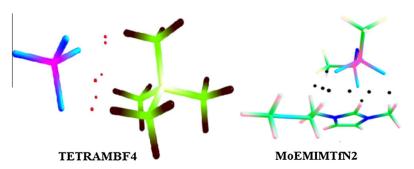
We calculated the contours of the **ILs**, MEP with the Gauss-View5 [9] program. The maps given in Fig. 3 clearly show two situations.

The first is the case of cards with two distinct regions: blue corresponding to positive potential and the negative potential energy zone is recognized by the red color.

In the second situation appears a third zone of yellowish color on a relatively zero potential. This potential redistribution is attributed to the nature of the anion and cation.

8. Physicochemical properties of the ionic liquids

The properties of the selected ionic liquids (ILs) were calculated using the COSMOthermX [20] Version C30_1501 program. Other results such as the Van der Waals force (VdW) energy and hydro-



H(r)

Fig. 2. Molecule Graph of TETRAMBF4 BCPs (red) and of MoEMIMTfN2 BCPs (black). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

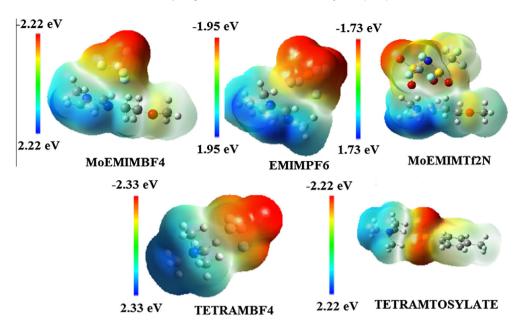


Fig. 3. Representation of the molecular electrostatic potential MEP of the studied ionic liquids. Parts of positive electrostatic potential are marked blue, and the negative electrostatic potential regions are red 0.0004 électron Bohr⁻³/surface. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Table 6 Physicochemical properties of the selected ILs measured at 25 $^{\circ}\text{C}$.

	Ionic liquid	Vapor pressure	Partition coefficient	Viscosity	Density	E VdW	E HB
1	MoEMIMBF4	1.79×10^{-7}	3.85	24.73	1.27	-9.88	-0.39
2	MoEMIMTf2N	3.56×10^{-7}	0.03	28.68	1.49	-12.14	-0.11
3	EMIMPF6	3.58×10^{-7}	-2.65	12.08	1.40	-9.11	-0.03
4	TETRAMBF4	1.93×10^{-7}	-1.52	8.02	1.16	-3.28	-0.02
5	TETRAMtosylate	1.75×10^{-9}	-1.11	114.67	1.15	-12.96	-0.48

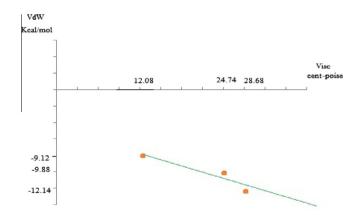


Fig. 4. Correlation between viscosity and Van der Waals forces energy in Ionic liquid based on imidazolium cation.

gen bonding (HB) were obtained. The ILs possess a very low vapor pressure (see Table 6) and are therefore considered as solvents for the "green chemistry".

The proper use of ionic liquids in technology requires good knowledge of their dynamic viscosity. The calculated values for the studied ILs are summarized in Table 6. For proper exploitation of these results, it is desirable to correlate them to their structural parameters. Many published studies suspect the existence of a link between viscosity and energy contributions [25–28]. Based on the most recent results of Takuda et al. [29], we linked the change in viscosity of the ILs and Van der Waals force Energy (see Table 6).

The contribution of the latter is preponderant in the electrostatic interactions. Fig. 4 shows the correlation between viscosity and Van der Waals force energy in ILs based on the imidazolium cation.

The logarithm of the partition coefficient is the ratio between concentration of the ionic liquid in octanol and its concentration in the water. The values of the logP summarized in Table 6, clearly show the effect of the anion in both family of the lonic liquids based on tetraammonium or imidazolium cation. The ILs based on tetraammonium cation are hydrophilic. MoEMIMTf2N ionic liquid has a largely positive logP (3.85), and shows a marked hydrophobicity. The almost zero value of the MoEMIMBF4 ionic liquid logP means that it is both hydrophilic and lipophilic. EMIMPF6 is the most hydrophilic of the studied series of ILs. The values of the densities calculated at room temperature for the studied ILs are higher than that of water, for hydrophobic and hydrophilic ones.

Comparison of the calculated values of the ILs properties with those determined experimentally is desirable, but not always possible. Data from the literature provide a wide variability in values of ILs properties. The effect of the ILs purity during measurement on the determined values of the ILs properties is dramatic [30–32].

