

REPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix-Travail-Patrie

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

CENTRE DE RECHERCHE ET DE FORMATION
DOCTORALE EN SCIENCES
TECHNOLOGIE ET GEOSCIENCES

UNITE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE PHYSIQUE
ET APPLICATIONS

DÉPARTEMENT DE PHYSIQUE

B.P.812 Yaoundé

Email : crfdstg@uy1.uninet.cm

LABORATOIRE DE MÉCANIQUE, MATÉRIAUX ET STRUCTURES

LABORATORY OF MECHANICS, MATERIALS AND STRUCTURES

REPUBLIC OF CAMEROON

Peace – Work – Fatherland

THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I

POSTGRADUATE SCHOOL OF
SCIENCE, TECHNOLOGY &
GEOSCIENCES

RESEARCH AND POSTGRADUATE
TRAINING UNIT FOR PHYSICS AND
APPLICATIONS

DEPARTMENT OF PHYSICS

P.O. Box 812 Yaoundé

Email: crfdstg@uy1.uninet.cm



Simulations atomistiques de la fonctionnalisation des fullerènes par des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Thèse présentée en vue de l'obtention du Doctorat/PhD en Physique

Option : **Sciences des Matériaux**

Par

NJEUMEN Christian Aimé

Matricule : 10W0629

Master en Physique

Sous la direction de :

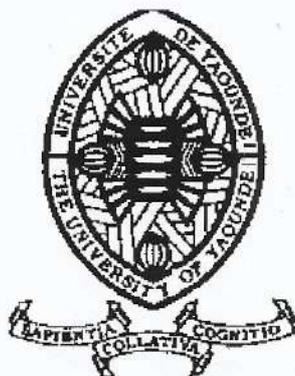
NDJAKA Jean-Marie Bienvenu

Professeur

Université de Yaoundé I



Année 2021



DÉPARTEMENT DE PHYSIQUE
DEPARTMENT OF PHYSICS

ATTESTATION DE CORRECTION DE LA THÈSE DE DOCTORAT/Ph.D

Nous, Professeur **ZEKENG Serge Sylvain** et Professeur **TCHAWOUA Clément** respectivement Examineur et Président du jury de la Thèse de Doctorat/Ph.D de Monsieur **NJEUMEN Christian Aimé**, Matricule 10W0629, préparée sous la direction du Professeur **NDJAKA Jean-Marie Bienvenu**, intitulée : « **SIMULATIONS ATOMISTIQUES DE LA FONCTIONNLIATION DES FULLERENES PAR DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS** », soutenue le Lundi, **20 Décembre 2021**, en vue de l'obtention du grade de Docteur/Ph.D en Physique, Spécialité **Mécanique, Matériaux et Structures**, attestons que toutes les corrections demandées par le jury de soutenance ont été effectuées.

En foi de quoi, la présente attestation lui est délivrée pour servir et valoir ce que de droit.

20 DEC 2021

Fait à Yaoundé, le Décembre 2021

Examineur

Pr ZEKENG Serge Sylvain

Le Président du jury

Pr TCHAWOUA Clément



Le Chef de Département de Physique

Pr NDJAKA Jean-Marie Bienvenu

DEDICACE

"Au Dieu Tout-Puissant"

REMERCIEMENTS

Je rends tout d'abord grâce au **Seigneur Dieu Tout-Puissant** pour m'avoir donné les personnes, la force et les moyens nécessaires pour mener à bien ce travail.

Cette thèse n'aurait pas été possible sans l'intervention d'un grand nombre de personnes. Qu'elles trouvent ici, l'expression de mes plus sincères remerciements. Je pense plus particulièrement :

Au **Pr NDJAKA Jean-Marie Bienvenu**, Chef de Département de Physique et directeur de ma thèse. Vous m'avez initié à la recherche depuis mon cycle de Master et sous votre conduite, j'ai pu bien continuer ce travail. Je vous suis reconnaissant pour vos encouragements, votre bonne compréhension et surtout votre disponibilité à tout instant. Merci aussi pour le matériel du Laboratoire de Sciences des Matériaux qui m'a permis de mener à bien cette tâche.

Au **Président** et à tous **les membres du jury**, pour leur disponibilité et pour avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse.

Au **Pr TCHAWOUA Clément**, pour ses riches enseignements depuis le cycle de Licence, ses encouragements, ses nombreux conseils et d'avoir accepté de présider ce jury.

Au **Pr ZEKENG Serge Sylvain**, pour ses riches enseignements depuis le cycle de Licence jusqu'en Doctorat, sa rigueur et sa hardiesse au travail et ses nombreux conseils.

Au **Pr NDOP Joseph**, pour ses riches enseignements depuis le cycle de Licence, ses encouragements et ses nombreux conseils.

Au **Pr WAKATA Annie**, pour ses riches enseignements depuis le cycle de Licence, ses encouragements et ses nombreux conseils.

Au **Pr FOTUE Alain**, pour avoir accepté d'examiner et apporter une plus-value à ce travail.

Au **Dr TCHOFFO Fidèle**, pour ses riches enseignements depuis le cycle de Licence, ses encouragements et ses nombreux conseils.

A tous les autres enseignants du Département de Physique, pour la formation tant morale qu'intellectuelle qu'ils m'ont donnée. Il s'agit en particulier de : **Pr KOFANE Timoléon Crépin**, **Pr WOAFO Paul**, **Pr ESSIMBI ZOBO Bernard**, **Pr PEMHA Elkana**, **Pr OWONO OWONO Luc Calvin**, **Pr NJANDJOCK NOUCK Philippe**, **Pr BEN BOLIE Germain**, **Pr DJUIDJE KENMOE Germaine**, **Pr NANA NBENDJO Blaise Roméo**, **Pr SIEWE SIEWE Martin**, **Pr HONA Jacques**, **Pr EYEBE Fouda**, **Pr VONDOU Derbetini**

Appolinaire, Pr BODO Bertrand, Pr MBINACK Clément, Pr ENYEGUE A NYAM Françoise, Dr MVOGO Alain, Dr FOUEDJO David, Dr EDONGUE Hervais.

Au **Pr Geh Wilson EJUH** qui est mon mentor dans ce domaine. Pour son assistance permanente, ses encouragements, ses conseils prodigués à mon endroit tout au long de la réalisation de ce travail et pour avoir mis à ma disposition, le logiciel de simulation Gaussian 09 que j'ai utilisé tout au long de cette thèse. Je tiens également à lui exprimer ma gratitude pour son écoute constante et ses nombreuses suggestions.

Au **Pr MKANKAM KAMGA François**, dans la famille vous avez toujours été un modèle que nous voulons suivre, merci pour l'initiation à la recherche et vos précieux conseils prodigués à mon endroit tout au long de la réalisation de ce travail.

Au **Pr TCHANGNWA NYA Fridolin**, pour son assistance permanente, ses encouragements, ses conseils prodigués à mon endroit tout au long de la réalisation de ce travail.

Aux aînés académiques du Laboratoire de Sciences des Matériaux du Département de Physique de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I, notamment **Dr OTTOU ABE Thierry, Dr TEYOU NGOUPO Ariel, Dr NOUEMO Samuel, Dr YOSSA KAMSI Richard, Dr TADJOUTEU ASSATSE Yannick, Dr GUIRJEBAYE NARNGAR, Dr TCHOUANK TEKOU Carol Trudel, Dr KEYAMPI WATIO Martial, Dr DJINKWI Martial, Dr KAMENI NTEUTSE Péguy**, pour leur franche collaboration, leurs conseils et suggestions, leurs échanges qui m'ont aidés à mener à bien ce chef d'œuvre.

A mes camarades de laboratoire, notamment **ZOUNEDOU, MBOPDA TCHEUM Gabin Landry, OLINGA MBALLA Freddy Gaspard, TAJOUO TELA Hervé, FANKAM FANKAM Jean-Baptiste, TEGUIA Bibiane, ABOMO ABEGA François Xavier, NTOUGA ABENA Aimé, FOMEKONG Ludovic, DJEUDJI Audrey**, pour leur aide, leur gentillesse au quotidien, leurs encouragements et pour les bons moments passés ensemble. Merci pour votre amitié. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

A tous les membres de **L'UNESCO** (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization) sous l'égide de **L'ICTP** (The Abdus Salam International Centre for Theoretical Physics), et ainsi que les membres de **L'EAI FR-RWANDA** (East African Institute for Fundamentals Research under the auspices of UNESCO) pour leur soutien à ma formation scientifique notamment les **Dr Omololu AKIN-OJO** et **Dr NDENGUE Steve**.

Je tiens également à remercier :

Mon père **M. NJEUMEN Théodule** et ma mère **Mme KAMGA Bernadette** ; depuis le tendre berceau, vous m'avez choyé et comblé de tout le nécessaire pour mon éducation et ma santé malgré les moments difficiles. Je vous traduis mon affection et ma soumission à vos précieux conseils.

Mon oncle **M. TCHAPTCHET Émile** et son épouse **Mme TCHAPTCHET née ZOEKOUO Nelly**, qui m'ont toujours encouragé et soutenu tout au long de mes études et qui ont toujours su trouver les mots justes pour me motiver dans les moments difficiles. Un grand merci pour tous les conseils et pour toute l'assistance inconditionnelle et sans faille que vous m'avez apportée depuis le secondaire jusqu'à la réalisation de ce travail. Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Mes frères et sœurs **TCHAKOUTE Benoît Patrick**, Dr **NGANLI NJEUMEN Carole**, **KONGA TCHOUPE Charlotte**, **SANDO SANDO Remy Arsène**, **NJEUMEN Patience Audrey**, **NJEUMEN Kévine Maéva**, **NJEUMEN DJOMO OBAMA Merveilles**, **NJEUMEN TOFEUN Ryand** et **NJEUMEN MINKAM Achille**, pour leur affection et leurs encouragements à la persévérance dans ces années d'étude.

Ma grand-mère **TIENTCHEU Joséphine**, pour son affection, sa jovialité et ses précieux conseils à m'encourager chaque fois.

Tous les membres de la grande famille **NGOU TCHIKAYA TOFEUN**, pour leur solidarité et précieux conseils durant ce travail.

Toute la famille de Papa **TOFEUN**, pour leur accueil et soutien durant ces années de mes études universitaires.

Tous mes amis qui ont maintes fois fait preuve d'un soutien, d'une affection et des encouragements particulièrement **Maman DJOMO Viviane**, **Mlle DJOUMEN WANDJA Laura**, **M. HWANI TCHOUPE FELIX**, **M. NDANGA TCHOUMKEU Rodrigue**, **M. TCHOKOTE NKWETEU Conrad**, et la famille **Zeinab SOULAYMANOU**.

Tous les membres de ma famille et tous ceux qui de près ou de loin, ont contribué à la réalisation et au bon déroulement de ce travail de thèse.

RESUME

La fonctionnalisation des fullerènes par les principes actifs des anti-inflammatoires non stéroïdiens a été étudiée par les méthodes DFT, dans le but de déterminer les propriétés structurales et physico-chimiques de ces nanostructures. Les nanostructures issues de la fonctionnalisation de fullerènes non dopés ou dopés se sont révélées stables et leur synthèse énergétiquement favorable. Au cours du passage de la fonctionnalisation à la multifonctionnalisation, la stabilité énergétique des systèmes formés s'accroît. La distorsion due à cette fonctionnalisation est très faible dans le cas des systèmes formés avec les fullerènes dopés et multifonctionnalisés par rapport aux systèmes formés de la fonctionnalisation sur les fullerènes non dopés. La solubilité dans l'eau des nanostructures dopées est plus faible que celles des nanostructures non dopées. De plus, cette solubilité augmente au cours du passage de la mono-fonctionnalisation à la bi-fonctionnalisation. Il ressort que les propriétés d'optique non linéaire et électroniques des molécules sont très élevées lorsqu'elles sont fonctionnalisées sur les fullerènes ; et bien plus, si ces fullerènes sont préalablement dopés au silicium. Par exemple en phase gazeuse, les polarisabilités moyennes des nanostructures formées des fullerènes non dopé et dopé fonctionnalisés à la nimésulide sont respectivement environ 3,70 fois et 4,95 fois celle de la molécule isolée de nimésulide ; de même que les hyperpolarisabilités de premier ordre des nanostructures formées des fullerènes non dopé et dopé sont respectivement environ 2,00 fois et 5,61 fois celle de la molécule isolée de la nimésulide. Aussi, la multifonctionnalisation des nanostructures améliore nettement les propriétés d'optique non linéaire et électronique des molécules ; par exemple la polarisabilité moyenne et l'hyperpolarisabilité de premier ordre de la nanostructure B bi-fonctionnalisée sont respectivement environ 1,18 et 1,01 fois celle de la nanostructure A mono-fonctionnalisée, et environ 7,28 et 2,29 fois celle de la molécule isolée d'aspirine. Les résultats obtenus des descripteurs de réactivité globale nous ont permis de comprendre que la multifonctionnalisation et le dopage rendaient nos molécules médicamenteuses chimiquement plus stables de par la décroissance du potentiel chimique ; plus réactives de par la croissance de l'affinité électronique et de l'indice d'électrophilicité.

Mots-clés : Fullerène ; Dopage ; Multifonctionnalisation ; Nanostructures ; Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; DFT ; Gaussian 09.

ABSTRACT

The functionalization of fullerenes by the active principles of non-steroidal anti-inflammatory drugs has been studied by DFT methods, with the aim of determining the structural and physicochemical properties of these nanostructures. The nanostructures resulting from the functionalization of undoped or doped fullerenes have been shown to be stable and their synthesis energetically favorable. During the transition from functionalization to multifunctionalization, the energy stability of the systems formed increases. The distortion due to this functionalization is very low in the case of systems formed with doped and multifunctionalized fullerenes compared to systems formed from functionalization on undoped fullerenes. The water solubility of doped nanostructures is lower than that of undoped nanostructures. In addition, this solubility increases during the passage from mono-functionalization to bi-functionalization. It appears that the nonlinear optical and electronic properties of molecules are very high when they are functionalized on fullerenes; and much more, if these fullerenes are previously doped with silicon. For example, in the gas phase, the average polarizabilities of the nanostructures formed from the undoped and doped fullerenes functionalized with nimesulide are respectively approximately 3.70 times and 4.95 times that of the isolated molecule of nimesulide; similarly, the first-order hyperpolarizabilities of the nanostructures formed from the undoped and doped fullerenes are approximately 2.00 times and 5.61 times that of the isolated molecule of nimesulide, respectively. Also, the multifunctionalization of nanostructures clearly improves the nonlinear optical and electronic properties of molecules; for example, the average polarizability and the first-order hyperpolarizability of the bi-functionalized nanostructure B are respectively approximately 1.18 and 1.01 times that of the mono-functionalized nanostructure A, and approximately 7.28 and 2.29 times that of the isolated aspirin molecule. The results obtained from the descriptors of global reactivity allowed us to understand that multifunctionalization and doping made our drug molecules chemically more stable due to the decrease in chemical potential; more reactive by the growth of the electron affinity and the index of electrophilicity.

Keywords : Fullerene ; Dopage ; Multifunctionalization ; Nanostructures ; Non steroidal anti-inflammatory drugs ; DFT ; Gaussian 09.

TABLE DES MATIERES

DÉDICACE	i
REMERCIEMENTS	ii
RÉSUMÉ	v
ABSTRACT	vi
TABLE DES MATIÈRES	vii
LISTE DES FIGURES	xi
LISTE DES TABLEAUX	xiv
LISTE DES ABRÉVIATIONS	xvi
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTERATURE	6
Introduction	7
1.1. Généralités sur les fullerènes	7
1.1.1. Formes allotropiques du carbone	7
1.1.2. Genèse des fullerènes	8
1.1.3. Synthèse des fullerènes	9
1.1.4. Purification des fullerènes	9
1.1.5. Propriétés du fullerène	10
1.1.5.1. Propriétés structurales du fullerène	10
1.1.5.2. Propriétés physico-chimiques	11
1.1.5.3. Caractéristiques spectroscopiques du fullerène	13
1.1.6. Dopage des fullerènes	14
1.1.7. Toxicité du C ₆₀	15
1.1.8. Potentielles applications des fullerènes	16
1.1.8.1. Applications des fullerènes en électronique	16
1.1.8.2. Applications des dérivés du fullerène pour la photothérapie dynamique (PTD)	17
1.1.8.3. Activités antibactériennes et antivirales	18
1.1.8.4. Système de délivrance	19
1.2. Généralités sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens	19
1.2.1. Classification chimique des AINS	20
1.2.2. L'acide acétylsalicylique (ASA) ou aspirine	20

1.2.3. Le Diclofénac.....	21
1.2.4. L'Acide méfénamique.....	22
1.2.5. La nimésulide.....	24
1.3. Fonctionnalisation moléculaire sur les fullerènes.....	26
1.3.1. Fonctionnalisation non covalente des fullerènes.....	26
1.3.2. Fonctionnalisation covalente des fullerènes.....	27
1.4. Caractérisation des systèmes moléculaires par diffractométrie aux rayons X, spectroscopie Raman et spectroscopie Infrarouge (IR).....	28
1.4.1. Caractérisation par diffractométrie aux rayons X.....	28
1.4.2. Caractérisation par spectroscopie Raman.....	30
1.4.3. Caractérisation par spectroscopie Infrarouge (IR).....	33
Conclusion.....	35
CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES.....	36
Introduction	37
2.1. Méthodes de résolution de l'équation de Schrödinger	37
2.1.1. L'équation de Schrödinger	37
2.1.2. Approximation de Born-Oppenheimer (BO).....	39
2.1.3. Approximation de Hartree	40
2.1.4. Approximation de Hartree-Fock	41
2.1.5. La corrélation électronique	42
2.2. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	43
2.2.1. Densité électronique	43
2.2.2. Théorèmes de Hohenberg et Kohn	44
2.2.3. Approche de Kohn-Sham.....	45
2.2.4. Approximations de l'énergie d'échange et de corrélation.....	47
2.2.4.1. Approximation de la densité locale (LDA)	47
2.2.4.2. Approximation de gradient généralisé (GGA)	48
2.2.4.3. Les fonctionnelles hybrides	48
2.2.4.4. Les fonctions de base, de polarisation et de diffusion.....	50
2.2.4.5. Erreur de superposition des bases.....	52
2.2.4.6. Le cycle d'auto-cohérence générale de la DFT.....	53
2.2.4.7. Optimisation géométrique des structures moléculaires.....	55

2.3. Méthodes de solvation	56
2.4. Méthodologie de détermination des propriétés non-linéaires.....	58
2.5. Méthodologie de détermination des propriétés électroniques.....	60
2.5.1. Gap électronique.....	61
2.5.2. Moment dipolaire.....	62
2.6. Méthodologie de détermination des descripteurs moléculaires quantiques de réactivité.....	62
2.6.1. Potentiel chimique et électronégativité.....	63
2.6.2. Dureté et Mollesse.....	64
2.6.3. Indice d'électrophilicité.....	65
2.6.4. Transfert de charges entre deux molécules.....	66
2.7. Présentation du code de simulation Gaussian 09W et GaussView 05	66
2.7.1. Gaussian 09W.....	66
2.7.2. GaussView 05.....	68
Conclusion.....	69
CHAPITRE III : RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	70
Introduction	71
3.1. Etude DFT des nanostructures formées de la fonctionnalisation des fullerènes vierges et dopés par la nimésulide, le diclofénac et l'acide méfénamique.....	71
3.1.1. Structures moléculaires, énergies de liaison, énergies libres de solvation de Gibbs et analyses vibrationnelles des nanostructures étudiées.....	72
3.1.1.1. Structures moléculaires et énergies de liaison	72
3.1.1.2. Analyses vibrationnelles et énergies libres de solvation de Gibbs.....	74
3.1.2. Propriétés d'optique non linéaire et électronique de nos structures moléculaires.....	77
3.1.2.1. Propriétés d'optique non linéaire.....	77
3.1.2.2. Propriétés électroniques.....	79
3.1.3. Descripteurs moléculaires quantiques de réactivité globale.....	82
3.2. Etude des nanostructures modélisées par la multifonctionnalisation des fullerènes ylides par l'acide acétylsalicylique.....	84
3.2.1. Structures moléculaires optimisées, énergies de liaison, analyses vibrationnelles	

et énergie libre de solvation de Gibbs des structures moléculaires simulées.....	85
3.2.1.1. Structures moléculaires optimisées et énergies de liaison.....	85
3.2.1.2. Analyses vibrationnelles et énergies libre de solvation de Gibbs	88
3.2.2. Propriétés thermodynamiques, d'optique non linéaire et électronique des structures moléculaires modélisées.....	92
3.2.2.1. Propriétés thermodynamiques.....	92
3.2.2.2. Propriétés d'optique non linéaire.....	95
3.2.2.3. Propriétés électroniques.....	98
3.2.3. Descripteurs moléculaires quantiques de réactivité globale.....	100
Conclusion.....	102
CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	104
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	109
LISTE DES PUBLICATIONS	129

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : Différentes formes des nanotropes du carbone	8
Figure 1.2 : Représentation du C ₆₀ et de ses deux types de liaisons	11
Figure 1.3 : Spectre IR du C ₆₀ dans KBr	14
Figure 1.4 : Spectre d'absorption du C ₆₀ dans du n-hexane	14
Figure 1.5 : Différentes possibilités de dopage du fullerène C ₆₀	15
Figure 1.6 : Application du C ₆₀ pour les piles solaires organiques	16
Figure 1.7 : Exemples de photosensibilisateurs proposés par Hamblin	17
Figure 1.8 : Dérivés polycationiques du fullerène présentant des propriétés antibactériennes	18
Figure 1.9 : Conjugué de C ₆₀ et de paclitaxel 131.....	19
Figure 1.10 : Structure chimique de l'acide acétylsalicylique.....	21
Figure 1.11 : Structure chimique du diclofénac.....	21
Figure 1.12 : Structure chimique de l'acide méfénamique.....	22
Figure 1.13 : Structures optimisées des polymorphes de l'acide méfénamique et des angles dihedrals entre les deux cercles aromatiques : (A) MEF I ; (B) MEF II.....	23
Figure 1.14 : Représentations schématiques de quelques modes de vibrations des polymorphes de l'acide méfénamique.....	24
Figure 1.15 : Structure générale de la nimésulide.....	25
Figure 1.16 : Schéma d'insertion des atomes dans la cage du fullerène.....	28
Figure 1.17 : Principales réactions avec C ₆₀	29
Figure 1.18 : Condition de Bragg. Schéma de réflexion d'une famille de plans réticulaires (hkl).....	30
Figure 1.19 : Les différents phénomènes pouvant avoir lieu suite à l'interaction rayonnement-matière.....	30