9. Conclusion

We have demonstrated the existence of only electrostatic interactions between anion and cation in the Ionic liquids. There is no charge transfer and absence of any covalent bond character in the series of the selected ILs. The introduction of a heteroatom in

the cation affects the distribution of the electron density and hence the properties.

The results obtained have been very convenient. In conclusion, quantum computing can play a valuable role for modeling ionic liquids and preset combinations that would be most promising.

References

- [1] P. Walden, Molecular weights and electrical conductivity of several fused salts, Bull. Acad. Imper. Sci. (1914) 405–422.
- [2] J.S. Wilkes, A short history of ionic liquids—from molten salts to neoteric solvents, Green Chem. 4 (2002) 73–80.
- [3] F.J.H. Fernandez, A.P. de los Rios, J. Quesada-Medina, S. Sanchez-Segado, Ionic liquids as extractor agents and reaction media in ester synthesis, ChemBioEng Rev. 2 (2015) 44–53.
- [4] M. Atilhan, S. Aparicio, Deep eutectic solvents on the surface of face centered cubic metals, J. Phys. Chem. C 120 (19) (2016) 10400–10409.
- [5] A.S. Amarasekara, Acidic ionic liquids, Chem. Rev. 116 (10) (2016) 6133-6183.
- [6] M. Shukla, S. Saha, Relationship between stabilization energy and thermophysical properties of different imidazolium ionic liquids: DFT studies, Comput. Theor. Chem. 1015 (2013) 27–33.
- [7] Y.-H. Guo, L. Xiao, F. Cao, Theoretical study on the activity of hydrogen atom of imidazolium ring in ionic liquids, Comput. Theor. Chem. 1067 (2015) 7–12.
- [8] R.G. Pearson, Hard and soft acids and bases, J. Am. Chem. Soc. 85 (1963) 3533-3539
- [9] M.J. Frisch et al., Gaussian 09 Revision A.1, Gaussian Inc., Wallingford CT, 2009.
- [10] J.D. Chai, M. Head-Gordon, Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections, Phys. Chem. Chem. Phys. 10 (2008) 6615–6620.
- [11] W.J. Hehre, R.F. Stewart, J.A. Pople, Self-consistent molecular orbital methods. I. Use of Gaussian expansions of slater type atomic orbitals, J. Chem. Phys. 51 (1969) 2657–2664.
- [12] M.S. Gordon, The isomers of silacyclopropane, Chem. Phys. Lett. 76 (1980) 163–168.
- [13] M. Kohout, Program DGrid, Version 4.3, 2008.
- [14] Chemcraft, Release 1.4, http://www.chemcraftprog.com/>.
- [15] R.G. Pearson, Hard and soft acids and bases, HSAB, part I: fundamental principles, J. Chem. Educ. 45 (1968) 581–586.
- [16] P.W. Ayers, R.G. Parr, R.G. Pearson, Elucidating the hard/soft acid/base principle: a perspective based on half-reactions, J. Chem. Phys. 126 (194107) (2006) 1–8.