Figure 1.20 : Différentes transitions énergétiques pouvant avoir lieu lors d'une analyse Raman.....	31
Figure 1.21 : Diagramme d'énergie d'une molécule avec les différentes transitions possibles dans le domaine de l'infrarouge.....	33
Figure 1.22 : Schéma de l'interféromètre de Michelson.....	35
Figure 2.1 : Configurations dans les méthodes RHF, UHF, ROHF	42
Figure 2.2 : Schéma général du Cycle d'auto - cohérence de la DFT.....	54
Figure 2.3 : Schéma d'optimisation géométrique par le programme Gaussian.....	55
Figure 2.4 : Schéma général des définitions mathématiques des descripteurs de réactivité chimique.....	63
Figure 3.1 : Structures géométriques optimisées des fullerènes C ₆₀ fonctionnalisés par (a) Nimesulide, C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S; (b) Diclofénac, C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂ ; et (c) Acide méfénamique, C ₁₅ H ₁₅ NO ₂	72
Figure 3.2 : Structures géométriques optimisées des fullerènes dopés C ₅₉ Si, fonctionnalisés par (a) Nimesulide, C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S; (b) Diclofénac, C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂ ; et (c) Acide Méfénamique, C ₁₅ H ₁₅ NO ₂	73
Figure 3.3 : Spectres vibrationnels des intensités IR des nanostructures formées.....	75
Figure 3.4 : Spectres vibrationnels des activités Raman des nanostructures formées.....	76
Figure 3.5 : Densités d'états des nanostructures modélisées en phase gazeuse.....	80
Figure 3.6 : Diagrammes des orbitales moléculaires HOMO et LUMO des nanostructures modélisées.....	82
Figure 3.7 : Géométries optimisées des structures moléculaires : (a) Acide acétylsalicylique (ASA); (b) FULL(C60)fC3H2O4(ylure de fullerène) ; (c) FULL(C60)fC3HO4 – C9H7O4 (nanostructure A) ; et (d) FULL(C60)fC3O4 – C18H14O8 (nanostructure B) en phase gazeuse.....	86
Figure 3.8 : Spectres vibrationnels des intensités IR des molécules d'acide acétylsalicylique, et des nanostructures A et B.....	89

Figure 3.9 : Spectres vibrationnels des activités Raman des molécules d'acide acétylsalicylique, et des nanostructures A et B.....90

Figure 3.10 : Courbes de corrélation de l'enthalpie standard H_m^0 , de l'énergie libre de Gibbs standard G_m^0 , l'entropie standard S_m^0 et la capacité thermique molaire à pression constante C_p^0 avec les températures des nanostructures modélisées (100-900K).....94

Figure 3.11 : Courbes de la variation d'enthalpie (ΔH_T), la variation d'énergie libre de Gibbs (ΔG_T), la variation d'entropie (ΔS_T) et la variation de capacité thermique molaire à pression constante (ΔC_p) avec les températures (T) des nanostructures formées.....97

Figure 3.12 : Densités d'états des nanostructures simulées en phase gazeuse.....99

Figure 3.13 : Diagrammes des orbitales moléculaires HOMO et LUMO des nanostructures modélisées.....99

Figure 3.14 : Densité totale électronique de répartition sur la surface avec le potentiel électrostatique des nanostructures A et B.....102

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 : Potentiels de réduction obtenus à -10°C dans un mélange CH ₃ CN/ toluène	12
Tableau 1.2 : Classification chimique des anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	20
Tableau 1.3 : Longueurs des liaisons (Å), des angles (deg), et des angles de torsion (deg) pour les deux conformations les plus stables de MEF I et MEF II, calculées théoriquement à partir de la base B3LYP/6-311++G(d,p)	23
Tableau 1.4 : Données cristallographiques des formes I et II de la Nimésulide	25
Tableau 3.1 : Energies de liaison (E _b) des fullerènes fonctionnalisés en phase gazeuse.....	74
Tableau 3.2 : Fréquences vibrationnelles et descriptions de quelques modes de vibration des nanostructures formées.....	77
Tableau 3.3 : Energie libre de solvation de Gibbs des systèmes étudiés.....	77
Tableau 3.4 : Propriétés d'optique non linéaire et électronique (moment dipolaire μ_0 ($\times 10^{-30}$ Cm), polarisabilité moyenne α_0 ($\times 10^{-41}$ C ² m ² J ⁻¹), hyperpolarisabilité statique de premier ordre β_0 ($\times 10^{-53}$ C ³ m ³ J ⁻²), énergies HOMO et LUMO E _H et E _L (eV) et énergie gap E _{gap} (eV)) des systèmes étudiés en phase gazeuse et en solution aqueuse.....	78
Tableau 3.5 : Descripteurs moléculaires quantiques de réactivité comme IP, AE, η , μ , S, ω des nanostructures moléculaires modélisées en phase gazeuse et en solution aqueuse	83
Tableau 3.6 : Paramètres géométriques en phase gazeuse des molécules d'ASA et des radicaux d'ASA fonctionnalisés sur les nanostructures.....	87
Tableau 3.7 : Energies de liaison (E _b) des attachements covalents des radicaux d'ASA sur les nanovecteurs en phase gazeuse et en solution aqueuse.....	88
Tableau 3.8 : Fréquences vibrationnelles et descriptions de quelques modes de vibrations des structures moléculaires calculées.....	91
Tableau 3.9 : Energie libre de solvation de Gibbs pour les structures moléculaires calculées.....	92

Tableau 3.10 : Enthalpie standard H_m^0 (Hartree), énergie libre de Gibbs standard G_m^0 (Hartree), entropie standard S_m^0 (J/mol.K) et capacité thermique molaire à pression constante C_p^0 (J/mol.K) des nanostructures modélisées à des températures comprises entre 100 et 900K.....93

Tableau 3.11 : Variation d'enthalpie ΔH_T (kJ/mol), variation d'énergie libre de Gibbs ΔG_T (kJ/mol), variation d'entropie ΔS_T (J/mol.K) et variation de capacité thermique molaire à pression constante ΔC_p (J/mol.K) des nanostructures à des températures allant de 100 à 900 K.....95

Tableau 3.12: Propriétés d'optique non linéaire et électronique (moment dipolaire μ_0 ($\times 10^{-30}$ Cm), polarisabilité moyenne α_0 ($\times 10^{-41}$ C²m²J⁻¹), hyperpolarisabilité statique de premier ordre β_0 ($\times 10^{-53}$ C³m³J⁻²), énergies HOMO et LUMO E_{HOMO} et E_{LUMO} (eV), et énergie gap E_{gap} (eV)) des systèmes moléculaires simulés en phase gazeuse et en solution aqueuse.....98

Tableau 3.13 : Descripteurs moléculaires quantiques de réactivité des nanostructures moléculaires modélisées en phase gazeuse et en solution aqueuse 100

LISTE DES ABREVIATIONS

AE	Affinité Electronique
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ASA	Acide acétylsalicylique
ASI	Absorption Saturable Inverse
B3LYP	Fonctionnelle hybride d'échange-corrélation, à trois paramètres de Becke (B) combinée avec la fonctionnelle de corrélation de Lee, Yan et Parr (LYP)
BSS	Erreur de superposition des bases (Basis Set Superposition Error)
BO	Born-Oppenheimer
COX	Cyclooxygénase
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Functional Theory)
DMF	N,N-diméthylformamide
Erf	Fonction erreur (Error Function)
ESU	Système électrostatique des unités (Electrostatic System of Units)
FTIR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (Fourier Transform Infrared spectroscopy)
FULL	Fullerène
GGA	Approximation du gradient généralisé (Generalized Gradient Approximation)
HF	Hartree-Fock
HOMO	Plus haute orbitale moléculaire occupée (Highest Occupied Molecular Orbital)
HSAB	Acides et bases dures et molles (Hard and Soft Acids and Bases)
IEF-PCM	Modèle de continuum polarisé utilisant le formalisme des équations intégrales (Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model)
IR	Infrarouge
LDA	Approximation de la densité locale (Local Density Approximation)
LSDA	Approximation de la densité de spin locale (Local Spin Density Approximation)
LUMO	Plus basse orbitale moléculaire inoccupée (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
MEF	Acide méfénamique
NP	Nanoparticule
OA	Orbitale Atomique
OM	Orbitale Moléculaire
PCM	Modèle de continuum polarisé (Polarizable Continuum Model)
PCBM	(6,6)- Phényl- C ₆₁ - Butanoate de Méthyle

PDM	Principe de Dureté Maximale
PEG	Polyéthylène Glycol
PEI	Polyéthylèneimine
PI	Potentiel d'Ionisation
PTD	Photothérapie Dynamique
PTOPT	[3- (4- Octylphenol)- 2,2' - bithiophene]
PVP	Poly-N-Vinylpyrrolidone
RHF	Hartree-Fock avec contrainte de spin (Restricted Hartree-Fock)
ROHF	Hartree-Fock restreinte avec couche ouverte (Restricted Open Hartree-Fock)
ROS	Espèces d'oxygène réactive (Reactive Oxygen Species)
SCF	Cycle auto-cohérent (Self Consistent Field)
SMD	Modèle de solvation basée sur la densité électronique du soluté (Solvation Model Density)
STO	Orbitale de type Slater (Slater Type Orbital)
UHF	Hartree-Fock sans contrainte de spin (Unrestricted Hartree-Fock)
UV-vis	Ultraviolet-Visible
VIH	Virus Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION GENERALE

Les nanotechnologies, qui sont apparues il y a une vingtaine d'années grâce au développement des techniques de manipulation et de caractérisation, permettent d'apporter de nouvelles solutions aux problèmes rencontrés dans différents secteurs d'activités. Notamment dans l'industrie de l'électronique et des communications ; l'industrie pharmaceutique, biotechnologique et des soins de santé ; la cosmétologie et l'agroalimentaire. Pour autant, ces nanotechnologies présentées parfois comme la solution miracle, restent difficiles à transposer au monde « réel », c'est-à-dire hors des conditions expérimentales des laboratoires [1]. Les nanotechnologies représentent l'ensemble des techniques et procédés permettant de manipuler la matière à une échelle de quelques nanomètres. Actuellement, l'utilisation des nanotechnologies en médecine, ouvre la voie à un champ d'application prometteuse ; la nanomédecine permet d'apporter de nouveaux espoirs dans le domaine de la santé. Discipline émergente, la nanomédecine se crée peu à peu une place de tout premier ordre en ouvrant des perspectives sérieuses sur des enjeux clés : optimiser l'administration du médicament, en permettant non seulement le ciblage spécifique des tissus ou des cellules, mais mieux encore, de contrôler la vitesse de libération du médicament dans l'organisme et offrir des voies de détection précoces et précises des maladies [2]. Ces applications, nommées théranostiques, sont possibles grâce à l'exploitation des propriétés physiques, chimiques et biologiques des matériaux à l'échelle nanométrique. Le défi actuel de cette approche révolutionnaire, qui utilise les nanoparticules, consiste à maîtriser les enjeux scientifiques des matériaux possédant des propriétés nouvelles et par conséquent à chercher des outils compatibles au niveau cellulaire permettant ainsi leur interaction à cette échelle ultime. La nanomédecine est une voie exploratoire visant à utiliser des nano-objets capables de franchir différentes barrières biologiques (la matrice extracellulaire, les membranes, les organites, les voies de signalisation cellulaires...) aux fins d'atteindre une cible précise. Ainsi, les effets secondaires sont énormément réduits grâce à la délivrance ciblée du principe actif, qui est cependant libéré en dose infime. Malgré la simplicité du principe, le développement biotechnologique de ces nanovecteurs reste un défi majeur. Actuellement, de nombreux nanovecteurs doués de propriétés originales existent, tels que les micelles, les nanotubes de carbone, les fullerènes, les graphènes, les dendrimères, etc... Par ailleurs, les principes actifs (95% possèdent des propriétés pharmacocinétiques faibles) ne peuvent pas traverser les différentes barrières qui séparent le site d'administration du médicament de son site d'action. Ceci est dû à leurs caractéristiques physico-chimiques (hydrophilie, poids moléculaires, etc...) peu efficaces pour une meilleure absorption, et qui peuvent aboutir à une dégradation, une métabolisation ou une élimination de ces principes actifs. Par conséquent, les traitements actuels, pour ces raisons, ne

pourraient pas atteindre leur cible. D'où, la nécessité primordiale de développer des vecteurs de principes actifs pour une libération spécifique des médicaments vers leur site actif [3]. Deux approches ont été développées en parallèle : la fonctionnalisation non covalente et la fonctionnalisation covalente. La fonctionnalisation consiste à attacher à la surface d'un matériau des groupements chimiques - des molécules ou des particules - qui peuvent s'ancrer soit de manière non covalente grâce à la création de liaisons physiques (interactions électrostatiques, forces de Van der Waals) soit de manière covalente (création de liaisons chimiques entre le groupement fonctionnel et le matériau).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde, que ce soit dans le contexte de la prescription médicale, ou de l'automédication [4,5]. En effet, plus de 300 millions de personnes dans le monde prennent des AINS, qui sont très utilisés en thérapie pour leurs effets anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Pour 30 millions de patients, la prise d'anti inflammatoire non stéroïdien est quotidienne. Leurs propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires (à des doses plus élevées) expliquent leur large utilisation symptomatique. Certains anti-inflammatoires à l'instar de l'aspirine (acide acétylsalicylique), le diclofénac (DCL), la nimésulide et l'acide méfénamique sont recommandés pour réduire la douleur, l'inflammation et la fièvre [6]. Le diclofénac est l'AINS le plus prescrit, on l'utilise par exemple pour le traitement de certains types de cancer [7]. Plusieurs investigations pharmaceutiques montrent que l'aspirine peut-être potentiellement utilisée comme un agent antithrombotique [8-11], qu'il peut traiter les maladies cardiaques [12-14], la maladie d'Alzheimer [15,16] et qu'il peut aussi avoir des propriétés anti-cancéreuses [17,18]. Mais, leur bénéfice thérapeutique est souvent limité par la survenue d'effets indésirables : digestifs, cutanéomuqueux, rénaux, vasculaires, gynéco-obstétriques [19-21]. Afin de contrôler l'apparition de nombreux effets indésirables, nous avons pensé à un transport ciblé de ceux-ci vers les cellules malades, par les nanovecteurs. Cela reste encore au stade primitif car, ces médicaments sont le plus souvent uniquement décrits par leur activité biologique, sans connaissance aucune de leurs propriétés physiques, chimiques, thermodynamiques et même vibrationnelles.

Aux vues des sollicitations de plus en plus croissantes des molécules médicamenteuses, de nombreux scientifiques dans leurs travaux de recherche, utilisent les concepts de la physique et de la chimie pour développer des modèles mathématiques qui sont résolus à l'aide de programmes informatiques, permettant ainsi d'élucider ou de prédire les propriétés de ces

molécules. Notre thèse s'inscrit dans le cadre de cette dynamique moderne. Elle fait suite aux travaux du Pr *Geh Wilson Ejuh* [22] qui portaient sur l'étude des propriétés physico-chimiques des molécules thérapeutiques de pyriméthamine et de sulfadoxine, du Dr *Nouemo Samuel* [23], qui portaient d'une part sur l'optimisation par dynamique moléculaire des propriétés structurales des clusters de carbone et de fer, et d'autre part sur l'étude des propriétés électroniques et optoélectroniques des molécules de substances pharmaceutiques, aux travaux du Dr *Yossa Kamsi Richard Arnaud* [24] qui portaient sur les simulations des propriétés structurales et électroniques des molécules de polymères et substances thérapeutiques, et du Dr *Tadjouteu Assatse Yannick* [25] qui portaient sur les simulations atomistiques de la fonctionnalisation des nanotubes de carbone par des dérivés du biguanide et de l'uracile.

Dans leurs travaux, les aînés académiques nommés supra ont utilisé les simulations numériques *ab initio* et DFT, pour déterminer avec satisfaction, les propriétés des molécules thérapeutiques. Aux vues des précisions que ces méthodes offrent et des sollicitations de plus en plus élevées de ces dernières par la communauté scientifique, nous les avons également utilisées, afin de prédire les propriétés d'une nouvelle classe de nanomatériaux ; notamment, les fullerènes fonctionnalisés par les AINS. Notre travail consiste donc à élucider les propriétés physicochimiques et vibrationnelles de ces nouveaux matériaux, afin de favoriser leur utilisation dans la conception des médicaments.

Ce travail de thèse aborde l'utilisation du procédé de réduction des fullerènes et leur fonctionnalisation de manière covalente par les AINS. Dans un premier temps, nous présenterons les études de la fonctionnalisation des fullerènes non dopés et dopés par la nimésulide, le diclofénac et l'acide ménéamique. Ceci afin de voir si cette réduction est physiquement et chimiquement favorable à leur synthèse, et l'impact du dopage sur leurs propriétés. Ensuite, nous regarderons l'impact du passage de la fonctionnalisation d'une molécule à deux molécules d'acide acétylsalicylique sur le fullerène ylide. Ceci afin de voir quelle nanostructure est la plus stable et conduit à de meilleures propriétés physico-chimiques pour l'utilisation comme vecteur des médicaments et utilisation comme matériaux en électronique et en optique non linéaire.

Dans ce manuscrit de thèse, outre l'introduction et la conclusion générale, notre plan se subdivisera en trois grands chapitres qui se résument telle que:

- **Le chapitre 1** portera sur la **revue de la littérature**. Ici, nous présenterons un résumé de la littérature sur les fullerènes, leur synthèse et leurs applications. Par la suite, nous présenterons l'état de l'art sur quelques anti-inflammatoires non stéroïdiens, à l'instar de l'acide acétylsalicylique, la nimésulide, le diclofénac et l'acide méfénamique, ainsi que les voies de fonctionnalisation de ceux-ci. Enfin, nous décrirons les méthodes de caractérisation des matériaux moléculaires.
- **Le chapitre 2** portera sur la **méthodologie**. Il sera consacré à la présentation du matériel et des méthodes de calculs des structures électroniques utilisées pour l'obtention de nos résultats. Ici, nous présenterons également le code de simulation numérique Gaussian 09W, ainsi que le logiciel de modélisation et de visualisation GaussView 05 utilisés dans le cadre de ce travail.
- **Le chapitre 3** rapportera les **résultats** des structures moléculaires modélisées en utilisant les méthodes DFT avec leurs différentes **interprétations**.

CHAPITRE 1 :
REVUE DE LITTERATURE

Introduction

Le domaine de la nanotechnologie, actuellement, représente une discipline scientifique en pleine effervescence. L'utilisation des nanoparticules, notamment dans le cadre de la médecine (discipline nommée nanomédecine) ouvrirait un champ de potentialité important, permettant une énorme amélioration de la détection précoce et du traitement de nombreuses pathologies telles que les cancers, les maladies auto-immunes ou infectieuses. Par conséquent, le développement de cette discipline constitue un enjeu majeur de santé publique. Depuis ces dernières années, les nanoparticules (NPs) constituent des plateformes très prometteuses de la recherche dans plusieurs domaines tels que la biologie, la chimie et la physique. Ainsi, les NPs permettent de délivrer un agent de contraste ou thérapeutique sélectivement vers une zone ciblée, telle qu'une cellule par exemple. Dans ce chapitre, nous nous attarderons sur quelques nanovecteurs ainsi que leurs propriétés et leurs applications. Nous ferons ensuite un bref rappel sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens utilisés dans cette thèse ; et les différentes formes de fonctionnalisation des molécules sur les fullerènes. Pour terminer, nous allons décrire les méthodes de caractérisation de diffraction aux rayons X, spectroscopies Raman et Infrarouge.

1.1. Généralités sur les fullerènes

Des observations de l'espace interstellaire par des radioastronomes suggéraient l'existence de chaînes d'atomes de carbone au sein de certaines étoiles, les géantes rouges. En cherchant à produire des conditions proches de celles existantes dans ces étoiles pour obtenir ces molécules en laboratoire, H. W. Kroto, R. F. Curl et R. E. Smalley ne se doutaient pas qu'ils étaient à l'aube d'une découverte qui révolutionnerait nos certitudes sur le carbone. En effet, l'analyse des agrégats de carbone formés au sein d'un plasma très chaud obtenus en vaporisant du graphite à l'aide d'un laser révéla l'existence de molécules en forme de cage exclusivement constituées de carbone : les fullerènes [26].

1.1.1. Formes allotropiques du carbone

La famille des fullerènes 0D s'est finalement révélée être une des formes allotropiques du carbone. Les fullerènes se présentent sous forme de cages, d'ellipsoïdes, de tubes ou d'anneaux, ce qui leurs confèrent d'être un réseau fini, tandis que le graphite ou le diamant sont des réseaux infinis 2D (pour le graphite) ou 3D (pour le diamant). En plus de ces premières formes allotropiques du carbone, on peut aussi noter les découvertes récentes d'autres nanotropes du

carbone comme les graphènes, les $sp-sp^2$ graphynes, les deux types de graphite, les deux types de diamant, chaotit et charbon [27]. Les différents nanotropes du carbone sont représentés sur la **Figure 1.1** ci-dessous.

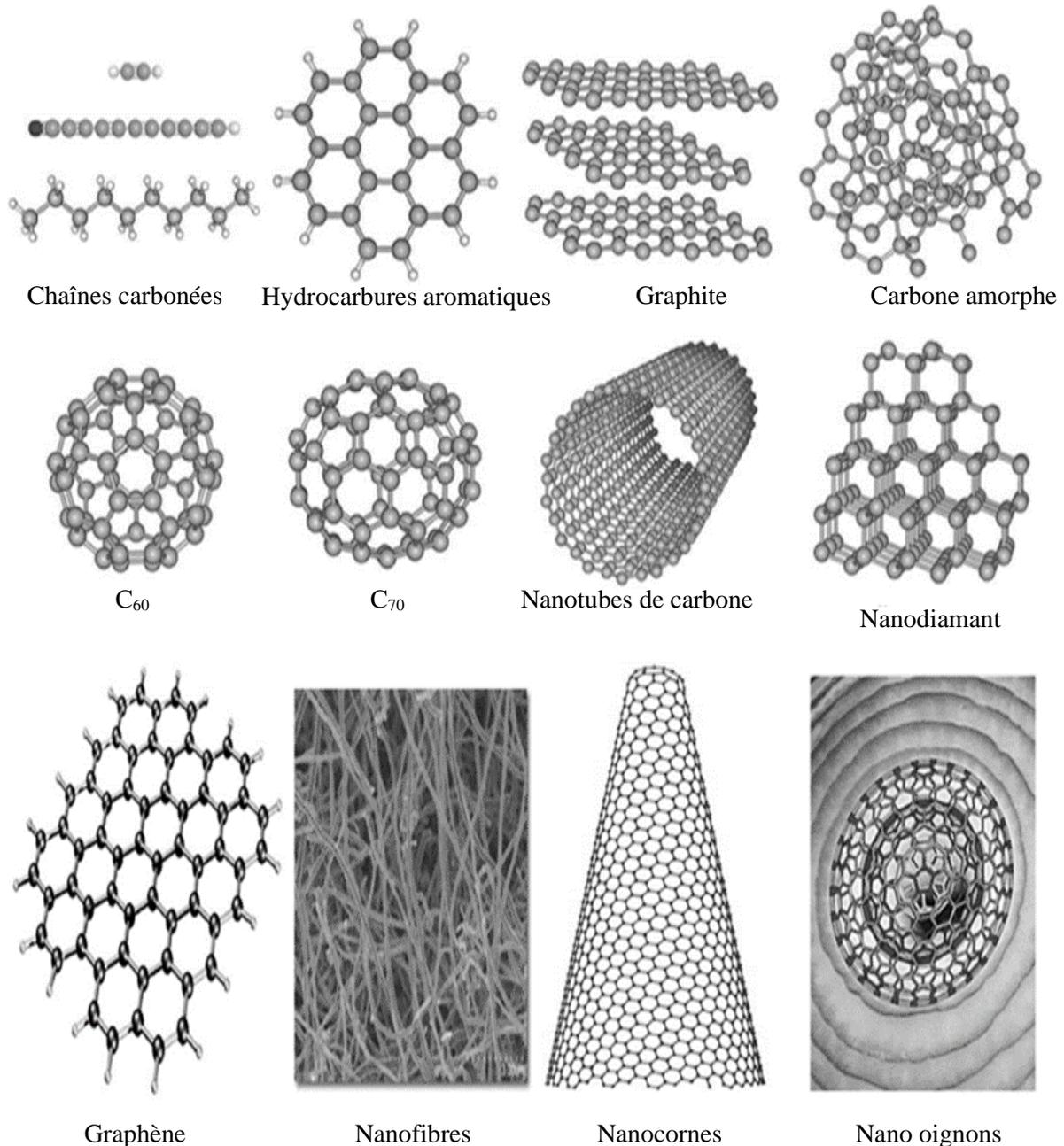


Figure 1.1 : Différentes formes des nanotropes du carbone [27].

1.1.2. Genèse des fullerènes

La découverte du fullerène est souvent attribuée aux travaux pionniers d'H. W. Kroto, R. F. Curl et R. E. Smalley en 1985. Or, c'est tout d'abord en 1966 que la structure de cage pour un squelette carboné fut envisagée par D. Jones [28]. Celui-ci a imaginé la torsion d'un

plan de graphite dans le but de synthétiser des matériaux carbonés sphériques de faibles densités. Plus tard, en 1970, E. Osawa proposait une symétrie icosaédrique d'un agrégat de 60 atomes de carbone [29] comme structure des fullerènes. Ce sont finalement ces premiers auteurs qui découvrirent la formation des fullerènes par l'action d'un faisceau laser sur une cible de graphite [26], et qui montrèrent leur stabilité. Cette découverte leur valut le prix Nobel en 1996.

En 1990, D. Huffman et W. Krätschmer ont réussi à produire de façon macroscopique le fullerène, par vaporisation du graphite sous atmosphère d'hélium [30].

1.1.3. Synthèse des fullerènes

Il y a plusieurs techniques de synthèse des fullerènes telles que :

- La synthèse à l'aide d'un disque de carbone rotatif ;
- La synthèse par vaporisation de carbone sous atmosphère d'hélium ;
- La synthèse par arc électrique entre deux électrodes ;
- La synthèse par production à la flamme.

Toutefois, elles impliquent, pour la plupart la sublimation de matériaux carbonés à hautes températures.

1.1.4. Purification des fullerènes

Dans toutes ces différentes méthodes, des mélanges de produits sont obtenus et la séparation des fullerènes des différents composés est réalisée par sublimation ou extraction par solvant organique [27,28]. Dans ce dernier cas, le toluène est le plus souvent utilisé car la solubilité des fullerènes est assez bonne dans ce solvant moins toxique que le benzène ou le disulfure de carbone. Les fullerènes de types C_n avec $n < 100$ sont récupérés dans le toluène, et le C_{60} est le plus abondant. Les fullerènes sont ensuite séparés par des méthodes chromatographiques avec de l'hexane ou un mélange d'hexane et de toluène sur alumine [31,32]. La purification des fullerènes a fait l'objet d'intense recherche dans le monde académique et industriel [33]. Plusieurs problèmes se posent lors de la purification des fullerènes :

- Plusieurs différents fullerènes possèdent des tailles semblables.
- Les fullerènes ont tous une polarité semblable.
- Les fullerènes sont solubles dans une gamme restreinte de solvants.

Il faut donc exploiter certaines des différences (peu nombreuses) entre les fullerènes afin de pouvoir les purifier. Ainsi, on distingue :

- Purification par chromatographie liquide haute-performance (HPLC)

- Purification par chromatographie d'exclusion stérique (SEC)
- Purification par séparation à l'aide d'un agent chimique
- Purification par utilisation de molécules organiques

1.1.5. Propriétés du fullerène

1.1.5.1. Propriétés structurales du fullerène

Les fullerènes sont des molécules en forme de cage comportant $2(10 + n)$ atomes de carbone formant 12 pentagones et n hexagones. C'est en raison de sa ressemblance avec les dômes géodésiques imaginés et créés par l'architecte Buckminster Fuller que le C_{60} a été nommé Buckminsterfullerène, et le terme fullerène a été par la suite appliqué à tous les représentants de la famille. Les plus abondants sont le C_{60} , C_{70} , C_{76} , C_{78} , C_{82} , C_{84} , C_{90} , C_{94} et le C_{96} . Il est intéressant de souligner que le principe de construction de ces composés est une conséquence du théorème d'Euler : pour obtenir un polyèdre à partir d'un réseau de n hexagones, il faut 12 pentagones (sauf pour $n = 1$). De fait, le plus petit fullerène pouvant être imaginé en théorie est le C_{20} . A partir de C_{20} , n'importe quel agrégat constitué d'un nombre pair d'atomes de carbone peut former au moins une structure de type fullerène. En augmentant n , le nombre d'isomères de fullerène augmente rapidement, de 1 pour $n = 0$ à plus de 20000 pour $n = 29$.

Le buckminsterfullerène (C_{60}) est le plus petit fullerène stable. Ce composé a la forme d'un icosaèdre tronqué, c'est en fait la réplique exacte d'un ballon de football (**Figure 1.2**). Son nom IUPAC est $(C_{60-Ih})[5,6]$ fullerène et il a un rayon de Van der Waals de 1 nm. A température et pression ambiante, les molécules de C_{60} cristallisent sur un réseau cubique à face centrées (dans le groupe d'espace $Fm\bar{3}m$). Le fullerène C_{60} est formé de 12 pentagones et 20 hexagones, chaque pentagone étant entouré de 5 hexagones, le C_{60} est une molécule très symétrique dans laquelle tous les atomes de carbone sont équivalents. Il faut noter aussi qu'il existe deux types de liaisons carbone-carbone dans cette molécule : les liaisons situées à la jonction de deux hexagones (liaisons 6-6) [6,6] et celles situées à la jonction d'un hexagone et d'un pentagone (liaisons 5-6) [5,6]. De fait, les liaisons 6-6 sont plus courtes que les liaisons 5-6. Et ces liaisons 6-6 ont un caractère de liaison double alors que les liaisons 5-6 un caractère de liaison simple. Cette localisation des électrons π résulte de la pyramidalisation des atomes de carbone sp^2 du fait de la structure sphérique empêchant un bon recouvrement orbitélaire. Le C_{60} est constitué de 30 orbitales moléculaires liantes et 60 électrons π ; le C_{60} n'est donc pas une molécule aromatique.

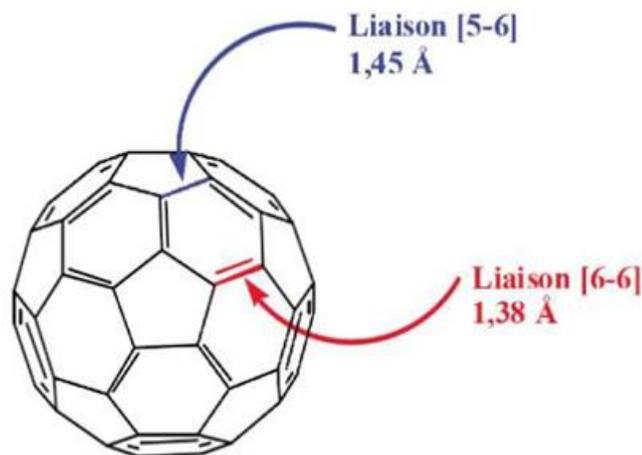


Figure 1.2 : Représentation du C_{60} et de ses deux types de liaisons [34].

1.1.5.2. Propriétés physico-chimiques

❖ Propriétés physiques

Parmi les propriétés physiques tout à fait remarquables du C_{60} , notons la non linéarité optique et ses qualités en matière de limitation optique [35]. En effet, l'absorption de lumière par le C_{60} dans le domaine du visible est faible si la molécule est éclairée par de faibles intensités lumineuses. Cependant, l'absorption augmente considérablement avec l'intensité lumineuse : l'absorption est non linéaire. Ce phénomène peut être utilisé pour la protection d'un détecteur optique (une caméra, l'œil humain...) contre une agression laser sans pour autant empêcher son utilisation sous de faibles éclairagements comme la lumière du jour.

La molécule de C_{60} présente une très grande symétrie. Grâce à cette symétrie, une description théorique des propriétés optiques de la molécule isolée est possible, ce qui permet d'expliquer l'absorption non-linéaire observée expérimentalement : la description théorique prédit une absorption beaucoup plus importante pour la molécule dans un niveau excité que dans son niveau fondamental. Comme le nombre de molécules excitées dans un échantillon dépend directement de l'intensité lumineuse incidente, cela mène à une absorption plus forte pour une grande intensité incidente. Ce phénomène est appelé *absorption saturable inverse* (ASI).

Quelques années après leur découverte, Hebard et al. [36] ont montré la supraconductivité du C_{60} dopé par du potassium à une température critique T_C de 18 K. Le C_{60} est stable à pression et température usuelles, en revanche il se sublime à 700 °C. Sous une forte pression de plus de 15 GPa et à 1500 °C, il se transforme en diamant. Les fullerènes possèdent une résistivité de $10^{14} \Omega \cdot \text{cm}$ à température ambiante et sont de bons oxydants (électrophiles).

❖ Propriétés redox

Des calculs théoriques [37] avaient prédit que la molécule de C_{60} possédait une orbitale moléculaire inoccupée triplement dégénérée assez basse en énergie. En termes plus simples, cette molécule devrait avoir un caractère d'oxydant et, en principe, pourrait accepter jusqu'à 6 électrons pour former un hexa anion C_{60}^{6-} . Dès l'obtention d'échantillons purs de C_{60} , les propriétés redox furent étudiées et les prédictions théoriques vérifiées expérimentalement. En effet, il a été montré que le C_{60} pouvait accepter jusqu'à 6 électrons au moyen de six réductions mono-électroniques successives (**Tableau 1.1**) [38]. Il est à noter, d'une part, que toutes ces réductions demeurent des processus réversibles et d'autre part que les anions obtenus sont stables pendant plusieurs jours à basse température. Soulignons également que si le C_{60} est relativement facile à réduire (du moins pour la première réduction conduisant à l'anion C_{60}^-), il est plutôt difficile de l'oxyder. Ces résultats se révèlent particulièrement importants car ils offrent une première indication sur la réactivité chimique du C_{60} . En effet, l'électronégativité du C_{60} laisse supposer que cette molécule sera plutôt un électrophile pouvant être le siège de réactions d'addition par attaque d'un nucléophile. Grâce à ces remarquables propriétés électroniques, les fullerènes sont des molécules carbonées prometteuses pour le photovoltaïque organique ou les transistors. Aussi grâce à leur structure, leur dimension et l'absence de catalyseur métallique, les fullerènes peuvent être également utilisés comme vecteur en nanomédecine.

Tableau 1.1 : Potentiels de réduction obtenus à -10°C dans un mélange $\text{CH}_3\text{CN}/\text{toluène}$ [38].

Couple mono-électronique	Réduction ^[a]
C_{60}/C_{60}^-	-0,98
C_{60}^-/C_{60}^{2-}	-1,37
C_{60}^{2-}/C_{60}^{3-}	-1,87
C_{60}^{3-}/C_{60}^{4-}	-2,35
C_{60}^{4-}/C_{60}^{5-}	-2,85
C_{60}^{5-}/C_{60}^{6-}	-3,26

[a] valeurs de potentiel, en Volts obtenues pour une vitesse de balayage de $100\text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$.

❖ Solubilités

Des études systématiques ont été menées afin de déterminer la solubilité du C₆₀ dans une large gamme de solvants organiques. Il s'est révélé insoluble dans les solvants polaires comme l'acétone, les alcools, ainsi que le tétrahydrofurane, le diéthyléther ou encore le diméthylsulfoxyde, faiblement soluble dans les hydrocarbures tels que le pentane, l'hexane ou le cyclohexane. Les composés polaires solvantent très peu le C₆₀. L'eau, le méthanol, l'éthanol, le nitrométhane, l'acétone et l'acétonitrile présentent des valeurs qui avoisinent zéro. Cependant, la solubilité de ce fullerène dans le 1-méthyl-2-pyrrolidinone (NMP) est de 0,89 mg/mL, ce qui est plus de 20 fois plus élevé que la valeur enregistrée pour le N,N-diméthylformamide (DMF) qui est de 0,027 mg/mL [39-41]. Les solvants les plus adéquats à la solubilisation du C₆₀ demeurent les solvants aromatiques tels le benzène (1,7 mg/mL), le toluène (2,8 mg/mL) ou encore le 1-chloronaphthalène (51 mg/mL) [42-43].

La solubilité du C₆₀ dans les solvants organiques, bien que suffisante pour permettre sa manipulation, a vite été jugée trop faible pour envisager de réaliser des dispositifs incorporant du C₆₀ pur [39]. Un autre problème réside dans la tendance des molécules de fullerène à s'agréger les unes aux autres, ce qui modifie leurs propriétés. Pour ces raisons, la chimie du fullerène s'est ingéniée à trouver des réactions permettant de lier de manière covalente des groupes solubilisant à la sphère de carbone.

1.1.5.3. Caractéristiques spectroscopiques du fullerène

- **Infrarouge**

Le fullerène C₆₀ possède peu de bandes d'absorption caractéristiques en infrarouge (IR) du fait de la symétrie de la molécule. Le spectre IR est montré en **Figure 1.3**. Les bandes d'absorption caractéristiques sont 1428 cm⁻¹, 1183 cm⁻¹, 577 cm⁻¹, et 527 cm⁻¹ [44] qui correspondent aux liaisons simples et double carbone-carbone.

- **UV-Visible**

Le C₆₀ est un composé qui absorbe fortement dans l'UV, et qui a également des bandes de faible absorbance dans le domaine du visible. Le spectre d'absorption UV-Visible réalisé dans l'hexane est montré en **Figure 1.4**. Celle-ci présente de fortes absorptions à 211 nm, 256 nm, et 328 nm caractéristiques du C₆₀. Celles-ci varient légèrement en fonction du solvant utilisé. Une faible bande d'absorption est également détectée dans le domaine du visible de 440 à 635 nm.

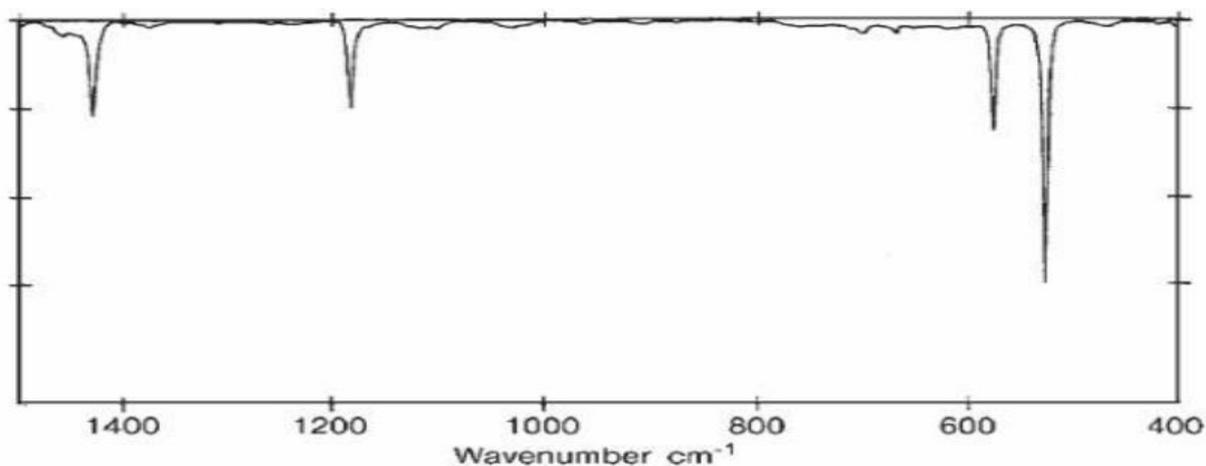


Figure 1.3 : Spectre IR du C₆₀ dans KBr [44].

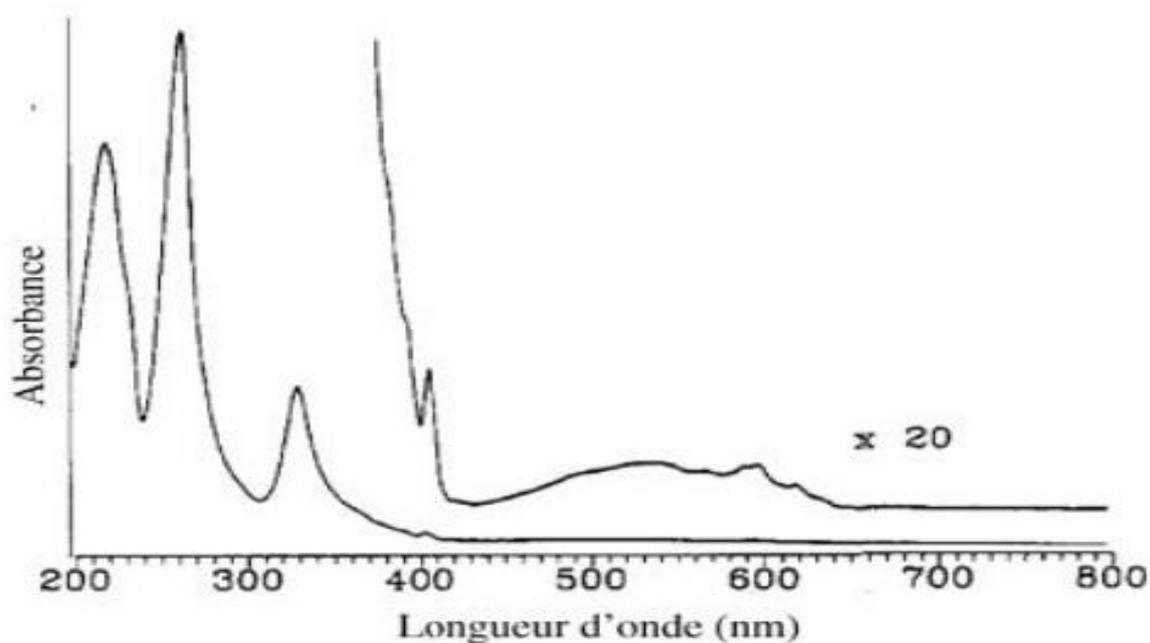


Figure 1.4 : Spectre d'absorption du C₆₀ dans du n-hexane [44].

1.1.6. Dopage des fullerènes

Le dopage est le fait de modifier la structure d'un matériau en y ajoutant quelque chose en faible quantité. Le dopage du fullerène peut se faire par intercalation (insertion) exohédrale avec des alcalins ou des alcalinoterreux, par exemple M₃C₆₀ (M=alcalin) qui est supraconducteur ; ou de façon endohédrale avec des terres rares ou des alcalinoterreux ; ou par substitution avec le silicium (Si) (voir **Figure 1.5**) [45].