- [17] J.E. Huheey, The electronegativity of groups, J. Chem. Phys. 69 (1965) 3284–3291.
- [18] T. Ziegler, in: D.R. Salahub, N. Russo (Eds.), Metal-Ligand Interactions: From Atoms, to Clusters, to Surfaces, Kluwer, Dordrecht, 1992, pp. 367–396.
- [19] S.F. Boys, F. Bernardi, The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors, Mol. Phys. 19 (1970) 553–566.
- [20] S. Simon, M. Duran, J.J. Dannenberg, How does basis set superposition error change the potential surfaces for hydrogen-bonded dimers?, J Chem. Phys. 105 (1996) 11024–11031.
- [21] R.F.W. Bader, Atoms in Molecules: A Quantum Theory, Clarendon Press, Oxford, UK, 1990.
- [22] P. Macci, A. Sirona, Chemical bonding in transition metal carbonyl clusters: complementary analysis of theoretical and experimental electron densities, Coord. Chem. Rev. 238–239 (2003) 383–412.
- [23] E. Espinosa, I. Alkorta, J. Elguero, E. Molins, From weak to strong interactions: a comprehensive analysis of the topological and energetic properties of the electron density distribution involving X–H···F–Y systems, J. Chem. Phys. 117 (12) (2002) 5529–5540.
- [24] S. Mebs, J. Henn, B. Dittrich, C. Paulmann, P. Luger, Electron densities of three B12 vitamins, J. Phys. Chem. 113 (29) (2009) 8366–8378.
- [25] A. Klamt, F. Eckert, COSMO-RS: a novel and efficient method for the a priori prediction of thermophysical data of liquids, Fluid Phase Equilib. 172 (1) (2000) 43–72.
- [26] A. Klamt, From Quantum Chemistry to Fluid Phase Thermodynamics and Drug Design, Elsevier, Amsterdam, 2005.
- [27] F. Eckert, A. Klamt, Fast solvent screening via quantum chemistry: COSMO-RS approach, AIChE J. 48 (2002) 369–385.
- [28] P. Bonhôte, A.P. Dias, N. Papageorgiou, K. Kalyanasundaram, M. Grätzel, Hydrophobic, highly conductive ambient-temperature molten salts, Inorg. Chem. 35 (1996) 1168–1178.
- [29] H. Tokuda, K. Hayamizu, K. Ishii, M.A.B.H. Susan, S. Tsuzuki, M. Watanabe, Physicochemical properties and structures of room temperature ionic liquids. 2. Variation of alkyl chain length in imidazolium cation, J. Phys. Chem. B 109 (13) (2005) 6103–6110.
- [30] K.R. Seddon, A. Stark, A.-J. Torres, Influence of chloride, water, and organic solvents on the physical properties of ionic liquids, Pure Appl. Chem. 72 (12) (2000) 2275–2287.
- [31] P. Wasserscheid, T. Welton, Ionic Liquids in Synthesis, Wiley-VCH, New-York, 2003.
- [32] J.G. Huddleston, H.D. Willauer, R.P. Swatlowski, A.E. Visser, R.D. Rogers, Room temperature ionic liquids as novel media for 'clean' liquid-liquid extraction, Chem. Commun. (1998) 1765–1766.

STRUCTURE OF MATTER AND QUANTUM CHEMISTRY

From Absorption to Fluorescence: Case of 3, 6 Coumarin Derivatives

Ali Ounissi^a, Yacine Benguerba^a, Nadia Ouddai^b, and Hafida Merouani^{b,*}

^aLaboratoire des Matériaux Polymères Multiphasiques, LMPMPUniversité Ferhat ABBAS Sétif-1, Sétif, Algérie ^bLaboratoire de Chimie des Matériaux et des Vivants: Activité and Réactivité (LCMVAR), Université Batna1, Algeria *e-mail: merouani_hafida@yahoo.fr

Received July 9, 2020; revised September 6, 2020; accepted September 21, 2020

Abstract—The theoretical study carried out on the coumarin derivatives modulated in position 3 and 6, by means of the two quantum methods DFT and time-dependent density functional theory (TDDFT), showed interesting results. The compound 3-fluorophenyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxylate is specific. The mesomeric donor effect of fluorine creates a strong delocalization of charge generating a twisted structure with a very high dipole moment. This same compound gave a fluorescence at 446 nm and stokes coefficient of 90 nm in ethanol. The presence of two transitions of the σ - σ * type in this compound leads to the breakdown of the carbon—oxygen bond and generates the phenolate ion; agent for quenching the fluorescence. Whatever the nature and position of the substituent; all the excited states of the derivatives 3.6 have a high value of the dipole moment and HOMO/LUMO electronic transitions of charge transfer nature.

Keywords: coumarin derivatives, TDDFT, fluorescence

DOI: 10.1134/S0036024421110042

INTRODUCTION

Interest in coumarin derivatives began with the discovery of the anticoagulant property of dicoumarol and Mentzer et al. studies [1–3]. Coumarin derivatives form a large group of molecules with interesting biological and therapeutic properties [4–8]. Molecular probes built around a coumarin nucleus represent interesting biological markers. The research and development of molecular probes allowing the control of fluorescence on living systems represents a major challenge in biological chemistry [9, 10].

Our activity fits on the research of fluorescent molecular rotors applicable to biological systems, we mainly approached during this work, the theoretical study by means of the TDDFT [11] of various polycyclic compounds having the coumarin motif as basic unit. The series of coumarin derivatives substituted in positions 3 and 6 (see Fig. 1), for which, in our knowledge, few studies have been carried out and have a promising pharmaceutical profile are described as a potent inhibitor of tumor invasion [12–14]. Coumarin derivatives substituted at positions 4 and 7 have been the subject of extensive experimental and theoretical studies, the experimental results obtained in fluorescence [15]; allowed us to validate the theoretical TDDFT method used in this work.