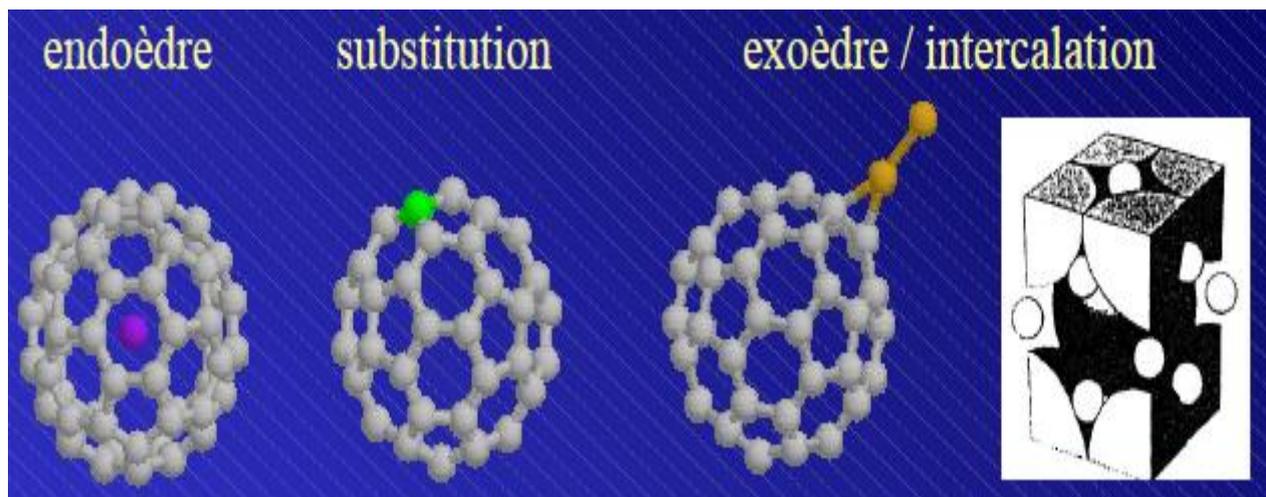


Figure 1.5 : Différentes possibilités de dopage du fullerène C_{60} [45].

En comparaison avec les matériaux à base de silice, souvent utilisés pour la fonctionnalisation de catalyseurs ; le dopage avec du silicium est très intéressant à cause de l'aspect fondamental de la liaison Si-C₅₉ et de la facilité de polymérisation du C₆₀ avec Si [46-54]. C'est ce dernier dopage au silicium qui est utilisé dans la suite de nos travaux.

1.1.7. Toxicité du C₆₀

La toxicité des fullerènes envers les organismes vivants est principalement gouvernée par le degré de fonctionnalisation de la sphère de carbone et les substituants greffés. En effet, la réactivité de la sphère de carbone diminue en fonction du nombre d'adduits présents à sa surface. Le C₆₀ nu et peu fonctionnalisé semble présenter une toxicité liée à la possibilité de former des ROS (Reactive Oxygen Species) [55-57]. Cependant le niveau de dangerosité des fullerènes n'est pas encore établi et reste à être défini clairement. En effet, d'autres équipes n'ont pas observé de cytotoxicité du C₆₀ en milieu biologique, et concluent même que les fullerènes sont des entités non-toxiques [58,59]. Par contre les oligomères formés à partir des suspensions colloïdales qui seraient responsables de la toxicité plus que le C₆₀ lui-même [60]. Il a également été montré que le fullerène pouvait passer à travers la barrière hémato encéphalique, ce qui peut être un inconvénient s'il y a une réelle nocivité, mais qui, à contrario, peut-être un avantage pour certains médicaments qui ne peuvent franchir cette barrière. Une étude menée par Tieleman et al. [61] a permis de montrer que le C₆₀ ne perce pas les membranes mais peut s'y dissoudre. Finalement, à l'heure actuelle la cytotoxicité ou non du C₆₀ n'est pas encore clairement établie, aussi ses applications dans le domaine biologique font l'objet d'études intensives.

1.1.8. Potentielles applications des fullerènes

1.1.8.1. Applications des fullerènes en électronique

Les propriétés électrochimiques des fullerènes sont de loin les plus exploitées pour le domaine de l'électronique. Une des premières applications visées est l'utilisation du C_{60} en électronique moléculaire. Vue sa grande stabilité au processus d'oxydo-réduction, le C_{60} est certainement une molécule de choix pour cette application. Les fullerènes pourraient ainsi servir de condensateur de surface pour la construction de mémoire « flash ».

Le C_{60} est également très utilisé comme accepteur d'électrons dans les systèmes de photosynthèse artificielle. Ce type de système est très utile pour l'étude fondamentale des processus de transfert d'énergie et de séparation de charges, mais aussi pour le développement de dispositifs collecteurs de lumière.

Le C_{60} est extrêmement efficace comme matériau de type n dans les piles solaires organiques, car il forme le PCBM qui est une couche tampon des cellules solaires organiques (voir **Figure 1.6**).

Les piles solaires sont sans doute l'une des premières applications industrielles d'un dérivé du C_{60} . D'autres dérivés du C_{60} seront sans doute commercialisés dans la prochaine décennie pour des applications en électronique.

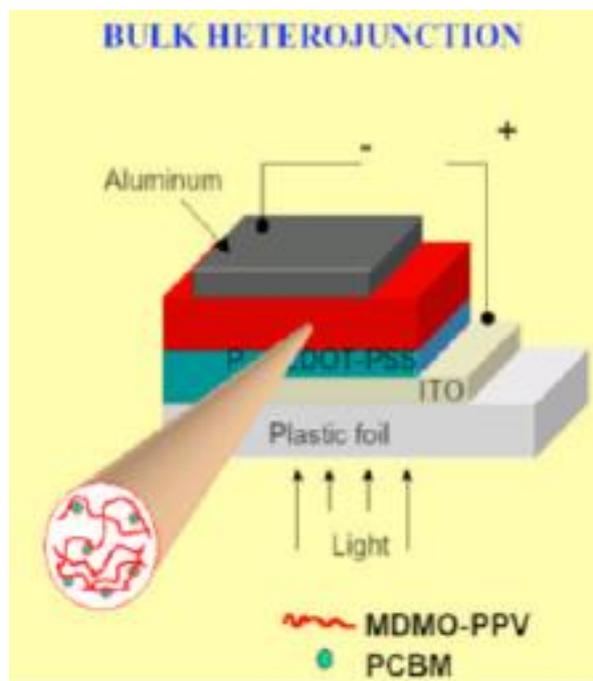
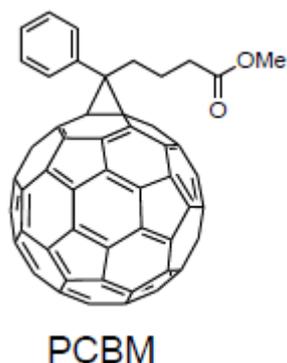


Figure 1.6 : Application du C_{60} pour les piles solaires organiques [33].

1.1.8.2. Applications des dérivés du fullerène pour la photothérapie dynamique (PTD)

La PTD est utilisée pour le traitement de liaisons précancéreuses ou de cancers cutanés superficiels. Cette technique est basée sur l'association d'une substance active appelée photosensibilisateur (C_{60}) et d'une irradiation lumineuse permettant ainsi de créer une espèce radicalaire ayant un effet cytotoxique de destruction cellulaire. Cette technique nécessite l'utilisation d'un laser et consiste donc en un traitement de surface.

Une préparation colloïdale de C_{60} irradiée peut ainsi détruire des cellules du thymus du rat Winstar, et ceci a été démontré par Prylutskyy et al. [62]. En 1997, le greffage du polyéthylène glycol (PEG) sur le C_{60} a été décrit, ce qui permet de rendre ce dernier hydrosoluble, et ainsi avoir une augmentation de la concentration au sein de la tumeur. Ce type de composés a été testé en intraveineuse sur des souris ayant des tumeurs subcutanées. Après irradiation laser, l'équipe d'Ikada [63] a noté une diminution du nombre de cellules cancéreuses. Plus tard, en 2007, l'équipe de Hamblin [64] a testé une série de photosensibilisateurs **127**, **128** (voir **Figure 1.7**) sur différentes lignées cellulaires cancéreuses de souris. Des dérivés mono- et tri- substitués du fullerène par des groupements solubilisant utilisés tels que des diols ou des sels de pyrrolidinium ont été testés. Les dérivés monosubstitués semblent les plus efficaces pour les cellules cancéreuses tandis que les bi ou les tri-substitués seraient plus actifs en tant qu'agents antimicrobiens [65]. Comme ces derniers composés sont utilisés en mélange d'isomères, cela peut être une explication pour leur baisse d'activité, en ayant à l'esprit que le bénéfice thérapeutique est toujours un compromis entre bioactivité et effets secondaires.

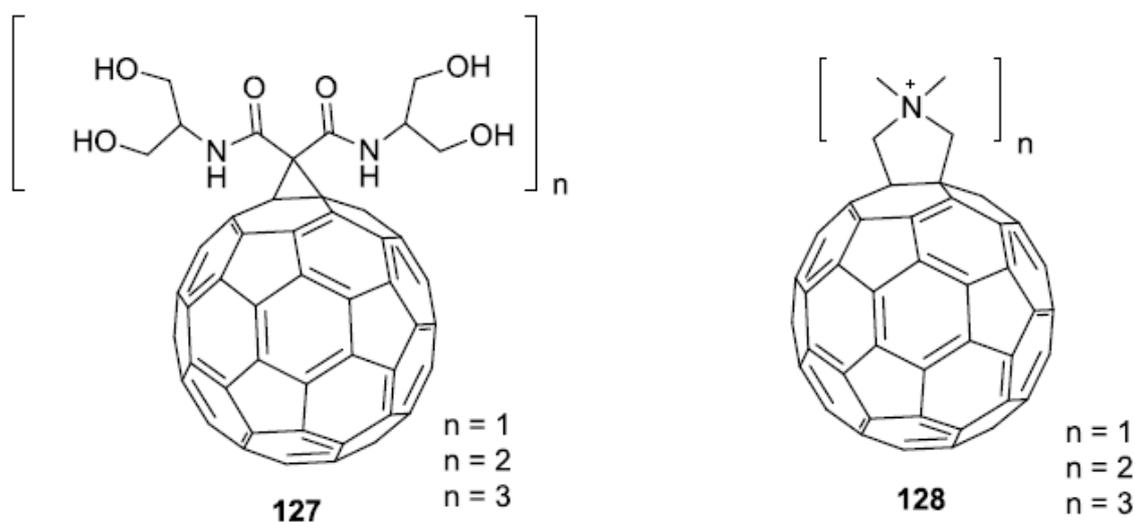


Figure 1.7 : Exemples de photosensibilisateurs proposés par Hamblin [64].

1.1.8.3. Activités antibactériennes et antivirales

En 2003, il a également été montré que certains dérivés polycationiques du fullerène avaient des propriétés antibactériennes [66,67]. Le composé 129 est un exemple de diamino- C_{60} qui est efficace sur les cellules *E. Coli* et *B subtilis* [68]. Par contre, il a récemment été montré que ce type de dérivé associé au polyéthylèneimine (PEI) qui est un agent de transfert d'ADN était cytotoxique. La mort des cellules étant liée dans ce cas à l'inhibition de la chaîne respiratoire par un effet synergique du fullerène mais pas directement lié à celui-ci. Dernièrement, il a été montré que des dérivés polycationiques monoadduits de fullerène tels que 130 ayant des charges à des distances idéales pour former des interactions électrostatiques avec la membrane bactérienne, permettaient d'augmenter la production de ROS. Un exemple de ce type de molécules est montré sur la **Figure 1.8**.

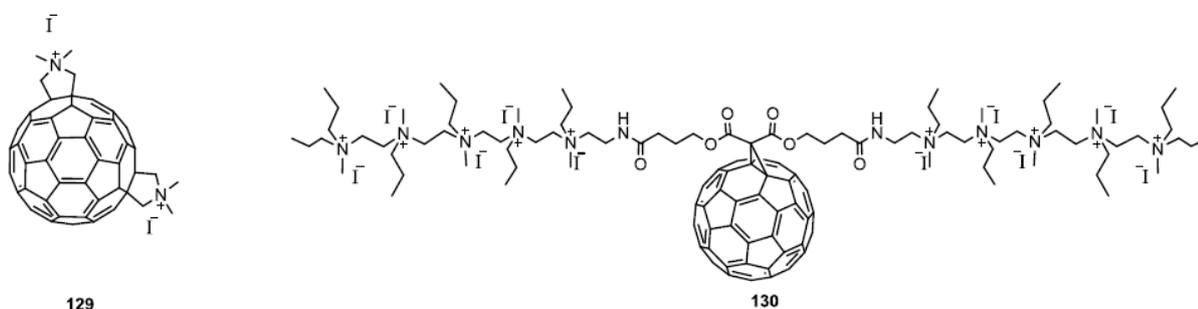


Figure 1.8 : Dérivés polycationiques du fullerène présentant des propriétés antibactériennes [68].

D'un autre côté, le fullerène possède également des activités antivirales contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). En effet, Prato et al. [69] ont décrit des bis-fulléropyrrolidines qui comportent deux groupements cationiques et qui sont capables d'inhiber les VIH 1-2 avec des concentrations d'IC₅₀ inférieures à 1 μ M. Ces composés qui sont les mêmes que ceux ayant des activités antibactériennes tels que 127, ont également des activités antivirales contre d'autres virus tels que l'hépatite C. D'autres dérivés du fullerène porteurs d'une fonction acide carboxylique se sont révélés être anti-VIH, du fait de l'inhibition de la protéase. Ces composés du fullerène sont des penta adduits hautement solubles dans l'eau [70]. Enfin il a été montré que les fullerènes encapsulés dans du poly-N-Vinylpyrrolidone (PVP) présentent une activité contre le virus influenza de type A et B, sachant que le PVP seul n'a aucune activité [71].

Il a été montré dans les années 2000 que le fullerène couplé à des peptides ayant de bonnes réponses immunitaires pour des maladies auto immunes, gardait leurs propriétés immunologiques. Ainsi lorsque le fullerène est greffé à un immuno-peptide, il a été montré par

analyse RX et par modélisation que l'interaction avec les anticorps était meilleure [72,73]. Cette association peptide fullerène qui donne des résultats supérieurs à ceux obtenus par le peptide seul, montre que celle-ci peut amplifier les propriétés d'antigènes [74].

1.1.8.4. Système de délivrance

Le fullerène peut être également utilisé pour la vectorisation de médicaments. Le dérivé du **paclitaxel 131** (voir **Figure 1.9**) a été synthétisé pour être un promédicament, qui se dégrade enzymatiquement et permet ainsi le relargage du médicament. Ce composé présente une activité anticancéreuse intéressante pour le cancer du poumon [75].

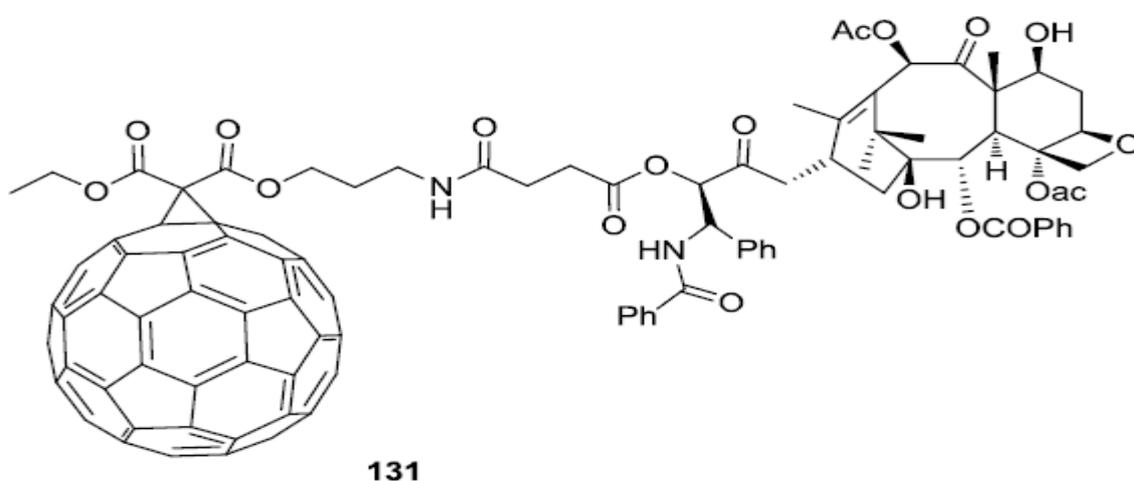


Figure 1.9 : Conjugué de C₆₀ et de paclitaxel 131 [75].

1.2. Généralités sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des médicaments symptomatiques inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines. Ils sont indiqués quand l'inflammation, processus normal de défense contre les agressions, devient gênante, notamment à cause de la douleur et ils agissent par inhibition des cyclooxygénases (COX). L'inflammation peut être causée par des agressions physiques, par exemple les radiations ionisantes. Elle peut être secondaire à des agressions chimiques, occasionnées par des composés acides, basiques, ou par des toxines bactériennes.

D'une façon générale, l'inflammation correspond à un ensemble de phénomènes survenant à un point d'irritation. L'inflammation est un automatisme biologique qui se produit au niveau d'un tissu vascularisé en réponse à un dommage. Il s'agit essentiellement d'une réponse protectrice de la part du corps afin d'éliminer la cause initiale de lésion cellulaire. Une inflammation se manifeste par 4 signes principaux qui sont : la rougeur, la chaleur, la tuméfaction (gonflement) et la douleur [76, 77].

1.2.1. Classification chimique des AINS

D'un point de vue chimique, on peut distinguer les AINS suivant leur structure chimique [78] comme présenté au **Tableau 1.2** :

Tableau 1.2 : Classification chimique des anti-inflammatoires non stéroïdiens [78].

Famille des Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Dérivés	Molécules chimiques	
	Acide salicylique	Acide salicylique	Acide salicylique
			Acide acétylsalicylique
			Salicylamide
			Diflusal
	Aniline	Acétaminophène	
	Acide indolacétique	Indométacine	
		Sulindac	
	Acide phénylacétique	Diclofénac	
		Kétorolac	
	Anthraniliques	Acide méfénamique	
		Acide flufénamique	
		Acide niflumique	
	Acide propionique	Ibuprofène	
Naproxène			
Kétoprofène			
Flurbiprofène			
Acide énoïque	Piroxicam		
	Ténoxiam		
	Méloxiam		
Sulfonamide	Nimésulide		

Mais pour la suite de nos travaux, nous nous accentuerons sur quatre AINS de différentes familles qui sont : **l'acide acétylsalicylique, le diclofénac, l'acide méfénamique et la nimésulide.**

1.2.2. L'acide acétylsalicylique (ASA) ou aspirine

L'écorce de saule est connue au moins depuis l'Antiquité pour ses vertus curatives. On a trouvé la mention de décoctions de feuilles de saule dans un papyrus égyptien dès 1550 av. J.-C. Le médecin grec Hippocrate conseillait déjà une préparation à partir d'écorce de saule blanc pour soulager les douleurs et les fièvres. En 1828, le pharmacologue allemand Johann Andreas Buchner extrait de l'écorce du saule (*Salix alba*) l'acide salicylique. Puis, des scientifiques allemands purifient cette substance active, un des dérivés est identifié comme la substance active. Ce dérivé prend le nom d'*acide salicylique* qui est la salicyline (voir **Figure 1.10**) ; dont d'autres dérivés voient le jour à cette époque dont l'acide acétylsalicylique.

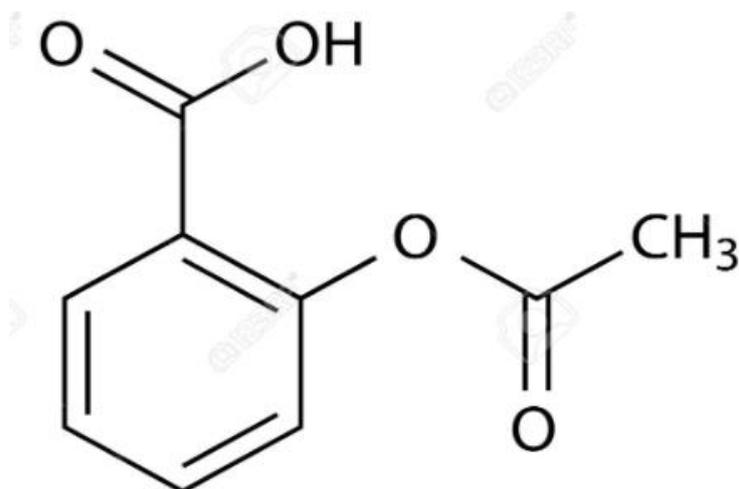


Figure 1.10 : Structure chimique de l'acide acétylsalicylique ($C_9H_8O_4$) [79].

L'acide acétylsalicylique (ASA), communément appelé aspirine, est l'un des médicaments les plus utilisés, largement utilisé comme analgésique pour soulager les douleurs, comme antipyrétique pour réduire la fièvre et comme anti-inflammatoire [79].

1.2.3. Le Diclofénac

Le diclofénac de nomenclature acide 2- [2- (2,6- dichlorophényl)aminophényl] éthanoïque (**Figure 1.11**), est un composé dont la structure de type diarylamine s'éloigne de celle des autres dérivés arylacétiques.

- L'un des noyaux (A) est substitué en ortho de l'amine par un groupe acétique.
- L'autre noyau (B) porte deux atomes de chlore sur les sommets 2 et 6, respectivement.

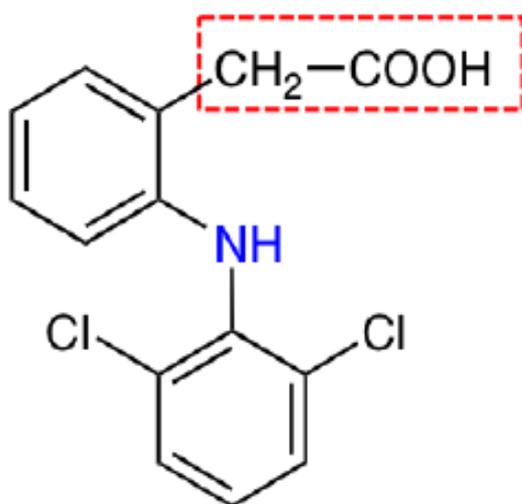


Figure 1.11 : Structure chimique du diclofénac ($C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$).

La disubstitution par les atomes de chlore au voisinage du groupement azoté est à l'origine d'une gêne stérique importante : les 2 noyaux aromatiques sont sensiblement perpendiculaires.

Le diclofénac est un inhibiteur mixte agissant à la fois sur la COX-1 et la COX-2, avec une activité préférentiellement dirigée contre la COX-2. Cette molécule se distingue des autres AINS acides par la nature de ses interactions avec l'enzyme.

1.2.4. L'Acide méfénamique

L'acide méfénamique (MEF) scientifiquement appelé acide 2-(2,3-diméthylphényl) aminobenzoïque (**Figure 1.12**), présente un polymorphisme à deux formes I et II. Le polymorphe I est obtenu par recristallisation dans l'éthanol, tandis que la forme II est atteinte par chauffage de la forme I au-dessus de 175 °C promouvant la forme de transition solide.

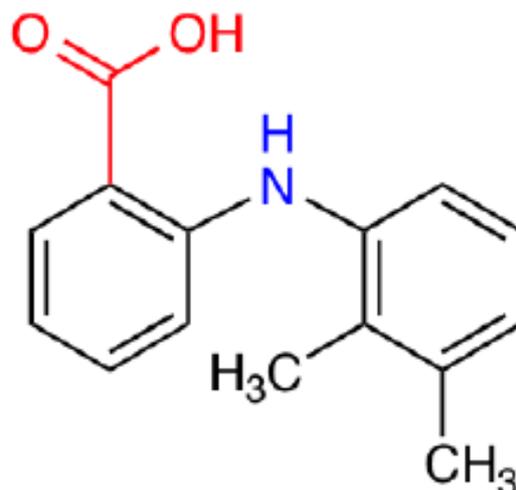


Figure 1.12 : Structure chimique de l'acide méfénamique ($C_{15}H_{15}NO_2$) [80].

Pour nos deux polymorphes de MEF, les travaux de Vanessa et al. [80] résument dans le tableau 1.4 ci-dessus les différentes valeurs des longueurs de liaisons, des angles et des angles dihedrals. La Figure 1.13 nous présente les structures optimisées des polymorphes I et II de l'acide méfénamique. Et la Figure 1.14 représente quelques modes de vibrations des polymorphes de l'acide méfénamique.

L'acide méfénamique met en œuvre deux types d'interactions :

- **Une interaction de type ionique**

Au pH physiologique, le groupement carboxylate établit une interaction électrostatique avec l'Arg 120 du site actif des deux polymorphes : ce composé agit par compétition avec l'acide arachidonique.

Tableau 1.3 : Longueurs des liaisons (Å), des angles (deg), et des angles de torsion (deg) pour les deux conformations les plus stables de MEF I et MEF II, calculées théoriquement à partir de la base B3LYP/6-311++G(d,p) [80].

Paramètres	MEF I		MEF II	
	Calculés	Expérimentaux	Calculés	Expérimentaux
Longueur des liaisons (Å)				
C1-N	1,371	1,364	1,370	1,396
C8-N	1,421	1,412	1,428	1,434
C7-O1	1,244	1,232	1,244	1,238
C-O	1,325	1,318	1,326	1,317
O-H...O1 (H-O)	1,679	1,685	1,677	1,699
O-H...O1 (O-O)	2,676	2,655	2,674	2,639
C7-O1...H-N (O-N)	2,680	2,636	2,685	2,666
C7-O1...H-N (H-O)	1,860	1,892	1,882	1,873
Angles de liaison (°)				
O1...H-N	135,5	135,3	133,7	136,1
C1-N-C8	127,1	127,3	125,5	124,4
N-C8-C9	119,5	118,8	121,1	119,5
Angles de torsion (°)				
C2-C1-N-C8	-170,8	-179,3	-177,4	-177,8
C1-N-C8-C9	-129,5	-120,0	-77,7	-71,7
C1-C2-C7-O1	-2,63	-1,7	2,54	-0,43

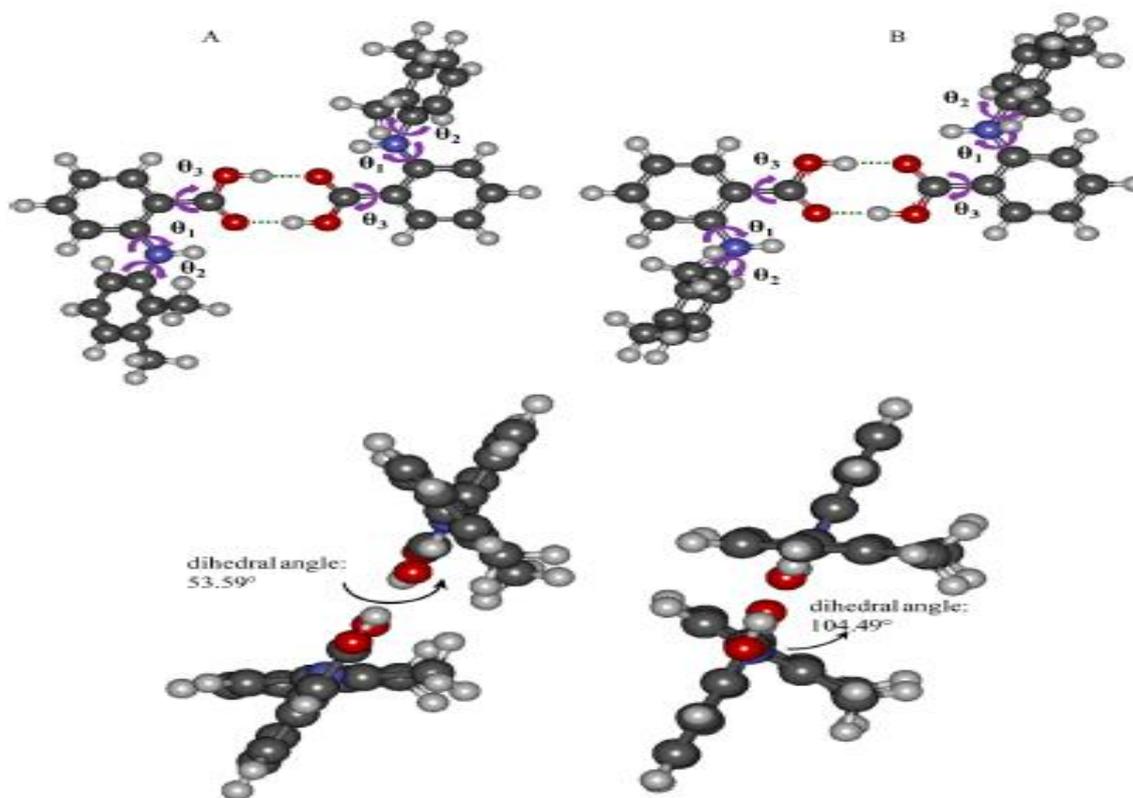


Figure 1.13 : Structures optimisées des polymorphes de l'acide méfénamique et des angles dihedraux entre les deux cercles aromatiques : (A) MEF I ; (B) MEF II [80].

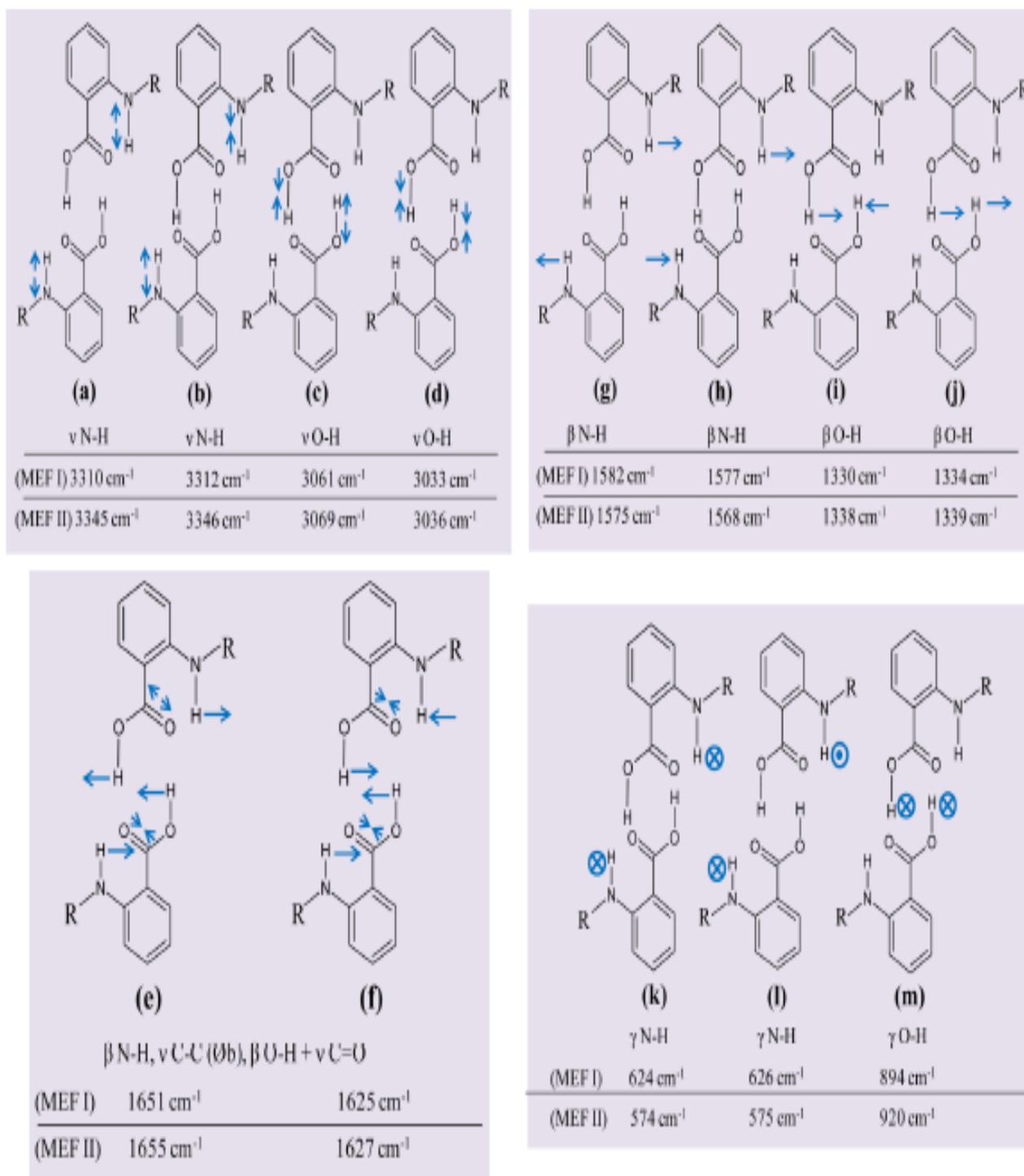


Figure 1.14 : Représentations schématiques de quelques modes de vibrations des polymorphes de l'acide méfénamique [80].

- **Des interactions hydrophobes**

Elles sont dues aux noyaux aromatiques ; il s'agit d'interactions relativement faibles, ce qui explique le caractère réversible de l'inhibition des COX par ce composé.

1.2.5. La nimésulide

La nimésulide scientifiquement appelée N- (4-nitro-2-phénoxyphényl) méthane sulfonamide (**Figure 1.15**), présente une structure cristalline ayant un polymorphisme à deux formes (Forme I et Forme II). Ce polymorphisme est tout simplement dû aux rotations des angles de torsion. La structure générale et les paramètres de la structure cristalline sont présentés ci-dessous :

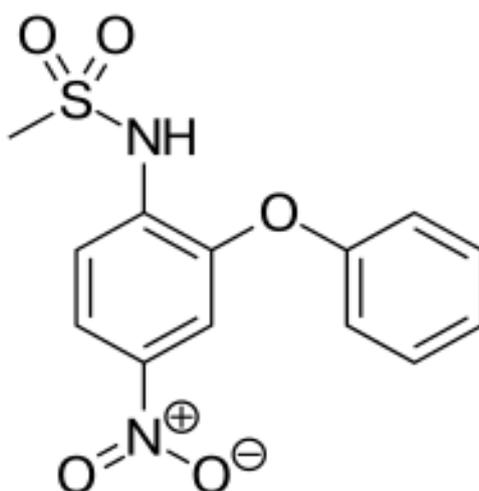


Figure 1.15 : Structure générale de la nimésulide ($C_{13}H_{12}N_2O_5S$) [81].

Tableau 1.4: Données cristallographiques des formes I et II de la Nimésulide [81]

Nimésulide	Forme I	Forme II
Formule chimique	$C_{13}H_{12}N_2O_5S$	$C_{13}H_{12}N_2O_5S$
Masse atomique	308,31	308,31
Système cristallin	Orthorhombique	Monoclinique
Groupe d'espace	Pca2 ₁	C2/c
T(K)	100	100
a/Å	16,1268	33,231
b/Å	5,0411	5,0720
c/Å	32,761	15,8736
$\alpha/^\circ$	90	90
$\beta/^\circ$	90	92,712
$\gamma/^\circ$	90	90
V/Å ³	2663,4	2672,46
D _{calc} /gcm ⁻³	1,538	1,533
μ /mm ⁻¹	0,268	0,267
Z	8	8

1.3. Fonctionnalisation moléculaire sur les fullerènes

La fonctionnalisation est une méthode de modification très largement répandue en physico-chimie des matériaux ou en biologie. Littéralement la fonctionnalisation est une modification qui rend un matériau fonctionnel ce qui sous-entend lui donner un but précis. La découverte des fullerènes a rapidement stimulé les chercheurs à intégrer leurs propriétés exceptionnelles dans des matériaux ou des dispositifs.

Pour atteindre cet objectif, la fonctionnalisation est le facteur clef pour améliorer la solubilité, la manipulation et finalement toute l'ingénierie de ces nouveaux matériaux. Les types de fonctionnalisation peuvent être classés en deux grands ensembles : la fonctionnalisation covalente et la fonctionnalisation non-covalente.

1.3.1. Fonctionnalisation non covalente des fullerènes

La fonctionnalisation non-covalente implique uniquement une liaison physique entre les fullerènes et le groupement fonctionnel. Il existe deux types d'approche : la fonctionnalisation interne (endohédral) et la fonctionnalisation externe (exohédral). La fonctionnalisation interne consiste à introduire des petites molécules, des particules métalliques à l'intérieur des fullerènes pour former des métalofullerènes endohédraux. La taille des fullerènes joue directement un rôle sur le choix et la taille des objets à incorporer. La fonctionnalisation interne ne modifie pas l'état de la surface des fullerènes mais la solubilité est nettement améliorée. De nouvelles recherches sont menées actuellement pour développer des métalofullerènes c'est-à-dire des fullerènes contenant un ou plusieurs atome(s) métallique(s) dans leur cœur. En reprenant les conditions de synthèse classique des fullerènes, différents métaux peuvent être insérés dans les cages de carbone des fullerènes comme par exemple des alcalins, des lanthanides ou du gallium (voir **Figure 1.16**) [82].

La fonctionnalisation externe (exohédral) non covalente repose sur les forces de Van der Waals entre les fullerènes et les molécules. Par exemple des petits fullerènes peuvent être insérés dans des nanotubes de carbone ou des couches de graphène. Il est donc nécessaire de choisir des molécules dont les électrons/orbitales puissent interagir avec ceux/celles des fullerènes. D'autres candidats intéressants pour la fonctionnalisation non-covalente sont par exemples des molécules possédant de longues chaînes carbonées : des tensioactifs, ou des polymères.

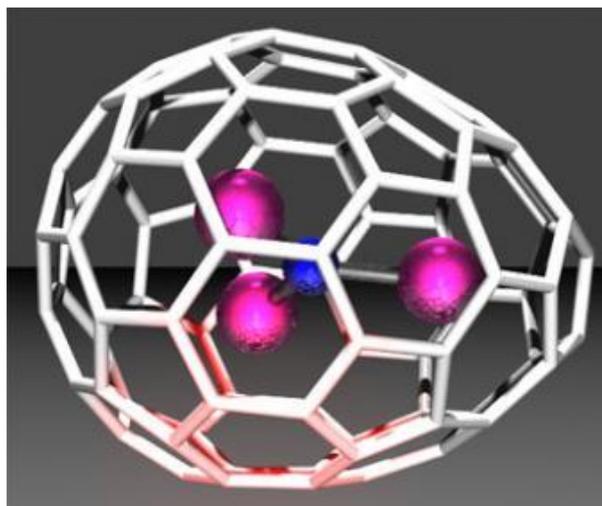


Figure 1.16 : Schéma d'insertion des atomes dans la cage du fullerène [82].

1.3.2. Fonctionnalisation covalente des fullerènes

La fonctionnalisation covalente implique la création d'une liaison chimique entre le fullerène et le groupement greffé. En jouant sur la réactivité chimique des atomes de carbone, cette fonctionnalisation peut mettre en jeu des réactions de chimie organique classique. En termes de réactivité, les fullerènes sont stables mais pas totalement non réactifs [83]. Les atomes de carbone hybridés sp^2 , dont l'énergie est minimale dans le graphite planaire, doivent être cintrés pour former la sphère ou le tube fermé, ce qui produit une déformation angulaire. La réaction caractéristique des fullerènes est une addition électrophile au niveau des doubles liaisons [6-6], qui réduit la contrainte angulaire en modifiant les carbones hybridés sp^2 en carbones hybridés sp^3 [31]. La modification des orbitales hybridées entraîne la diminution des angles de liaison d'environ 120° dans les orbitales sp^2 à environ $109,5^\circ$ dans les orbitales sp^3 . Cette diminution des angles de liaison permet aux liaisons de se plier moins lors de la fermeture de la sphère ou du tube, et ainsi, la molécule devient plus stable.

La réactivité du fullerène continue de faire l'objet de nombreuses études, en particulier pour sa fonctionnalisation, afin d'obtenir un composé soluble. Comme cela a été mentionné précédemment, le fullerène C_{60} comporte deux types de liaisons : les liaisons [5-6] (liaison pentagone-hexagone) et les liaisons [6-6] (liaison hexagone-hexagone) (Voir **Figure 1.2**). Celui-ci se comporte alors comme un alcène déficient en électron qui réagira donc plus facilement avec des espèces nucléophiles. De nombreuses réactions ont été décrites par A. Hirsch [84], parmi lesquelles il y'a des réductions, des additions nucléophiles, des cycloadditions, des hydrogénations, des additions radicalaires, des formations de complexes

métalliques de transition, des oxydations et réactions avec des électrophiles. Un florilège de cette réactivité est représenté sur la **Figure 1.17**.

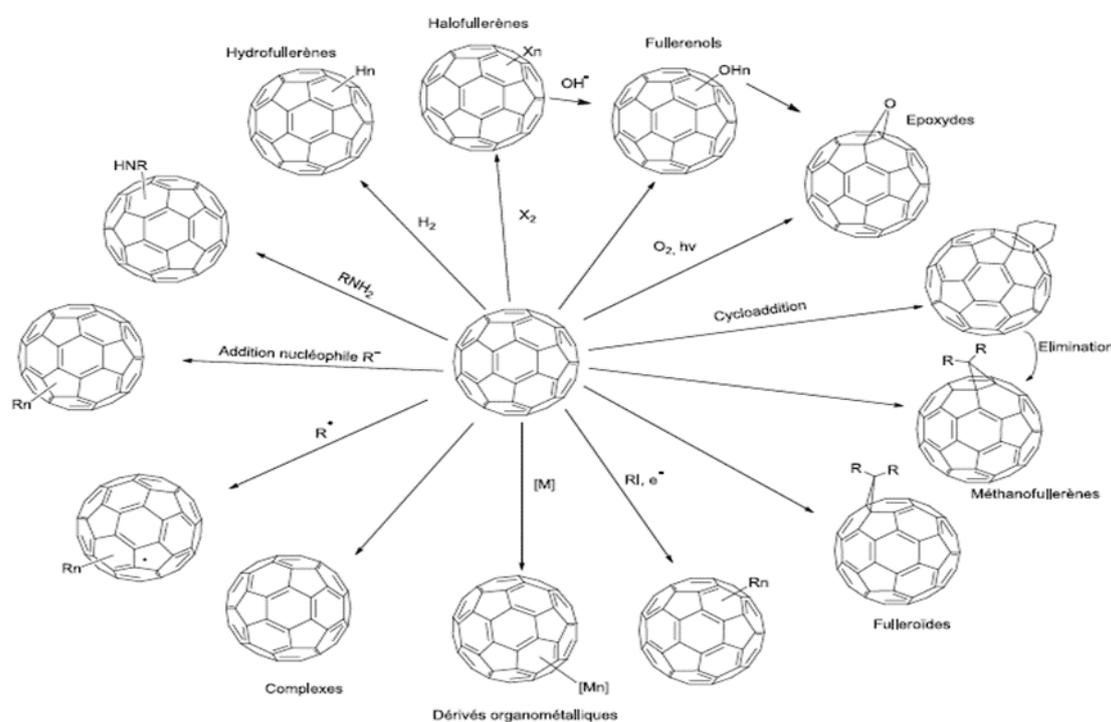


Figure 1.17 : Principales réactions avec C_{60} [85].

1.4. Caractérisation des systèmes moléculaires par diffractométrie aux rayons X, spectroscopie Raman et spectroscopie Infrarouge (IR)

La spectroscopie est une technique d'analyse de la matière basée sur l'étude des interactions de la matière avec des radiations électromagnétiques. Selon les énergies des radiations mises en jeu, la spectroscopie fournit des informations concernant :

- les électrons formant les liaisons chimiques (spectroscopie d'absorption des rayons X)
- les atomes impliqués dans les liaisons (spectroscopies infrarouge et Raman)
- les noyaux atomiques (spectroscopie de résonance magnétique nucléaire).

Ces informations permettent de déterminer les types de liaisons chimiques impliquées dans les molécules, les groupes caractéristiques présents et leur environnement chimique.

1.4.1. Caractérisation par diffractométrie aux rayons X

Les rayons X sont des radiations électromagnétiques dont la longueur d'onde associée se situe entre la limite du rayonnement γ ($0,1\text{\AA}$) et l'UV lointain (100\AA). Lors de leur traversée

dans la matière, elles interagissent avec les particules chargées. Avec les électrons, trois types d'interactions se produisent [86] :

- L'effet photoélectrique lié à l'absorption des rayons X et à l'émission des électrons par le matériau irradié.
- L'effet Compton qui a lieu avec un ou plusieurs électrons de l'atome. Cette interaction ne peut donner lieu à des phénomènes d'interférences et participe au bruit de fond de l'analyse de diffraction. En effet, pendant le choc avec un électron du matériau irradié, le photon X (aspect corpusculaire du rayonnement) perd une partie de son énergie et le rayonnement diffusé ($\lambda > \lambda_0$) est incohérent. L'énergie perdue modifie la quantité de mouvement de l'électron.
- L'interaction élastique ou diffusion cohérente dite effet Thomson. Le rayonnement conserve sa longueur d'onde après avoir traversé le matériau et si ce dernier est cristallisé, la diffusion donnera lieu au phénomène de diffraction.