Calculation Method

The UV-visible band adjustment model involves an accurate estimation of the position of the vertical electronic transitions between the ground state and the different singlet excited states. The time-dependent density functional theory (TDDFT) is particularly effective in this field [16], in particular when it is coupled to exchange and correlation functionalities capable of describing the excited states. Global hybrids constructed from functional GGAs, containing between 20 and 25% Hartree-Fock exchange energy are particularly suitable for describing local excitations, which means excitations for which the occupied and unoccupied orbitals are spatially close. These functionalities introduce a dependence on occupied Kohn–Sham orbitals, and provide a good estimate of the position of the vertical excitations. Hybrids such as PBE0 [17], B3LYP [18] or MPW1PW91 [19] can then be mentioned, these functional have been proven in the field. On the contrary, hybrids containing more Hartree-Fock exchange energy tend to overestimate local excitation energies. We start with the geometry optimization of each molecule, and make sure that the optima found are minima by checking that all frequencies associated with this geometry are positive. This type of calculation is performed by the global hybrid functional B3LYP [18] (B3LYP = Functional hybrid with three parameters, based on B88 exchange and

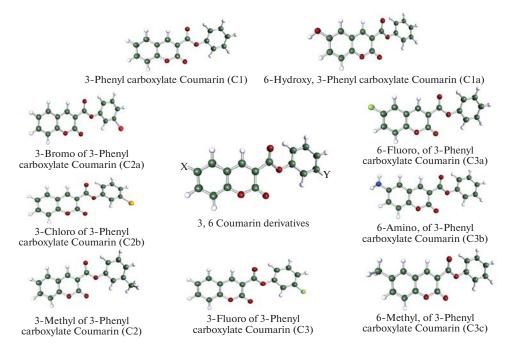


Fig. 1. Optimized structures of 3,6 coumarin derivatives.

LYP correlation), with the double base- ζ 6-31+G(d;p) using Gaussian'09 software [20]. The TDDFT method is able to accurately describe the process of electronic excitation. It is also extended to the study of the fluorescence process, resulting in emission spectra as well resolved as those obtained in the case of absorption. In order to highlight the reliability of the TDDFT method; we have applied it to the simulation of the absorption and emission spectra of coumarin derivatives whose experimental UV-Vis spectroscopic data are known. The system chosen is a series of coumarin derivatives substituted in positions 4 and 7. The values obtained show a good agreement between the TDDFT quantum method and the experiment [15]. TDDFT is very probably the most widely used theoretical method for modeling the photophysical properties of medium and large closed-shell molecules.

Table 1. Comparison between experimental and calculated values of the absorption wavelength for coumarin derivatives

Coumarin	$\lambda_{\rm exp}$, nm	λ_{cal} , nm
7-Amino-4-méthyl coumarin	205	215
7-Diéthyl amino-4-méthyl coumarin	209	220
7-Diméthyl amino-4-méthyl coumarin	349	355
7-Acétoxy-4-méthyl coumarin	206	219
7-Dimethyl amin, 4tri fluoro coumarin	397	372

The number of searches has really explosed because of the experience-theory agreement obtained.

In our research activity, the validation of the TDDFT approach based on the functional B3LYP was possible thanks to the four compounds (see Table 1). The results calculated with the functional B3LYP in the presence of ethanol solvent; are slightly overestimated, nevertheless the agreement between theory and experience is obtained.

Coumarin Derivatives Substituted in 3 and 6

The coumarin derivatives and more particularly those substituted in positions 6 and 3 by electron-withdrawing and donor groups, prove to be suitable for investigations on molecular rotors. The coumarin derivatives (3-X'-phenyl 6-Y-2-oxo-2H-1-benzopy-ran-3-carboxylate) chosen in our study have the general formula:

For the sake of convenience, the nomenclature used later in the text is: 6-Y-, 3-X'-of 3-phenyl carboxylate coumarin. Given such considerations, geometric optimization of each species is a key step in this study, and must be fully investigated before any investigation of spectroscopy begins. Figure 1 shows the optimized structures of the studied coumarin derivatives.

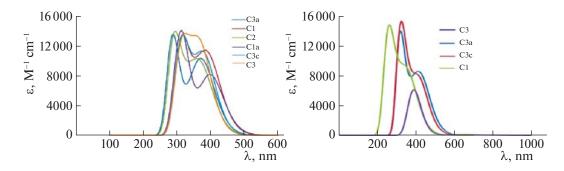


Fig. 2. UV—Vis absorption and emission spectrum for 3,6 coumarin derivatives.