La longueur d'onde des rayons X étant du même ordre de grandeur que la distance qui sépare les plans atomiques des réseaux cristallins, la structure du cristal diffractera un faisceau de rayons X de telle sorte que le rayonnement conserve sa cohérence, on parle de diffusion cohérente ou élastique.

Les atomes (ou molécules) d'un cristal appartiennent à des familles de plans réticulaires parallèles notées (hkl). Chaque ensemble de plans parallèles se caractérise par une distance inter-réticulaire d_{hkl} entre chacun d'entre eux. L'onde plane incidente de vecteur d'onde k_0 fait avec les plans un angle θ , appelé angle de Bragg (voir **Figure 1.18**).

Les ondes diffractées vont interférer constructivement dans certaines directions si elles sont en phase, c'est-à-dire si les chemins optiques δ entre les rayons diffusés par deux nœuds successifs sont toutes égales à un nombre entier de longueur d'onde. C'est la condition d'accord de phase, dite condition de Bragg :

$$n\lambda = 2d_{hkl} \sin \theta_{hkl} \quad (1.1)$$

Avec n : ordre de diffraction (nombre entier).

λ : longueur d'onde du rayonnement utilisé.

h, k, et l : indices des plans du réseau cristallin (nombres entiers positifs ou nuls).

d_{hkl} : distance entre deux plans d'indices h, k et l.

θ_{hkl} : angle entre le rayon incident et la surface de l'échantillon correspondant à une interférence constructive créée par les plans (hkl).

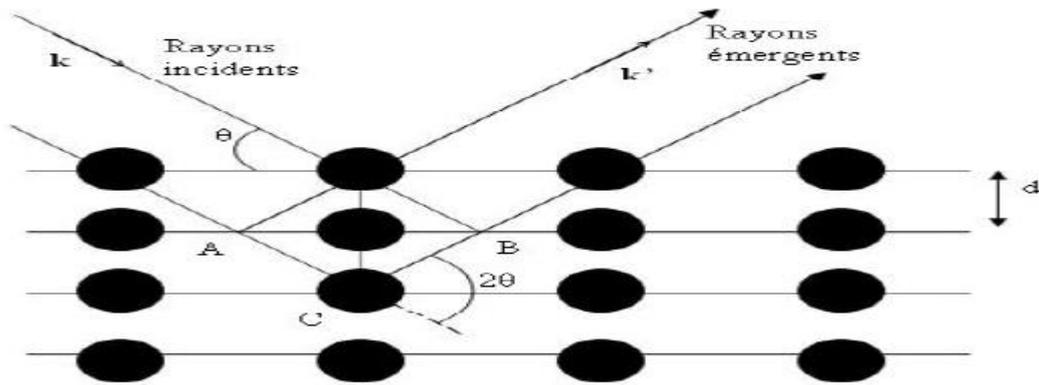


Figure 1.18 : Condition de Bragg. Schéma de réflexion d'une famille de plans réticulaires (hkl).

1.4.2. Caractérisation par spectroscopie Raman

Une des manières d'analyser un matériau, autrement dit de sonder la matière, nécessite l'emploi d'un rayonnement qui, par interaction avec cette dernière, provoque différents phénomènes mesurables. La **Figure 1.9** montre les différents types d'interaction rayonnement-matière qu'il est possible d'observer et de mesurer par différentes techniques en fonction des gammes d'énergie qu'elles font intervenir.

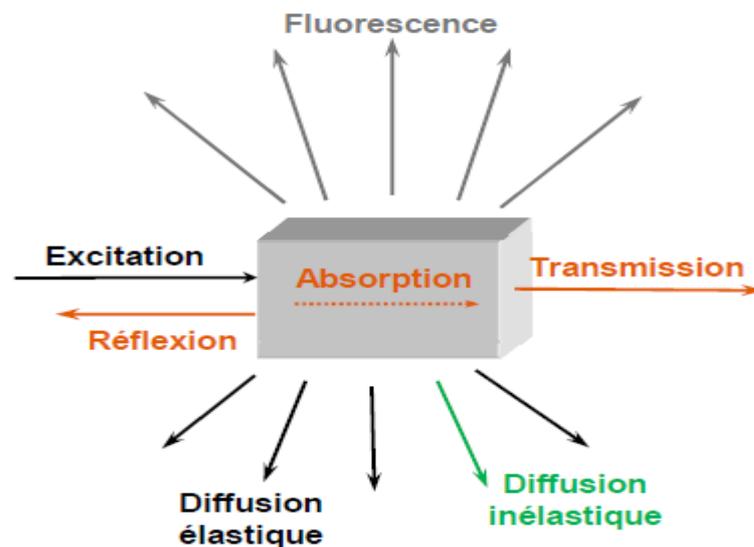


Figure 1.19 : Les différents phénomènes pouvant avoir lieu suite à l'interaction rayonnement-matière.

En spectroscopie Raman, le phénomène étudié est la diffusion inélastique de la lumière qui est très faible en intensité, et peut être masquée par la fluorescence. Ce phénomène de diffusion correspond à la création, par l'onde électromagnétique excitatrice, d'un dipôle induit qui rayonne. Ce dipôle induit est lié à la polarisabilité de la molécule et correspond à une déformation de son nuage électronique. Pour qu'il y ait diffusion Raman, il faut qu'il y ait

vibration de la polarisabilité de la molécule (en quelque sorte, que le nuage électronique de l'édifice moléculaire se déforme) lors de la vibration.

En Raman, l'excitation est monochromatique, et possède donc une énergie fixe, supérieure en ordre de grandeur à celles des vibrations moléculaires. Lors de l'interaction, la molécule est portée dans un état énergétique élevé et de courte durée de vie : il est appelé « état virtuel » (**Figure 1.20**). Lors de la désexcitation de la molécule, trois cas peuvent être envisagés [87]. :

- La désexcitation se fait à la même fréquence que l'excitation : c'est la diffusion Rayleigh élastique.
- La désexcitation se fait à une fréquence inférieure à celle de l'excitation : c'est la diffusion Raman inélastique Stokes.
- La désexcitation se fait à une fréquence supérieure à celle de l'excitation : c'est la diffusion Raman inélastique anti-Stokes.

Pour les deux derniers cas, la différence énergétique correspond à un écart d'énergie vibrationnelle.

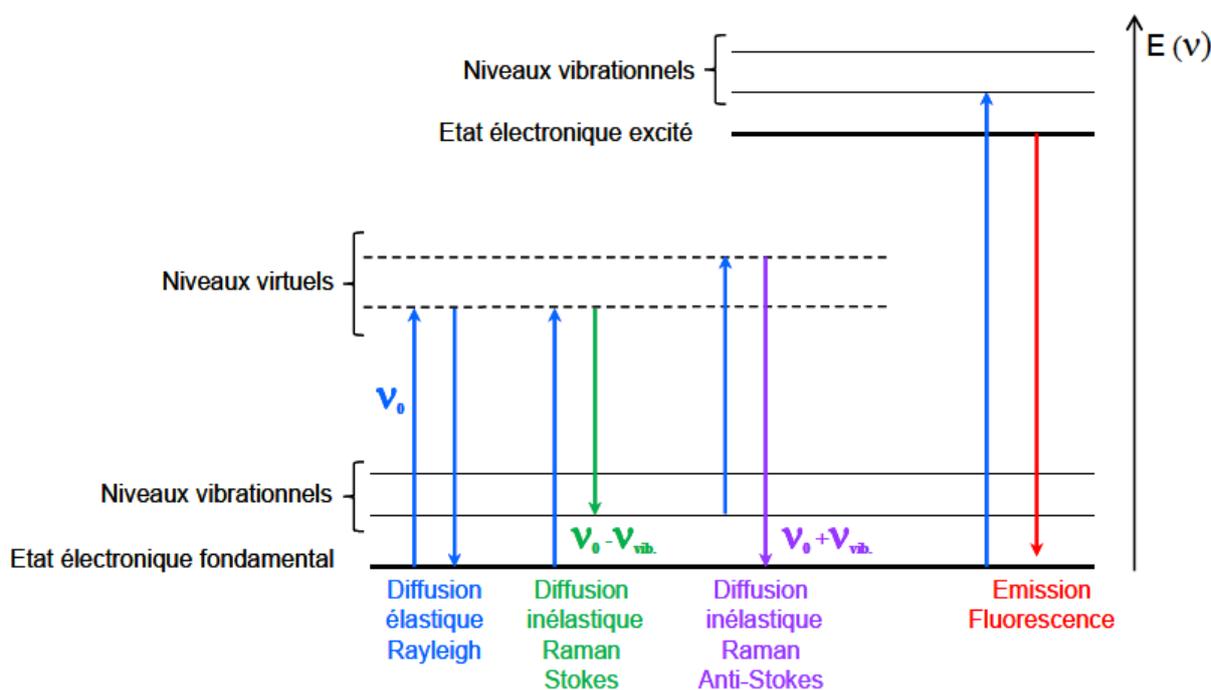


Figure 1.20 : Différentes transitions énergétiques pouvant avoir lieu lors d'une analyse Raman. ν_0 correspond à la fréquence d'excitation du laser, $\nu_{vib.}$ correspond à la fréquence de vibration de la molécule analysée.

Sur un spectre Raman, ceci se traduit par une bande Rayleigh à la même fréquence (énergie) que le rayonnement incident, des bandes à plus faible fréquence, les bandes Stokes et d'autres

à plus forte fréquence, les bandes anti-Stokes. Comme les fréquences Stokes et anti-Stokes dépendent de la fréquence d'excitation, la convention est de travailler en « déplacement Raman » qui correspond directement à la fréquence de vibration. Cependant, cette appellation est de moins en moins utilisée laissant place au terme « nombre d'onde » exprimé en cm^{-1} .

L'intensité d'une raie de diffusion Raman est proportionnelle à l'intensité de la radiation excitatrice, à l'inverse de la puissance quatrième de sa longueur d'onde d'excitation ($1/\lambda^4$), et au carré de la variation de polarisabilité lors de la vibration. Ainsi elle dépend du nombre de molécules présentes dans l'état initial. Comme le montre la **Figure 1.20**, l'excitation dans le cas de la diffusion anti-Stokes se fait à partir d'un niveau énergétique supérieur à celui de la diffusion Stokes. Etant donnée la répartition des molécules suivant la loi de Boltzmann, la probabilité d'avoir des molécules dans un état vibrationnel excité est plus faible que celle de les avoir dans un état stable, les bandes Stokes sont donc plus intenses que les anti-Stokes, et sont préférentiellement enregistrées [88].

Dans le cadre de l'analyse de matériaux organiques, se pose parfois le problème de la fluorescence. Elle intervient lorsque la fréquence du rayonnement incident permet d'atteindre un niveau électronique excité de la molécule (**Figure 1.20**). La désexcitation se fait sous forme d'émission de lumière masquant très souvent le signal Raman. Il est possible de s'affranchir de ce phénomène en utilisant des longueurs d'onde d'excitation moins énergétiques que les longueurs d'ondes habituelles comme celle à 1064 nm, dans le proche infrarouge. Dans ce cas, le signal Raman étant proportionnel à $1/\lambda^4$, la diminution d'intensité des spectres enregistrés à 1064 nm par rapport aux autres longueurs d'onde doit être compensée par une puissance d'excitation laser plus élevée [87].

La spectroscopie Raman peut être considérée comme totalement non destructive car elle ne nécessite aucun prélèvement, et même aucun contact avec l'échantillon [89,90]. Cependant, un critère d'analyse est essentiel : la puissance du laser. En effet, une puissance trop élevée pourrait chauffer et dégrader l'échantillon. Cette dégradation n'est pas toujours visible à l'œil et peut correspondre à des modifications structurales du matériau : le spectre résultant peut alors être celui des produits transformés. Une attention particulière est donc systématiquement portée aux spectres obtenus par rapport aux puissances du laser utilisées. La source à 1064 nm étant moins énergétique que les sources dans le visible, une puissance élevée peut plus facilement être supportée par l'échantillon.

1.4.3. Caractérisation par spectroscopie Infrarouge (IR)

La spectroscopie IR est basée sur le fait que toutes les liaisons d'une molécule vibrent. Ces vibrations peuvent être excitées par l'absorption de radiations électromagnétiques et l'observation des fréquences d'absorption donne des informations précieuses sur l'identité de la molécule et fournit des informations quantitatives sur la flexibilité des liaisons [91,92]. Le domaine infrarouge (IR) du spectre électromagnétique peut être divisé en trois régions selon les longueurs d'onde : le lointain IR entre 25 et 1000 μm ($4000 - 13000 \text{ cm}^{-1}$), le moyen IR entre 2,5 et 25 μm ($400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$) et le proche IR entre 0,75 et 2,5 μm ($10 - 400 \text{ cm}^{-1}$). Suivant ces régions, des phénomènes différents sont observés en spectroscopie IR. La **Figure 1.21** montre un diagramme représentant les différents niveaux énergétiques quantifiés d'une molécule. En lointain IR, ce sont les rotations moléculaires qui sont étudiées, dans le moyen IR, les vibrations (et les rotations-vibrations), et dans le proche IR des vibrations plus complexes comme des harmoniques ou des combinaisons.

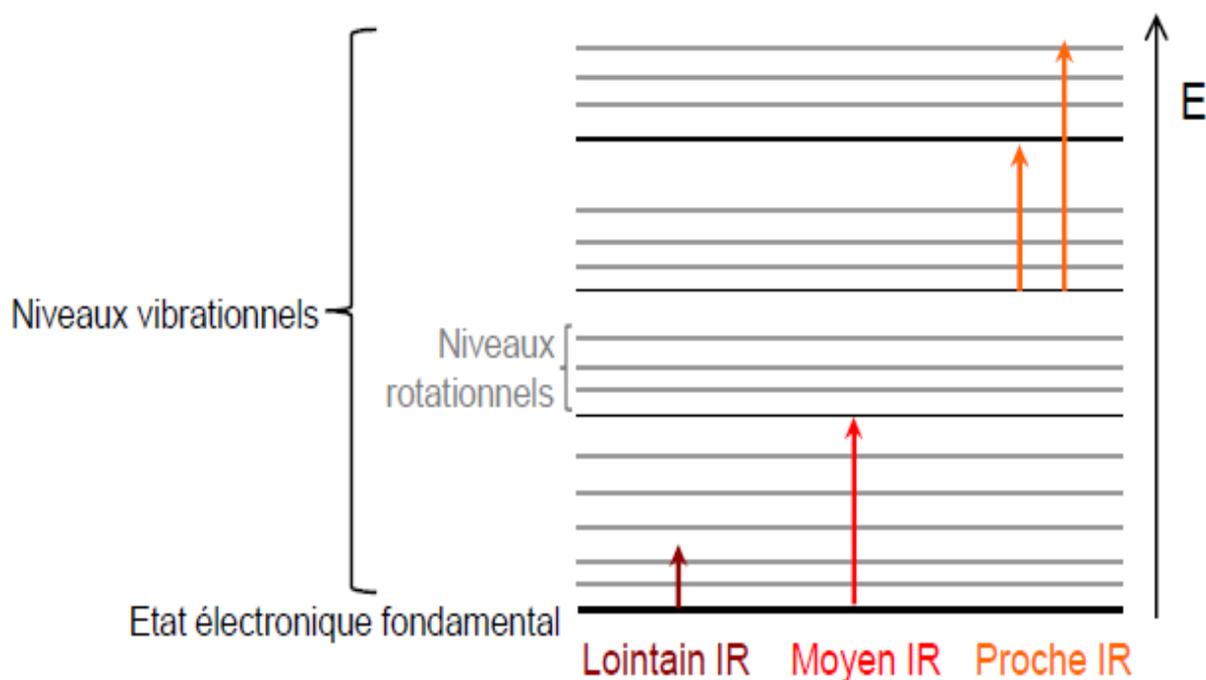


Figure 1.21 : Diagramme d'énergie d'une molécule avec les différentes transitions possibles dans le domaine de l'infrarouge.

Lors de l'analyse, un rayonnement polychromatique est envoyé sur le matériau, et l'intensité du faisceau transmis est inférieure à celle du faisceau incident : l'échantillon a donc absorbé une partie de ce rayonnement. Le champ électromagnétique du rayonnement interagit

avec les charges électriques de la molécule, entraînant une variation du moment dipolaire. Lorsque la fréquence de champ coïncide avec la fréquence de vibration de la molécule, l'interaction créée excite la vibration de certaines liaisons et donc l'absorption de l'énergie de l'onde excitatrice [93]. La fréquence à laquelle est absorbée le rayonnement correspond à une transition permise entre deux niveaux vibrationnels de la molécule, et dépend de la nature des liaisons, de la masse des atomes concernés et de l'environnement proche du groupement considéré. Une bande d'absorption est donc observée sur le spectre à une énergie caractéristique de la liaison et du mouvement de vibration [94].

La spectroscopie d'absorption infrarouge peut exploiter deux interactions rayonnement-matière différentes [95] : la transmission et la réflexion (voir **Figure 1.19**). Le plus courant est de déterminer l'absorbance d'un matériau en mesurant, par rapport à l'intensité du rayonnement incident, celle du rayonnement transmis. L'analyse spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier FTIR (dont le sigle signifie en anglais Fourier Transform InfraRed spectroscopy), est la technique d'analyse la plus utilisée permettant de caractériser les fonctions chimiques de composés organiques, inorganiques, cristallines ou amorphe. Le principe consiste à exposer l'échantillon à des radiations infrarouges de différentes longueurs d'onde. Les molécules de l'échantillon peuvent absorber certaines d'entre elles à des longueurs d'onde qui correspondent aux fréquences de vibration de groupements chimiques qui les constituent. L'intensité de la lumière absorbée à chaque longueur d'onde est mesurée : on obtient alors un spectre caractéristique des différents groupements chimiques présents. La comparaison des spectres avec des composés de référence permet d'identifier certaines substances présentes. La technique FTIR est utilisée pour obtenir le spectre d'absorption, d'émission, la photoconductivité ou la diffusion Raman dans l'infrarouge d'un échantillon solide, liquide ou gazeux. La spectroscopie infrarouge à FTIR est basée sur l'utilisation d'un interféromètre de Michelson, la **Figure 1.22** présente le schéma d'un tel dispositif. Il est composé de deux miroirs, l'un fixe, l'autre mobile, et d'une lame semi-réfléchissante appelée « séparatrice ». La source émet un rayonnement en direction de la lame semi-réfléchissante qui sépare le faisceau en deux parties d'intensité égale : une première vers un miroir fixe, et la seconde vers un miroir mobile pouvant se déplacer d'une distance « d ». Les deux faisceaux sont réfléchis et en émergeant, ils interfèrent : ces interférences sont dites en phase si la distance parcourue par les deux faisceaux est identique. Si le miroir mobile a été déplacé de « d », le chemin optique de ce faisceau émergeant est augmenté de $2d$, et les deux faisceaux sont déphasés. Le cristal résultant est donc fonction du déplacement « d » et prend le nom d'interférogramme. Par transformée de Fourier,

nous obtenons un spectre dont l'intensité varie en fonction du nombre d'onde. L'échantillon est placé entre l'interféromètre et le détecteur. Ainsi, l'information sur l'absorption des nombres d'onde par le matériau est contenue dans le signal.

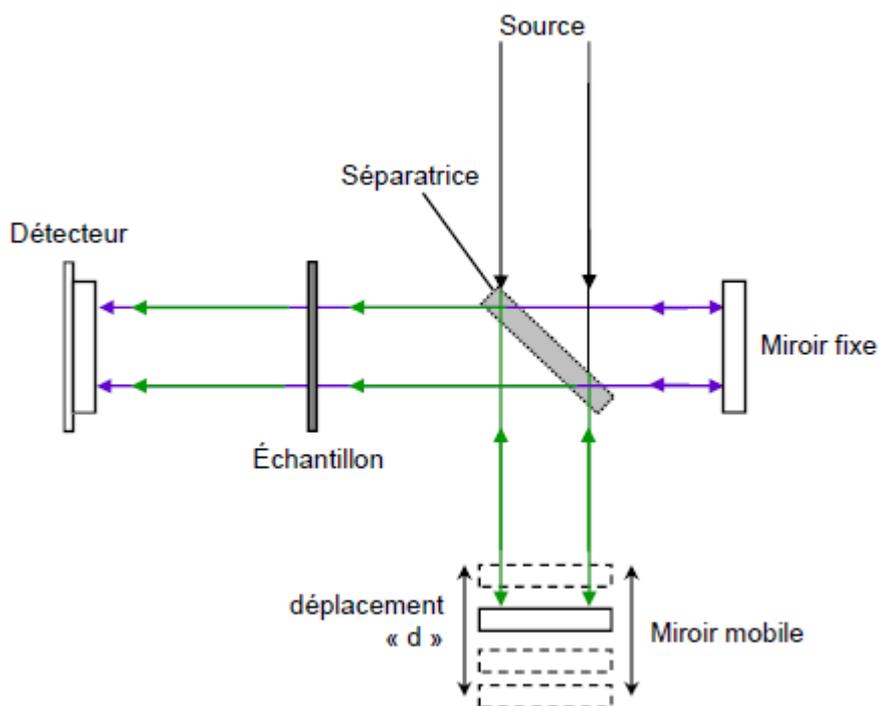


Figure 1.22 : Schéma de l'interféromètre de Michelson.

Conclusion

Au terme de ce chapitre nous avons présenté les généralités sur les fullerènes, tout en mettant en évidence leurs différentes propriétés (structurales, physiques, chimiques et biomédicales) qui augmentaient leur gamme d'applications. Nous avons aussi vu que de par leurs multiples voies de fonctionnalisation, les fullerènes étaient des bons candidats pour la nanomédecine et la thérapie ciblée des molécules médicamenteuses. Ensuite nous avons présenté quelques anti-inflammatoires non stéroïdiens principalement l'acide acétylsalicylique, l'acide méfénamique, le diclofénac et la nimésulide qui seront par la suite fonctionnalisés sur nos fullerènes. Enfin, quelques techniques de caractérisation des composés moléculaires par la diffractométrie aux rayons X, la spectroscopie Raman et la spectroscopie infrarouge (IR) ont été présentées. Afin de mieux appréhender la modélisation moléculaire de nos systèmes formés, il faudrait au préalable bien comprendre la méthodologie DFT dont nous aborderons au chapitre suivant.

CHAPITRE 2 :
MATERIELS ET METHODES

Introduction

La simulation numérique a pris beaucoup d'ampleur depuis une vingtaine d'années dans le domaine scientifique. En effet, la modélisation atomique est devenue un atout précieux pour donner un aperçu des propriétés des molécules et des matériaux à l'état solide. Elle permet de faire des études à l'échelle des atomes voir même des électrons, ce qui est le plus souvent inaccessible pour les expérimentateurs. Ces simulations sont réparties en deux catégories : le calcul quantique (appelé *ab initio* ou premier principe) qui vise à résoudre l'équation de Schrödinger et les calculs classiques basés sur des paramètres empiriques. La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT), qui nous permet de déterminer la densité électronique moyenne des électrons en tout point de l'espace à partir de laquelle d'autres propriétés comme l'énergie totale peuvent être déduites [96]. Ce chapitre a pour but d'introduire les notions théoriques afin de mieux appréhender les calculs DFT qui ont été réalisés à la suite dans ce travail. Nous présenterons tout d'abord les méthodes de résolution de l'équation de Schrödinger. Ensuite la théorie de la fonctionnelle de densité, les méthodes de solvation et les méthodes de calculs des propriétés physico-chimiques. Et enfin, les logiciels de simulation Gaussian 09 et de visualisation GaussView 5.

2.1. Méthodes de résolution de l'équation de Schrödinger

2.1.1. L'équation de Schrödinger

La mécanique classique basée notamment sur la deuxième loi de Newton, selon l'équation du mouvement $\vec{F} = m\vec{a}$, peut décrire le mouvement macroscopique d'un système. Cependant, pour des systèmes moléculaires, atomiques et subatomiques (de taille inférieure à 100 nm), l'approche classique n'est pas suffisante et une description quantique est nécessaire. Ainsi, basée sur la mécanique quantique et principalement établie dans la première moitié du XXème siècle, l'équation de Schrödinger [97-99] dépendante du temps (2.1) a été formulée de façon comparable à l'équation de Newton. Cette équation utilise la fonction d'onde ψ et l'opérateur hamiltonien \hat{H} pour décrire le système.

$$\hat{H}\psi(\vec{r}_i, \vec{R}_i, t) = i\hbar \frac{\partial \psi(\vec{r}_i, \vec{R}_i, t)}{\partial t} \quad (2.1)$$

Où i est l'unité imaginaire, $\hbar = \frac{h}{2\pi}$ est la constante de Planck réduite, \vec{r}_i est la position des électrons, \vec{R}_i est la position des noyaux, t est la variable temps et \hat{H} est l'opérateur Hamiltonien. Si l'opérateur hamiltonien \hat{H} n'est pas explicitement dépendant du temps, la fonction d'onde $\psi(\vec{r}_i, \vec{R}_i, t)$ quant à elle, peut être écrite de la façon suivante :

$$\psi(\vec{r}_i, \vec{R}_i, t) = \psi(\vec{r}_i, \vec{R}_i) e^{\frac{iEt}{\hbar}} \quad (2.2)$$

Il en résulte alors l'équation de Schrödinger indépendante du temps (2.3). La résolution de cette équation permet d'obtenir l'état d'énergie propre du système avec la valeur propre E .

$$\hat{H}\psi(\vec{r}_i, \vec{R}_i) = E \cdot \psi(\vec{r}_i, \vec{R}_i) \quad (2.3)$$

L'opérateur hamiltonien \hat{H} représente le système d'électrons et de noyaux en interactions mutuelles via les forces de Coulomb. Soit un système moléculaire composé de N noyaux de charge $\{Z_A e\}_{A \in [1, N]}$, de masse $\{M_A\}_{A \in [1, N]}$ (représentés dans la suite par des indices majuscules) et n électrons de charge e chacun et de masse m_e (représentés dans la suite par des indices minuscules). L'hamiltonien s'écrira sous la forme :

$$\hat{H} = \hat{T}_e(\vec{r}_i) + \hat{T}_N(\vec{R}_i) + \hat{V}_{e-N}(\vec{r}_i, \vec{R}_i) + \hat{V}_{e-e}(\vec{r}_i) + \hat{V}_{N-N}(\vec{R}_i) \quad (2.4)$$

Avec

$$\hat{T}_e(\vec{r}_i) = - \sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2 \nabla_i^2}{2m_e} \quad (2.5)$$

$$\hat{T}_N(\vec{R}_i) = - \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2 \nabla_A^2}{2M_A} \quad (2.6)$$

$$\hat{V}_{e-N}(\vec{r}_i, \vec{R}_i) = - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{Z_A k e^2}{|\vec{r}_i - \vec{R}_A|} \quad (2.7)$$

$$\hat{V}_{e-e}(\vec{r}_i) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n \frac{k e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \quad (2.8)$$

$$\hat{V}_{N-N}(\vec{R}_i) = \frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \sum_{\substack{B=1 \\ B \neq A}}^N \frac{Z_A Z_B k e^2}{|\vec{R}_A - \vec{R}_B|} \quad (2.9)$$

Où \hat{T}_e est l'opérateur énergie cinétique des électrons, \hat{T}_N celui des noyaux, \hat{V}_{e-N} est l'opérateur énergie potentielle provenant de l'attraction coulombienne entre électrons et noyaux, \hat{V}_{e-e} celui provenant de la répulsion coulombienne entre électrons et \hat{V}_{N-N} celui provenant de la répulsion coulombienne entre noyaux. En remplaçant chaque terme de l'équation (2.4) par son expression, nous obtenons :

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2 \nabla_i^2}{2m_e} - \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2 \nabla_A^2}{2M_A} - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{Z_A k e^2}{|\vec{r}_i - \vec{R}_A|} + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n \frac{k e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} + \frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \sum_{\substack{B=1 \\ B \neq A}}^N \frac{Z_A Z_B k e^2}{|\vec{R}_A - \vec{R}_B|} \quad (2.10)$$

avec $k = 1/4\pi\epsilon_0$

2.1.2. Approximation de Born-Oppenheimer (BO)

Le hamiltonien de l'équation de Schrödinger (2.10) est difficile à résoudre pour des systèmes où le nombre de particules est grand, car le nombre d'interactions augmente. L'approximation de Born-Oppenheimer (BO) permet de considérer que les noyaux dont la masse est très grande devant celle des électrons ($M \gg m_e$), sont immobiles sur l'échelle de temps des électrons [100]. C'est une approche raisonnable car les électrons se déplacent beaucoup plus vite par rapport aux noyaux. Par conséquent, l'énergie cinétique des noyaux peut être considérée comme nulle ($\hat{T}_N = 0$) et l'interaction noyau-noyau considérée constante ($\hat{V}_{N-N} = \text{const}$).

De cette approximation de *Born-Oppenheimer* qui considère que les électrons évoluent dans un potentiel créé par des noyaux fixes, découle le Hamiltonien réduit H_{BO} suivant :

$$H_{BO} = -\sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2 \nabla_i^2}{2m_e} - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{Z_A k e^2}{|\vec{r}_i - \vec{R}_A|} + \frac{1}{2} \sum_i^n \sum_{\substack{j \\ j \neq i}}^n \frac{k e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \quad (2.11)$$

et la fonction d'onde :

$$\Psi(\vec{R}_A, \vec{R}_B, \dots, \vec{R}_N, \vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n) = \chi(\vec{R}) \phi(\vec{r}, \vec{R}) \quad (2.12)$$

où $\chi(\vec{R})$ est la fonction d'onde nucléaire et $\phi(\vec{r}, \vec{R})$ la fonction d'onde électronique correspondant aux positions des noyaux fixes. L'équation de Schrödinger devient donc :

$$\hat{H}_{BO} \phi(\vec{r}, \vec{R}) = E_{BO}(\vec{R}) \phi(\vec{r}, \vec{R}) \quad (2.13)$$

L'équation de Schrödinger avec l'approximation de *BO* est encore difficile à résoudre à cause du mouvement des électrons du système qui est fortement corrélé avec l'interaction électrostatique (\hat{V}_{e-e}). Les interactions électron-électron sont difficiles à traiter car elles sont

fortement couplées aux mouvements de tous les électrons du système et présentent donc un problème à nombreux corps. Pour cela, il est nécessaire de faire des approximations supplémentaires.

2.1.3. Approximation de Hartree

Pour traiter le problème de l'interaction électron-électron la méthode de Hartree [101] a été développée. Tout d'abord, la fonction d'onde totale du système peut être considérée comme le produit de toutes les fonctions d'ondes mono-électroniques à un électron, en tenant compte de son spin s , selon l'équation (2.14) :

$$\phi(\vec{r}_1 s_1, \vec{r}_2 s_2, \dots, \vec{r}_n s_n) = \phi_1(\vec{r}_1 s_1) \phi_2(\vec{r}_2 s_2) \dots \phi_n(\vec{r}_n s_n) = \prod_{i=1}^n \phi_i(\vec{r}_i s_i) \quad (2.14)$$

et le Hamiltonien de BO devient :

$$H_{BO} = \sum_{i=1}^n \left(-\frac{\hbar^2 \nabla_i^2}{2m_e} \right) + \sum_{i=1}^n \Omega_i(\vec{r}_i) - \sum_{i=1}^n \left(\sum_{A=1}^N \frac{Z_A k e^2}{|\vec{r}_i - \vec{R}_A|} \right) = \sum_{i=1}^n H_i \quad (2.15)$$

Avec

$$\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n \frac{k e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} = \sum_{i=1}^n \Omega_i(\vec{r}_i) = V_H(\vec{r}) \quad (2.16)$$

Le modèle de Hartree va alors fournir un moyen de simplifier le hamiltonien (2.15). En effet, la fonction d'onde à plusieurs électrons a pour problématique d'être un produit de n fonctions d'onde à un électron. Chaque électron se déplace indépendamment des autres électrons dans sa propre orbite et ne voit que le potentiel moyen généré par tous les autres électrons. Ce potentiel de Hartree $V_H(\vec{r})$ d'un électron i dépend non seulement des mouvements de tous les électrons, mais aussi indirectement de son propre mouvement. L'équation de Schrödinger pour un électron i devient :

$$-\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla^2 \phi_i(\vec{r}) + \left[\frac{1}{2} \sum_{i \neq j} |\phi_j(\vec{r}_j)|^2 \frac{k e^2}{r_{ij}} \right] \phi_i(\vec{r}) - \left(\sum_{A=1}^N \frac{Z_A k e^2}{|\vec{r}_i - \vec{R}_A|} \right) \phi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i \phi_i(\vec{r}) \quad (2.17)$$

Ici, le premier terme est celui de l'énergie cinétique, le second terme celui du potentiel que subit l'électron unique (potentiel de Hartree) et le troisième terme est le potentiel créé par les noyaux.

Le potentiel de Hartree étant dépendant de l'orbital i , les équations (2.17) sont encore non linéaires et le principe de Pauli n'est pas satisfait. En effet, selon le principe d'exclusion de Pauli, deux électrons ne peuvent pas occuper le même état d'énergie alors que la fonction d'onde dans la théorie de Hartree n'est pas antisymétrique sous l'échange de deux électrons. La théorie Hartree-Fock a été considérée pour pallier ce problème.

2.1.4. Approximation de Hartree-Fock

L'approche Hartree-Fock (HF) est considérée comme la première étape fondamentale de la physique quantique. Il s'agit d'une méthode de calcul visant à donner une solution approchée de l'équation de Schrödinger. Pour cela, le principe variationnel est utilisé, et la fonction d'onde approchée est écrite sous forme d'un déterminant de Slater [102,103].

$$\phi(\vec{r}_1s_1, \vec{r}_2s_2, \dots, \vec{r}_ns_n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\vec{r}_1s_1) & \phi_2(\vec{r}_1s_1) & \dots & \phi_n(\vec{r}_1s_1) \\ \phi_1(\vec{r}_2s_2) & \phi_2(\vec{r}_2s_2) & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \phi_1(\vec{r}_ns_n) & \phi_2(\vec{r}_ns_n) & \dots & \phi_n(\vec{r}_ns_n) \end{vmatrix} \quad (2.18)$$

La méthode de *Hartree – Fock* est aussi appelée la méthode du champ auto – cohérent (SCF, Self Consistent Field) (champ qui par lui-même recherche sa cohésion). Les solutions des équations non linéaires résultantes se comportent comme si chaque particule était soumise au champ moyen créé par d'autres particules. Les équations sont presque universellement résolues au moyen d'un algorithme de type point fixe interactif. Dans notre travail, nous avons utilisé des dérivés de cette approche :

- La méthode RHF (*Restricted Hartree – Fock*, HF avec contrainte de spin) ; ici l'atome ou la molécule est un système à coque fermée avec toutes les orbitales (atomiques ou moléculaires) doublement occupées. Dans un tel système, à couche électronique complète (*closed – shell*), chaque électron est soumis à la répulsion d'un ensemble de paires électroniques, plus l'électron de spin opposé occupant la même orbitale moléculaire (OM). Les OM des électrons α et β sont donc deux à deux dans un environnement identique et on leur attribue a priori les mêmes coefficients.
- La méthode UHF (sans contrainte de spin, *Unrestricted HF*) ; est un système possédant des couches incomplètes (*open-Shell*). Ici, les électrons α et β ne sont pas soumis à la même répulsion, car ils ne « voient » pas le même nombre d'électrons de spins opposés. On peut donc optimiser indépendamment leurs coefficients orbitélares au cours du processus SCF.

- La méthode ROHF (Hartree-Fock restreinte avec couche ouverte ; *Restricted Open-shell Hartree-Fock*) est une variante de la méthode de *Hartree-Fock* pour les composés à couche ouverte. Elle utilise des orbitales moléculaires doublement occupées pour les électrons appariés et des orbitales simplement occupées pour les électrons non appariés.

La figure 2.1 ci-dessous nous donne une représentation de la différence entre ces trois méthodes HF.

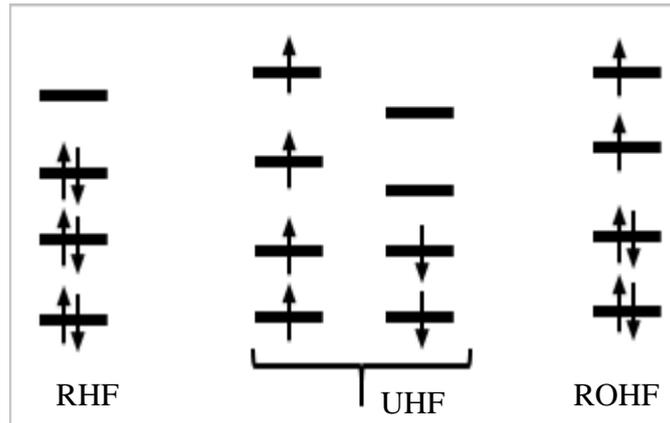


Figure 2.1: Configurations dans les méthodes RHF, UHF, ROHF.

Dans la méthode de *HF* le spin est pris en compte mais il reste encore un manque de corrélation électronique ce qui provoque des incohérences pour les systèmes métalliques, pour lesquels on surestime grandement la bande interdite. Cette corrélation électronique a donc été introduite dans la théorie de la fonctionnelle de densité, qui s'appuie sur le théorème de Hohenberg-Kohn et sur les équations de Kohn-Sham. Il faut noter que la DFT n'est pas une extension du modèle de Hartree-Fock mais une approche différente utilisant la densité de charge électronique au lieu de la fonction d'onde.

2.1.5. La Corrélation électronique

La fonction d'onde Hartree-Fock ne considère pas les interactions instantanées entre électrons. Mais les électrons se repoussent les uns les autres. Ainsi, si un électron occupe une certaine région de l'espace, il est plus favorable pour un autre électron d'en être éloigné. On parle de trou de Coulomb autour des électrons. Les mouvements des électrons sont corrélés, on parle de corrélation électronique.

L'énergie de corrélation E_{corr} est définie comme la différence entre l'énergie exacte, E_{exacte} , et l'énergie Hartree-Fock, E_{HF} .

$$E_{corr} = E_{exacte} - E_{HF} \quad (2.19)$$

2.2. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)

L'objectif principal de la théorie de la fonctionnelle de la densité est donc de remplacer la fonction d'onde multiélectronique par la densité de charge électronique pour les calculs. Le principal avantage est alors de réduire la dimensionnalité du problème étudié. En effet, la densité de charge électronique n'est qu'à trois dimensions, ce qui permet d'appliquer la DFT pour des systèmes beaucoup plus grands. La DFT a été introduite en 1927 par les travaux de Llewellyn Thomas et Enrico Fermi [104] et de Dirac en 1930 [105-107]. Le formalisme sur lequel repose la méthode actuelle a été formulé en 1960 grâce aux contributions de Pierre Hohenberg, Walter Kohn et Lu Sham.

2.2.1. Densité électronique

Par définition, pour un système possédant N électrons, se trouvant dans un état représenté par une fonction d'onde ψ , la densité électronique notée $n(\vec{r})$ est la probabilité de trouver l'un des N électrons dans un élément de volume d^3r , centré sur la position \vec{r} quel que soit son spin et quel que soit la position des $N-1$ autres électrons. Cette densité électronique ou encore densité de probabilité est donnée par l'équation suivante :

$$n(\vec{r}) = N \int \dots \int |\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N)|^2 d^3r_1 d^3r_2 \dots d^3r_N \quad (2.20)$$

L'intégrale multiple ici est due au fait que les électrons sont indiscernables. La densité électronique $n(\vec{r})$ qui est nulle à l'infini :

$$n(\vec{r} \rightarrow \infty) = 0 \quad (2.21)$$

et dont son intégrale sur tout l'espace qui nous donne le nombre total d'électrons

$$\int n(\vec{r}) d\tau = N \quad (2.22)$$

contient toute l'information nécessaire pour établir la structure atomique telle qu'on la dessine usuellement :

- Le type d'atome : la taille des maxima observés est directement reliée au type de noyau.
- La position des atomes : les électrons, chargés négativement, se concentrent autour des noyaux, chargés positivement, ce qui se traduit par un maximum local de la densité électronique au voisinage des noyaux.

Il est donc possible de reconstruire complètement l'assemblage d'atomes observé uniquement à partir de la densité électronique. La théorie de la fonctionnelle de la densité se

propose donc d'exprimer les propriétés des systèmes à partir de leur densité ceci par le biais d'une fonctionnelle (quantité qui ne dépend pas d'une variable, mais d'une fonction).

2.2.2. Théorèmes de Hohenberg et Kohn

Suite aux travaux proposés par Thomas et Fermi, une reformulation de la DFT a été proposée en 1964 par Hohenberg et Kohn [108], en une théorie exacte d'un système à plusieurs corps, applicable pour tout système de particules en interaction, évoluant dans un potentiel externe. Elle repose sur deux théorèmes fondamentaux :

(1) *Pour tout système de particules en interaction dans un potentiel externe $V_{\text{ext}}(\vec{r})$, celui-ci est uniquement déterminé par la densité électronique $n(\vec{r})$ de la particule dans son état fondamental.*

(2) *La densité électronique de l'état fondamental peut être obtenue en utilisant le principe variationnel.*

L'Hamiltonien électronique dépend uniquement du potentiel externe, ainsi en supposant le premier théorème valable, le potentiel externe peut être obtenu à partir de la densité électronique. L'énergie totale peut donc être décrite comme une fonction de la densité électronique pour un potentiel externe donné comme montre l'équation (2.23) suivante :

$$\begin{aligned} E[n(\vec{r})] &= T[n(\vec{r})] + V_{e-e}[n(\vec{r})] + V_{e-N}[n(\vec{r})] \\ &= \int n(\vec{r})V(\vec{r})d\vec{r} + F_{HK}[n(\vec{r})] \end{aligned} \quad (2.23)$$

Où $F_{HK}[n(\vec{r})]$ dépend uniquement de la densité électronique. Cette fonction est complètement indépendante du potentiel externe et est définie par la relation (2.24) :

$$F_{HK}[n(\vec{r})] = T[n(\vec{r})] + V_{e-e}[n(\vec{r})] \quad (2.24)$$

D'autre part, le second théorème indique que l'énergie de l'état fondamental peut être obtenue à partir de la densité qui elle-même peut être obtenue en utilisant le principe variationnel. Cela signifie que l'état fondamental du système est le minimum global de la fonctionnelle $E[n(\vec{r})]$, et la densité qui minimise cette fonctionnelle est la densité de l'état fondamental $n_0(\vec{r})$. Ce théorème permet d'arriver à l'équation (2.25) :

$$E_0[n_0(\vec{r})] \leq E[n(\vec{r})] \quad (2.25)$$

En reprenant l'équation (2.23), il est possible d'écrire, comme le montre l'équation (2.26), que l'énergie totale du système est toujours supérieure ou égale à l'énergie totale de l'état fondamental :

$$E[n(\vec{r})] = F_{HK}[n(\vec{r})] + \int V_{ext}(\vec{r})n(\vec{r}) d\vec{r} \geq E_0 \quad (2.26)$$

Le terme $\int V_{ext}(\vec{r})n(\vec{r}) d\vec{r}$ représente l'interaction électrons-noyaux. Lorsque $n(\vec{r})$ correspond à la densité électronique de l'état fondamental, la fonctionnelle $E[n(\vec{r})]$ est minimale : c'est le principe variationnel de *Hohenberg et Kohn (HK)*.

Les théorèmes de Hohenberg-Kohn montrent que la difficulté à résoudre l'équation de Schrödinger pour l'état fondamental d'un système peut être réduite grâce à la minimisation de la fonctionnelle par Hohenberg-Kohn (2.24). Cependant, la détermination de cette fonctionnelle reste majoritairement associée aux électrons. C'est pourquoi, en utilisant la densité de charge comme variable pour caractériser le système, il est nécessaire d'utiliser les équations de Kohn-Sham pour résoudre ce problème de manière autocohérente.