The orbital diagram of coumarin and its derivatives shows high HOMO/LUMO energy gap values (3.3, 4.1 and 8.52 eV for 7-hydroxy coumarin, 3-carboxylate of 3-fluorophenyl coumarin and coumarin respectively), indicating good stability of the latter; import-

Table 2. Physicochemical properties (viscosity and partition coefficient log *P*) of the coumarin derivatives

Coumarin	Viscosity, cP	$\log P$						
4,7 Derivatives								
Coumarin	3.85	2.06						
7-Hydroxy coumarin	26.32	1.34						
4-Methyl, 7-hydroxy coumarin	35.73	2.09						
7- Dimethylamin, 4-trifluoro- methyl coumarin	6.47	3.65						
3,6 Derivative	S	1						
3-Phenyl carboxylate coumarin (C1)	40.09	4.56						
3-Bromo of 3-phenyl carboxylate coumarin	67.47	5.35						
3-Chloro of 3-phenyl carboxylate coumarin	56.51	4.99						
3-Fluoro of 3-phenyl carboxylate coumarin (C3)	39.04	4.68						
3-Methyl of 3-phenyl carboxylate coumarin (C2)	49.90	5.06						
6-Methyl, 3-phenyl carboxylate coumarin	49.32	4.89						
6-Fluoro, 3-phenyl carboxylate coumarin	43.37	4.69						
6-Amino, 3-phenyl carboxylate coumarin	134.38	3.49						
6-Hydroxy, 3-phenyl carboxylate coumarin	253.05	4.10						

ant characteristic for a fluorophore. However, these compounds have a vacant molecular orbital (LUMO) detached from the assembly, allowing them to undergo a reduction to two electrons. For the compounds studied, the two electrons will be lodged in the coumarin nucleus.

The physicochemical properties studied for these compounds (viscosity and partition coefficient) were calculated using the cosmotherm software [21]. The values obtained are summarized in Table 2. The high viscosity values reduce the degree of freedom of movement of the substituents, and directly affect the fluorescence intensity. The increase in the viscosity of the environment produces the same effect as the drop in temperature. Organic fluorophores built around an aromatic polycyclic core are highly lipophilic. The calculated values of the partition coefficients for the series studied indicate a limited aqueous solubility despite the presence of the carboxylate function.

SPECTRUM ANALYSIS

Analysis of Absorption Spectra

The UV-visible simulated absorption spectra of the studied series are visualized in Fig. 2. All these coumarin derivatives absorb in the same range of wavelengths with a similar intensity. The first peak of absorption " $\lambda_{(1)\text{max}}$ " of average intensity ($\mathcal{E} = 14000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), appears in the form of a shoulder for the studied compounds, except for the compound (3-fluoro of 3-phenyl carboxylate coumarin) which is characterized by a large band. The TDDFT calculations show that the $\lambda_{(1)max}$ is associated with an excitation, type: HOMO → LUMO in agreement with the calculated energy gap. This transition is of the π - π * type and corresponds to a charge transfer from the phenyl ligand to the coumarin nucleus (see Fig. 3). The second absorption peak of the compound (3-fluoro of 3-phenyl carboxylate coumarin) has a $\lambda_{(2)\text{max}}$ intensity greater than the transition $HOMO \rightarrow LUMO$; this explains the disappearance of the shoulder shape in the absorption spectrum of the latter (see Fig. 2). The absorption $\lambda_{(3)max}$ is the strongest in intensity for the whole studied series, involving different types of elec-

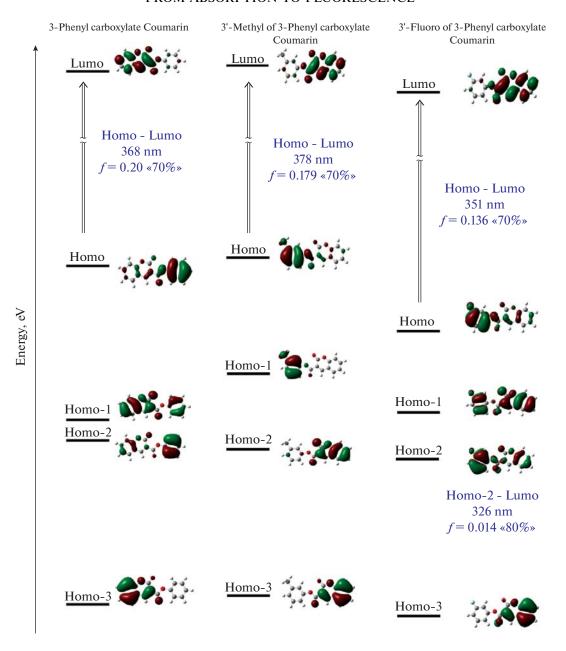


Fig. 3. Diagram of electronic transitions for 3-phenyl carboxylate coumarin derivatives.

tronic transitions. That of the compound (3-fluoro of 3-phenyl carboxylate coumarin) deserves to be detailed, it involves the promotion of an electron from HOMO-3 and HOMO-2 to LUMO associated with a charge transfer from phenyl to coumarin. Note that the redistribution of the electron cloud is higher for the absorption peak of the compound substituted by a fluorine than for the other compounds.

Analysis of Emission Spectra

The luminescence of the studied coumarin derivatives comes from a singlet state. The simulated fluorescence spectra in the gas phase (see Fig. 2) all have a

large emission band between 250 and 500 nm, depending on the compound. As in the case of absorption spectra, the HOMO \rightarrow LUMO transitions appear as a shoulder (see Fig. 2) except for the compound (3-fluoro of 3-phenyl carboxylate coumarin) were this transition is active in the IR domain; the difference is attributed to the value of its relatively low HOMO/LUMO energy gap (1.25 eV). The higher energy and intensity emission bands, located between 360 and 390 nm, are assigned to transitions of the type ICT (intramolecular charge transfer); centered on the coumarin entity.

Among the coumarin derivatives studied, the fluorinated substituent at position 3 shows, in the isolated

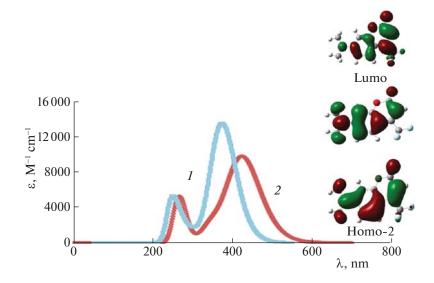


Fig. 4. Absorption (1)/emission(2) spectra of the 7-dimethyl amin, 4-tri fluoro coumarin compound.

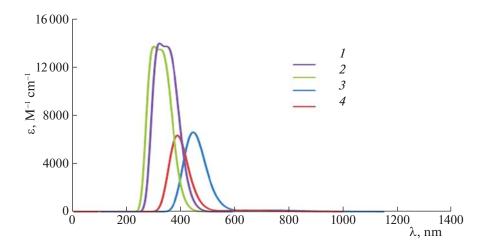
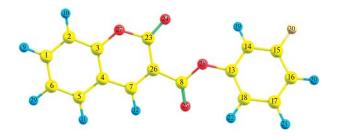


Fig. 5. Comparative UV/VIS absorption (1, 2) and emission (3, 4) spectrum for compound 3 in ethanol (1, 3) and gas (2, 4).

state, a fluorescence quenching and a promising Stokes displacement value (90 nm). The calculation of the absorption and emission spectra for the compound 7-dimethyl amin, 4-tri fluoro coumarin shows the existence of the quenching phenomenon (Fig. 4). It would be interesting to continue for the latter; the study of solvent effects on electron absorption and fluorescence spectra. The implicit solvation model PCM-(ethanol) [22, 23] is used. The geometry being optimized, an absorption calculation according to the vertical approximation is carried out under the conditions: PCM-(ethanol)-TD-B3LYP/6-31+G(d,p)(Fig. 5) shows a bathochromic shift in fluorescence and absorption maxima in presence of ethanol solvent. The fluorescence emission spectrum is more sensitive to the polarity of the solvent than the absorption spectrum.

DISCUSSION

The compound modulated at position 3 of the coumarin nucleus and the 3' position of the phenyl ring by a fluorine, is identified compared to its homologs by a high Stokes displacement and a quenched fluorescence. Fluorine, electron-withdrawing substituent, located in meta position on the phenyl, exerts a donor mesomer effect. The comparison of the atomic charge distribution of the fundamental states for the derivatives respectively substituted by an hydrogen C1, methyl C2, fluorine C3, (see Scheme 1 and Table 3); highlights this effect. Particular attention is paid to the compound C3 and its three states; fundamental, excited and relaxed. The analysis of the three states mentioned above shows a strong conjugation of atomic charges; quantifying the intensity of the spread of the mesomere-donor effect of fluoride. Interac-



Scheme 1.

tions between π systems; lead to a strong delocalization in the excited state and make the molecule much more polar thus resulting in large values of dipole moments. Formal cutting was performed on the compound C3 for the purpose of locating the donor and acceptor chromophores. The analysis of Table 4 iden-

Table 3. Distribution of atomic charge in the fundamental (I), excited (II) and relaxed (III) states for compounds C1, C2, C3

	Atom		C3		C1	C2
	Atom	I	II	III	I	I
1	С	0.0743	-0.0910	-0.0165	0.0273	0.0268
2	С	-0.0556	-0.3057	-0.3168	0.0563	0.0559
3	С	0.4128	-1.9364	-1.9353	0.2630	0.2628
4	С	-0.3554	1.3571	1.3020	0.0828	0.0829
5	С	0.2177	0.3156	0.1588	0.0117	0.0112
6	С	-0.1354	0.2193	0.3297	0.0122	0.0119
7	С	0.5911	0.5909	0.6530	0.0662	0.0657
8	С	1.6002	0.3762	0.3863	0.5053	0.5060
13	С	0.7124	-0.3010	-0.7600	0.2497	0.2510
14	С	-0.1220	0.6419	-0.0880	0.0445	0.0057
15	С	0.6803	-0.2015	-0.2205	-0.0034	0.0984
16	С	-0.1054	0.3822	0.4400	0.0211	-0.0105
17	С	0.1054	-0.1146	-0.3615	-0.0224	-0.0250
18	С	-0.1100	0.2122	1.0602	0.1023	0.0983
23	С	1.1425	0.6623	0.3935	0.4775	0.4775
24	О	-0.7952	-0.4380	-0.3637	-0.3563	-0.3567
25	О	-0.7989	-0.4465	-0.3088	-0.4310	-0.4311
26	С	-0.5994	0.0667	0.5289	-0.0003	-0.0006
27	О	-0.7109	-0.3890	-0.3626	-0.5563	-0.5566
28	О	-1.1444	-0.2699	-0.1872	-0.5503	-0.5518
30	X	-0.6039	-0.3308	-0.3314	_	-0.0215

tifies the phenolate group as an electron donor and coumarin group as an acceptor. The donor mesomeric electron effect of the fluorine of the C3 compound; leads to an electronic enrichment of the aromatic cycle of coumarin directly impacting its fluorescence properties. The Stokes displacement observed is high, of the order of 90 nm and the value of 12.6 D for the dipole moment in the excited state of C3; prove that in this state a deep reorganization of the molecule has occurred. The comparison of the C8–O28 bond lengths (see Table 5 and Scheme1); shows an elongation of this bond during the passage of the compounds C1, C2 and C3 from the ground states to the excited and relaxed ones. In the relaxed state of the compound C3, this bond is at 1.622 Å; translating the existence of an interaction between the two fragments.

The explanation of this phenomenon can be brought by the nature of the electronic transitions involved during the excitation. The HOMO/LUMO transition involves the simple binding C8–O28, which is binding character in the HOMO and anti-binding character in the LUMO (see Fig. 3). In consequence depopulating a binding orbital and filling the anti-binding one, leads to the elongation observed in both compounds C1 and C2. The existence of a second transition, of the same nature, for the compound C3 (see Fig. 3), accentuates the phenomenon until the breakage of the bond and generates a distorted structure. The leaving phenolate ion group, in the compound C3, can be identified as a fluorescence quenching agent.

Table 4. Distribution of atomic charge in the fundamental (I), excited (II) and relaxed (III) states for the two fragments of compound 3

Fragment		I	II	III
$ \begin{array}{r} \hline [C1 \rightarrow C7 + C23 \\ + C26 + O24 + O27] \end{array} $	"Cou- marin"	-0.213	+0.052	+0.371
$[C13 \rightarrow C18 + C8 + O25 + O28 + X30]$	"Pheno- late"	+0.213	-0.052	-0.371

Table 5. Variation of the binding length C8-O28 (Å) in the fundamental (I), excited (II) and relaxed (III) states for the compounds **C1**, **C2**, **C3**

Compound	I	II	III
C1	1.350	1.360	1.375
C2	1.348	1.360	1.372
C3	1.340	1.350	1.622

REFERENCES

- P. Meunier and C. Mentzer, Bull. Soc. Chim. Biol. 25, 80 (1943).
- C. Mentzer and P. Meunier, C. R. Bull. Soc. Biol. 137, 141 (1943).
- 3. C. Mentzer and P. Meunier, Bull. Soc. Chim. Biol. 25, 179 (1943).
- 4. R. F. Chen, Anal. Lett. 1, 423 (1968).
- 5. T. Ojala et al., J. Ethnopharmacol. **73**, 299 (2000).
- 6. O. S. Wolfbeis, E. Fürlinger, H. Kroneis, and H. Marsoner, Z. Anal. Chem. **314**, 119 (1983).
- 7. J. L. Abeinethy, Chem. Educ. 46, 561 (1969).
- 8. P.-S. Song and H. W. Gordon III, J. Phys. Chem. **74**, 4234 (1970).
- 9. B. D. Wagner, Molecules 14, 210 (2009).
- K. Iliopoulos, O. Krupka, D. Gindre, and M. Sallé, J. Am. Chem. Soc. 132, 14343 (2010).
- 11. M. E. Casida, C. Jamorski, K. C. Casida, and R. D. Salahub, J. Chem. Phys. **108**, 4439 (1998).
- 12. E. Capparelli et al., Arch. Pharm. Chem. Life Sci. **349**, 161 (2016).
- L. Skowronski, O. Krupka, V. Smokal, A. Grabowski, M. Naparty, and B. Derkowska-Zielinska, Opt. Mater. 47, 18 (2015).

- I. Kempen, D. Papapostolou, N. Thierry, L. Pochet, S. Counerotte, B. Masereel, J.-M. Foidart, M. Reboud-Ravaux, A. Noel, and B. Pirotte, Brit. J. Cancer 88, 1111 (2003).
- M. Lamine, CISSE Thesis (Univ. Cheikh Anta Diop, Dakar, 1999).
- D. Jacquemin, E. A. Perpetè, I. Ciofini, and C. Adamo, Acc. Chem. Res. 42, 326 (2009).
- C. Adamo and V. Barone, J. Chem. Phys. 110, 6158 (1999).
- X. Xu and W. A. Goddard, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 101, 2673 (2004).
- 19. C. Adamo, J. Chem. Phys. **108**, 664 (1998).
- 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, et al., *Gaussian 09, Revision A.02* (Gaussian Inc., Wallingford CT, 2009).
- 21. references cosmotherm.
- 22. J. Tomasi, B. Mennucci, and R. Cammi, Chem. Rev. **105**, 2999 (2005).
- 23. G. Scalmani and M. J. Frisch, J. Chem. Phys. **132**, 114110 (2010).

SPELL: OK

الملخص

من خلال تقنيات النمذجة الجزيئية ،قمنا بدر اسة الخصائص الفيزيائو- كيميائية والتركيبية بالإضافة إلى در اسة التفاعل لثلاث مجموعات من المركبات من أجل تحسين خصائصها العلاجية .تم تحليل الخصائص الفيزيائو- كيميائية, التحليل الطيفي للسوائل الأيونية (اللزوجة والصلابة) عبر تقنية DFT وفقًا لمبدأ HSAB . تمت در اسة الخصائص الطيفية لمشتقات الكومارين 3،6 باستخدام تقنية TD-DFT لتحليل التألق وربما استخدامها كعلامات بيولوجية لبعض أنواع السرطان .تتيح الدر اسة المقارنة لتفاعلية اثنين من الجذور الحرة O_2H ، O_2H مع مركب Cytosine/Guanine عبر تقنية O_2H 0 مع مركب وغيم ضرر جذور O_2H 1 في جسم الإنسان.

الكلمات المفتاحية

النمذجة الجزئية، السوائل الأيونية، HSAB DFT، مشتقات الكومارين TD-DFT، الجذور الحرة، CBS-QB3

.....

Abstract

By means of molecular modeling techniques, studies of the physicochemical, structural, spectroscopic properties as well as the reactivity of three groups of molecules were carried out in order to improve their therapeutic properties. The physicochemical properties of ionic liquids (viscosity, hardness) were analyzed via DFT according to the HSAB principle. The spectroscopic properties of 3, 6 coumarin derivatives have been studied using TD-DFT for their fluorescence analysis and potentially using them as biological markers of certain cancers. The comparative study of two free radicals •OH, •O₂H reactivity, with the Cytosine/Guanine complex via the CBS-QB3 technique makes it possible to assess the harmfulness of the •O2H radical in the human body.

Key words:

Molecular modeling, ionic liquids, DFT, HSAB, coumarin derivatives, TD-DFT, free radicals, CBS-QB3

Résumé

Au moyen de techniques de modélisation moléculaire, nous avons étudié les propriétés physicochimiques, structurales, spectroscopiques ainsi que la réactivité de trois familles de molécules dans le but d'améliorer leurs propriétés thérapeutiques. Les propriétés physicochimiques des liquides ioniques (viscosité, dureté) ont été déterminées au moyen de la DFT selon le principe HSAB. Les propriétés spectroscopiques des dérivés 3,6 coumariniques ont été étudiées au moyen de la TD-DFT pour l'analyse de leur fluorescence et potentiellement les utiliser comme marqueurs biologiques de certains cancers. L'étude comparative de la réactivité de deux radicaux libres •OH, •O₂H vis à vis du complexe Cytosine/Guanine via la technique CBS-QB3 a permis d'évaluer la nocivité du radical •O₂H dans l'organisme.

Mot clés:

Modélisation moléculaire, liquides ioniques, DFT, HSAB, dérivés coumariniques, TD-DFT, radicaux libres, CBS-QB3