2.2.3. Approche de Kohn-Sham

Afin d'utiliser la densité de charge pour décrire l'état fondamental d'un système, Kohn et Sham ont reformulé les équations du système avec les équations du même nom [109]. Ils ont proposé de remplacer le système d'électrons en interaction, qui est impossible à résoudre de façon analytique, par un système d'électrons indépendants évoluant dans un potentiel externe. Dans cette approche, la fonctionnelle universelle $F_{HK}[n(\vec{r})]$ se sépare en trois parties :

$$F_{HK}[n(\vec{r})] = T_S[n(\vec{r})] + E_H[n(\vec{r})] + E_{XC}[n(\vec{r})] \quad (2.27)$$

Où $T_S[n(\vec{r})]$, $E_H[n(\vec{r})]$ et $E_{XC}[n(\vec{r})]$ représentent respectivement l'énergie cinétique d'un gaz d'électrons sans interaction et ayant la même densité que le système réel, l'énergie d'interaction électron-électron (terme de Hartree) et l'énergie d'échange-corrélation.

L'énergie totale du système réel en interaction devient :

$$E[n(\vec{r})] = T_S[n(\vec{r})] + \frac{1}{2} \int \frac{n(\vec{r})n(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}d\vec{r}' + \int V_{ext}(\vec{r})n(\vec{r}) d\vec{r} + E_{XC}[n(\vec{r})] \quad (2.28)$$

Par application du principe variationnel, cette équation devient :

$$\frac{\delta E[n(\vec{r})]}{\delta n(\vec{r})} = \frac{\delta T_S[n(\vec{r})]}{\delta n(\vec{r})} + \int \frac{n(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + V_{ext}(\vec{r}) + \frac{\delta E_{XC}[n(\vec{r})]}{\delta n(\vec{r})} \quad (2.29)$$

et la détermination de l'état fondamental du système s'obtient après résolution des équations de *Kohn et Sham* données par :

$$\left[-\frac{\nabla^2}{2} + \int \frac{n(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + V_{ext}(\vec{r}) + \frac{\delta E_{XC}[n(\vec{r})]}{\delta n(\vec{r})} \right] \psi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i \psi_i(\vec{r}) \quad (2.30)$$

La différence entre ce terme et celui de *Hartree* repose sur la présence du terme

$$\frac{\delta E_{XC}[n(\vec{r})]}{\delta n(\vec{r})} = V_{XC}(\vec{r}) \quad (2.31)$$

encore appelé potentiel d'échange-corrélation. Ces équations de *KS* peuvent être réécrites sous la forme :

$$\left[-\frac{\nabla^2}{2} + V_{eff}(\vec{r}) \right] \psi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i \psi_i(\vec{r}) \quad (2.32)$$

avec

$$V_{eff}(\vec{r}) = \int \frac{n(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + V_{ext}(\vec{r}) + V_{XC}(\vec{r}) \quad (2.33)$$

La densité électronique est ensuite obtenue par sommation :

$$n(\vec{r}) = \sum_i |\psi_i(\vec{r})|^2 \quad (2.34)$$

L'énergie de l'état fondamental prend donc la forme :

$$E = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i - \iint \frac{n(\vec{r})n(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}d\vec{r}' - \int V_{ext} n(\vec{r})d\vec{r} + E_{XC}[n(\vec{r})] \quad (2.35)$$

Cette énergie totale peut être efficacement minimisée de manière itérative pour trouver l'état fondamental du système. En effet, une estimation initiale de la densité électronique est tout d'abord faite pour construire le potentiel effectif $V_{ext}(\vec{r})$ afin d'extraire les orbitales de Kohn-Sham. A partir de ces orbitales, une nouvelle densité électronique est obtenue à partir de l'équation (2.34) et le processus est répété jusqu'à ce que la convergence soit atteinte [110]. Enfin, l'énergie totale est calculée à partir de l'équation (2.35) en utilisant la densité électronique obtenue. Cependant, cette énergie totale ne peut être extraite que si chaque terme de la fonction est connu. Ici, ce n'est malheureusement pas le cas. En effet, la fonction

d'échange-corrélation reste inconnue. C'est pourquoi le terme $E_{XC}[n(\vec{r})]$ doit être estimé et pour cela, plusieurs approximations sont possibles.

2.2.4. Approximations de l'énergie d'échange et de corrélation

L'approche de Kohn-Sham est une théorie exacte grâce à laquelle la densité électronique qui minimise l'énergie totale d'un système est exactement la densité de N électrons en interaction dans ce même système. Ces équations de Kohn-Sham restent cependant inapplicables en raison du potentiel d'échange-corrélation qui reste inconnu. Il est nécessaire de faire une approximation de ce potentiel, pour cela il existe plusieurs approximations qui vont être détaillées par la suite.

2.2.4.1. Approximation de la densité locale (LDA)

L'approximation de la densité locale (LDA), proposée par Kohn et Sham [109], est la solution la plus simple pour approximer la fonction d'échange-corrélation. Elle s'appuie sur l'idée qu'en divisant un système non homogène en volumes infinitésimaux dans lesquels la densité électronique est constante, il est alors possible de déterminer l'énergie d'échange-corrélation de ce système. Dans l'approximation LDA [111], on suppose que la densité électronique varie suffisamment lentement à l'intérieur du système pour que l'on puisse écrire :

$$E_{XC}^{LDA}[n(\vec{r})] = \int \varepsilon_{xc}[n(\vec{r})] n(\vec{r}) d\vec{r} \quad (2.36)$$

Où la fonctionnelle $\varepsilon_{xc}[n(\vec{r})]$ peut-être décomposée en une contribution d'échange $\varepsilon_x[n(\vec{r})]$ et de corrélation $\varepsilon_c[n(\vec{r})]$:

$$\varepsilon_{xc}[n(\vec{r})] = \varepsilon_x[n(\vec{r})] + \varepsilon_c[n(\vec{r})] \quad (2.37)$$

L'idée de base de la LDA est qu'il est possible d'estimer l'énergie d'échange-corrélation d'un système homogène d'électrons de densité égale à la densité locale du système inhomogène. Cette approximation permet d'obtenir pour des systèmes faiblement inhomogènes, des approximations raisonnables. Il existe une variante de la LDA très utile en pratique car prenant en compte les effets de spin dénommée LSDA (Local Spin Density Approximation). En effet, la plupart (si non tous) des problèmes nécessite son utilisation. Par exemple, la LDA donne des mauvais résultats lorsque le nombre total d'électrons est impair, puisqu'elle ne fait aucune disjonction entre les densités polarisées et les densités non polarisées.

2.2.4.2. Approximation du gradient généralisé (GGA)

Une des tentatives d'amélioration de l'approximation LDA consiste à non seulement prendre en compte la densité uniforme locale $n(\vec{r})$, mais aussi les termes de gradient $\nabla n(\vec{r})$ de la densité de charge totale dans le terme d'énergie d'échange-corrélation. L'approximation de gradient généralisé (GGA) devrait être en mesure de mieux représenter la distribution de densité de charge non uniforme. L'équation (2.38) mettant en jeu l'énergie d'échange-corrélation de l'approximation GGA peut être écrite de la façon suivante :

$$E_{xc}^{GGA}[n(\vec{r})] = \int \varepsilon_{xc}[n(\vec{r}), \nabla n(\vec{r})] n(\vec{r}) d^3(\vec{r}) \quad (2.38)$$

En pratique, l'approximation GGA donne de meilleurs résultats que l'approximation LDA notamment en ce qui concerne l'estimation de l'énergie totale, l'énergie d'atomisation et les barrières d'énergie. De manière générale, elle réduit les erreurs commises sur le calcul des énergies de cohésion. En outre, elle donne une meilleure représentation des systèmes et des phénomènes étudiés. Toutes fois les résultats obtenus pour le calcul du potentiel d'ionisation et de l'affinité électronique sont identiques. Parmi les fonctionnelles les plus utilisées, on peut citer comme fonctionnelle d'échange celle de : *Perdew – Wang (PW86)* [112], *Becke (B88)* [113] et *Perdew – Wang (PW91)* [114]. Comme fonctionnelle de corrélation nous avons parmi les plus utilisés celle de : *Lee, Yang, Parr (LYP)* [115], de *Perdew 86 (P86)* [116] et de *Perdew – Wang (PW91)* [114].

2.2.4.3. Les fonctionnelles hybrides

Il faut encore citer les fonctionnelles dites hybrides, basées sur le formalisme de la connexion adiabatique [117]. Le principe émerge de la question demandant s'il est possible d'utiliser l'échange de Hartree-Fock dans le formalisme de Kohn-Sham. La formule de la connexion adiabatique justifie théoriquement la détermination de l'énergie d'échange HF à partir de l'énergie des orbitales Kohn-Sham. La particularité de ces fonctionnelles hybrides est qu'elles font intervenir à la fois la fonctionnelle d'échange calculée dans la méthode de *HF* et les fonctionnelles locales et non locales d'échange et de corrélation de la DFT [118] au travers de la combinaison linéaire suivante avec a_0, a_1, a_2 ajustés sur des énergies d'atomisation que contient leur forme générale :

$$E_{xc}^{hybride} = E_{xc}^{LSDA} + a_0(E_x^{HF} - E_x^{LSDA}) + a_1(E_x^{GGA} - E_x^{LSDA}) + a_2(E_c^{GGA} - E_c^{LSDA}) \quad (2.39)$$

L'utilisation de la partie d'échange HF associée aux fonctionnelles GGA fournit des résultats comparables à ceux de l'approximation des gradients généralisés. La première

fonctionnelle de ce type a été proposée par Becke, et contient 50% d'échange HF et 50% d'échange-corrélation DFT ; c'est la fonctionnelle half and half (HH) [119]. Elle présentait l'inconvénient de contenir une trop forte proportion d'échange HF, et la fonctionnelle de ce type actuellement la plus utilisée est celle connue sous l'acronyme B3LYP [120]. Celle-ci est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale de Vosko et collaborateurs VWN, et la fonctionnelle corrigée du gradient de Lee, Yang et Parr [121]. Cette fonctionnelle est définie de manière suivante :

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0)E_x^{LSDA} + a_0E_x^{HF} + a_1\Delta E_x^{B88} + a_2E_c^{LYP} + (1 - a_2)E_c^{VWN} \quad (2.40)$$

Avec $a_0 = 0,20$, $a_1 = 0,72$ et $a_2 = 0,81$.

D'autres fonctionnelles existent aussi parmi lesquelles :

- La fonctionnelle B3PW91

$$E_{xc}^{B3PW91} = (1 - a_0)E_x^{LSDA} + a_0E_x^{HF} + a_1\Delta E_x^{B88} + E_c^{LSDA} + a_2\Delta E_c^{PW91} \quad (2.41)$$

La partie non fonctionnelle de Coulomb des fonctions d'échange disparaît généralement trop rapidement et devient très imprécise sur de grandes distances, ce qui les rend inadaptées aux processus de modélisation tels que les excitations électroniques vers les hautes orbitales. Divers systèmes ont été conçus pour traiter de tels cas. Gaussian 09 [122] offre les fonctionnalités suivantes, qui incluent des corrections à longue portée. Il s'agit notamment de :

- La fonctionnelle CAM – B3LYP (Coulomb – attenuating method)

Ici la fonctionnelle hybride B3LYP prend en compte le potentiel de la Méthode d'Atténuation de Coulomb donnée par l'équation (2.42) [123] pour un mélange des énergies d'échange de *Becke* 1988 et de *HF* :

$$\frac{1}{\vec{r} - \vec{r}'} = \frac{1 - [\alpha + \beta \cdot \text{erf}(\mu(\vec{r} - \vec{r}'))]}{\vec{r} - \vec{r}'} + \frac{\alpha + \beta \cdot \text{erf}(\mu(\vec{r} - \vec{r}'))}{\vec{r} - \vec{r}'} \quad (2.42)$$

Avec μ décrivant la conversion de l'un à l'autre à travers cette équation (2.42). Ce potentiel est bien défini pour les valeurs suivantes : $\alpha = 0.19$, $\alpha + \beta = 0.65$ et $\mu = 0.33$ [123] ; $\text{erf}(x)$ qui est la fonction d'erreur de Gauss définie comme suit :

$$\text{erf}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-t^2} dt \quad (2.43)$$

2.2.4.4. Les fonctions de base, de polarisation et de diffusion

Un ensemble de bases est un ensemble de fonctions représentant les orbitales atomiques, lesquelles sont utilisées pour représenter les orbitales moléculaires par combinaison de ces fonctions avec les coefficients à déterminer dans la méthode de combinaison linéaire des orbitales atomiques. L'idée la plus simple pour constituer des bases minimales est de partir des seules orbitales connues sans approximation, les orbitales atomiques (OA) de l'hydrogène et des hydrogénoïdes, en se limitant aux orbitales occupées et aux orbitales vides de la couche de valence : 1s pour H, 1s, 2s, 2p pour C, N, O, etc. Slater proposa des fonctions similaires aux orbitales atomiques nommées orbitales de type Slater (en anglais Slater type orbital, abrégé STO) [124]. En coordonnées sphériques, leur expression analytique est :

$$S_{nlm}^{STO}(r, \theta, \varphi) = Nr^{n-1} \exp(\zeta r) Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad (2.44)$$

où N est le coefficient de normalisation de la fonction ; n , l et m sont les nombres quantiques ; ζ est l'exposant de Slater déterminant la taille de l'orbitale ; $Y_{lm}(\theta, \varphi)$ sont les harmoniques sphériques décrivant la partie angulaire de la fonction. Les STOs ont un avantage en ce qu'elles ont une interprétation physique directe et sont donc naturellement une bonne base pour les orbitales moléculaires. D'un point de vue computationnel, les STOs ont le sentiment que la plupart des intégrales requises au cours de la procédure SCF doivent être calculées numériquement, ce qui réduit considérablement la vitesse d'un calcul. On préfère donc en général utiliser des fonctions de Gauss cartésiennes. Ces fonctions gaussiennes, proposées par Boys [24], sont des puissances de x , y et z multiplié par $e^{-\alpha r^2}$:

$$G_{lmn}(\alpha, x, y, z) = Nx^l y^m z^n \exp(-\alpha r^2) \quad (2.45)$$

Dans cette équation, α est une constante déterminant la taille de la fonction, le paramètre $L=l+m+n$ permet de classer les fonctions de bases en différentes symétries et permet aussi de définir le type d'orbitale atomique :

- $L=0$: une fonction de symétrie sphérique → elle décrit bien les *orbitales de type s*.
- $L=1$: trois fonctions, antisymétrique selon les trois axes → elles correspondent aux fonctions de symétrie *p*.
- $L=2$: ici on a six fonctions en tout, avec cinq fonctions de type *d*.

Les fonctions Gaussiennes sont largement utilisées dans les calculs ab-initio. Cela peut être justifié par le fait que le produit de deux gaussiennes centrées en deux points A et B est

équivalent à une gaussienne centrée au point C. Cette propriété mathématique permet de faciliter considérablement le calcul d'intégrales moléculaires multicentriques.

En pratique les orbitales atomiques de Slater sont approchées par une combinaison de plusieurs orbitales atomiques de type gaussienne. La plus simple est la base STO-nG encore appelée base minimale. Ceci signifie que les orbitales de type Slater sont représentées par n gaussiennes primitives. Dans la base minimale STO-3G, on utilise 3 gaussiennes pour approcher chacune des orbitales de type Slater. Cette base donne une assez bonne description de la densité électronique aux distances éloignées du noyau ($r \rightarrow \infty$), la description du comportement de la fonction d'onde exacte au voisinage du noyau ($r \rightarrow 0$), est assez mauvaise. Pour cette raison, plusieurs bases gaussiennes étendues ont été élaborées.

Il existe de nombreuses bases de Gaussiennes possibles. Les plus populaires et les plus utilisées sont celles proposées par Pople et al [126]. Ces bases sont caractérisées par les symboles suivants :

- ❖ $n - ijG$ pour les bases *DZ* (double zêta), celles-ci sont obtenues en doublant le nombre de fonction de base.
- ❖ $n - ijkG$ pour les bases *TZ* (triple zêta), obtenues en triplant le nombre de fonction de base.

Où n représente le nombre de primitives ou de gaussiennes utilisées pour représenter les orbitales de cœur (internes). i , j et k représentent le nombre de gaussiennes pour les orbitales de valence (externes). De la même façon, il existe les bases simples et quadruples zêta. Dans cette thèse, les bases utilisées sont les suivantes : 6-31G, 6-31+G(d , p), 6-311G, 6-311G(d , p) et 6-311++G(d , p).

✓ 6-31G

La base 6-31G est constituée de deux familles de fonctions, une fonction de base approchée par 6 gaussiennes pour décrire les électrons de cœur et deux fonctions de base approchées respectivement par trois gaussiennes « internes » et une gaussienne « externe » pour décrire les électrons de valence.

✓ 6-311G

Pour la base 6-311G, qui est encore plus étendue, chaque OA de cœur est constituée de 6 gaussiennes et les orbitales de valences sont représentées par 5 gaussiennes réparties en 3

groupes : le premier groupe est constitué de trois gaussiennes internes et les deux autres d'une seule gaussienne externe.

✓ Fonctions de polarisation et de diffusion

Pour une description plus précise de la liaison entre atomes, on peut rajouter les fonctions de polarisation car, la présence d'autres atomes déforme l'environnement des électrons et supprime sa symétrie sphérique. L'ajout d'une fonction de polarisation unique (indiquée par * dans l'ancienne dénomination et par *d* ou *f* dans la désignation plus récente) à 6-311G par exemple (c'est-à-dire 6-311G* ou 6-311G (d)) donnera une fonction *d* pour les atomes de première et deuxième rangées et une fonction *f* pour les atomes de première rangée de transition, car les fonctions *d* sont déjà présentes pour les électrons de valence dans ce dernier cas. L'ajout d'un deuxième astérisque (**) signale une polarisation supplémentaire de type *p* pour l'hydrogène (6-311G** ou 6-311G(d,p)). Les fonctions de polarisation ajoutent de la flexibilité dans l'ensemble de base, permettant ainsi aux orbitales moléculaires d'être plus asymétriques par rapport au noyau.

Les bases de *Pople et al.* peuvent également être modifiées en laissant l'électron se déplacer loin du noyau, créant ainsi les orbitales diffuses. Cette modification est recommandée pour les anions ou les composés riches en électrons. Ainsi, l'ajout d'une fonction de diffusion (+) à la base de *Pople*, rajoute les fonctions de diffusions *s* et *p* aux atomes autres que l'hydrogène et l'ajout de (++), rajoute les fonctions *p* aux atomes d'hydrogène. Il est également possible de combiner les fonctions de polarisation et de diffusion pour une meilleure description du système ; on aura alors dans ce cas pour ne citer que ceux utilisés dans cette thèse (6-31+G (d,p) et 6-311++G(d,p)).

2.2.4.5. Erreur de superposition des bases

Les calculs d'énergies d'interaction, de réaction et de liaison sont susceptibles de produire des erreurs de superposition des bases (en anglais basis set superposition errors, abrégé BSSE) si elles sont effectuées à partir des bases finies. Lorsque les atomes des molécules ou des fragments moléculaires en interaction se rapprochent, les fonctions de base servant à les décrire se superposent. Chaque monomère « emprunte » les fonctions des fragments voisins, accroissant de manière effective son ensemble de bases et améliorant le calcul des propriétés comme l'énergie de réaction. Si l'énergie totale est minimisée comme une fonction de la géométrie du système, les énergies à courtes distances déduites des bases obtenues par mélanges doivent être comparées aux énergies à longues distances obtenues à partir des bases originales non mélangées, et cette différence induite introduit une erreur [25]. L'énergie de réaction

corrigée peut être calculée comme la différence entre les énergies corrigées des produits et des réactifs comme suit :

$$E_r^{corrigé} = E_{tot,produits}^{corrigé} - E_{tot,réactifs}^{corrigé} \quad (2.46)$$

Par conséquent, une estimation de l'erreur de superposition des bases (δ_r^{BSSE}) lors du calcul des énergies de réaction et de liaison peut être trouvée suivant l'équation (2.47) :

$$|\delta_r^{BSSE}| \approx |\delta_{produits}^{BSSE} - \delta_{réactifs}^{BSSE}| \quad (2.47)$$

où $\delta_{réactifs}^{BSSE}$ est la correction de superposition des bases des réactifs, et $\delta_{produits}^{BSSE}$ est la correction de superposition des bases des produits.

L'approche par rééquilibrage est une méthode permettant de limiter les erreurs résultant de l'étude d'une réaction intermoléculaire à l'aide d'un ensemble de bases incomplètes. Dans l'approche par rééquilibrage (en anglais counterpoise method) [126], l'erreur de superposition de bases est calculée en effectuant à nouveau tous les calculs en utilisant les bases mélangées. Les bases mélangées sont réalisées en introduisant des « orbitales fantômes » ; ce sont des fonctions de base qui n'ont ni électrons ni protons. Les calculs ont été effectués à l'aide de la méthode par rééquilibrage de Boys et Bernadi [127] implémentée dans le programme Gaussian avec la fonctionnelle B3LYP et l'ensemble de bases 6-31G(d).

2.2.4.6. Le cycle d'auto-cohérence générale de la DFT

Ce cycle est basé sur un schéma décrivant le processus itératif pour la résolution des équations mono-électroniques du modèle de Kohn et Sham. Ce cycle se présente comme suit : tout d'abord une densité électronique initiale n_0 correspondant à celle de la structure de la molécule dont l'énergie totale est à déterminer, est considérée. L'énergie potentielle correspondante est générée, puis est sommée avec le terme d'échange-corrélation pour donner un potentiel effectif. Ce potentiel et la densité électronique sont alors utilisés pour la résolution des équations de Kohn-Sham permettant d'accéder à l'énergie et à la fonction d'onde du système considéré.

Une nouvelle densité électronique est générée à partir de cette nouvelle fonction d'onde, puis elle remplace la densité électronique initiale jusqu'à l'obtention d'une densité autocohérente et ainsi de suite. Plus on s'approche de la solution, plus l'énergie diminue, l'énergie « exacte » du système étant par définition la plus basse. La différence d'énergie entre deux cycles itératifs ($i+1$) et i constitue le critère de convergence ΔE , c'est-à-dire l'écart énergétique maximal autorisé entre deux itérations.

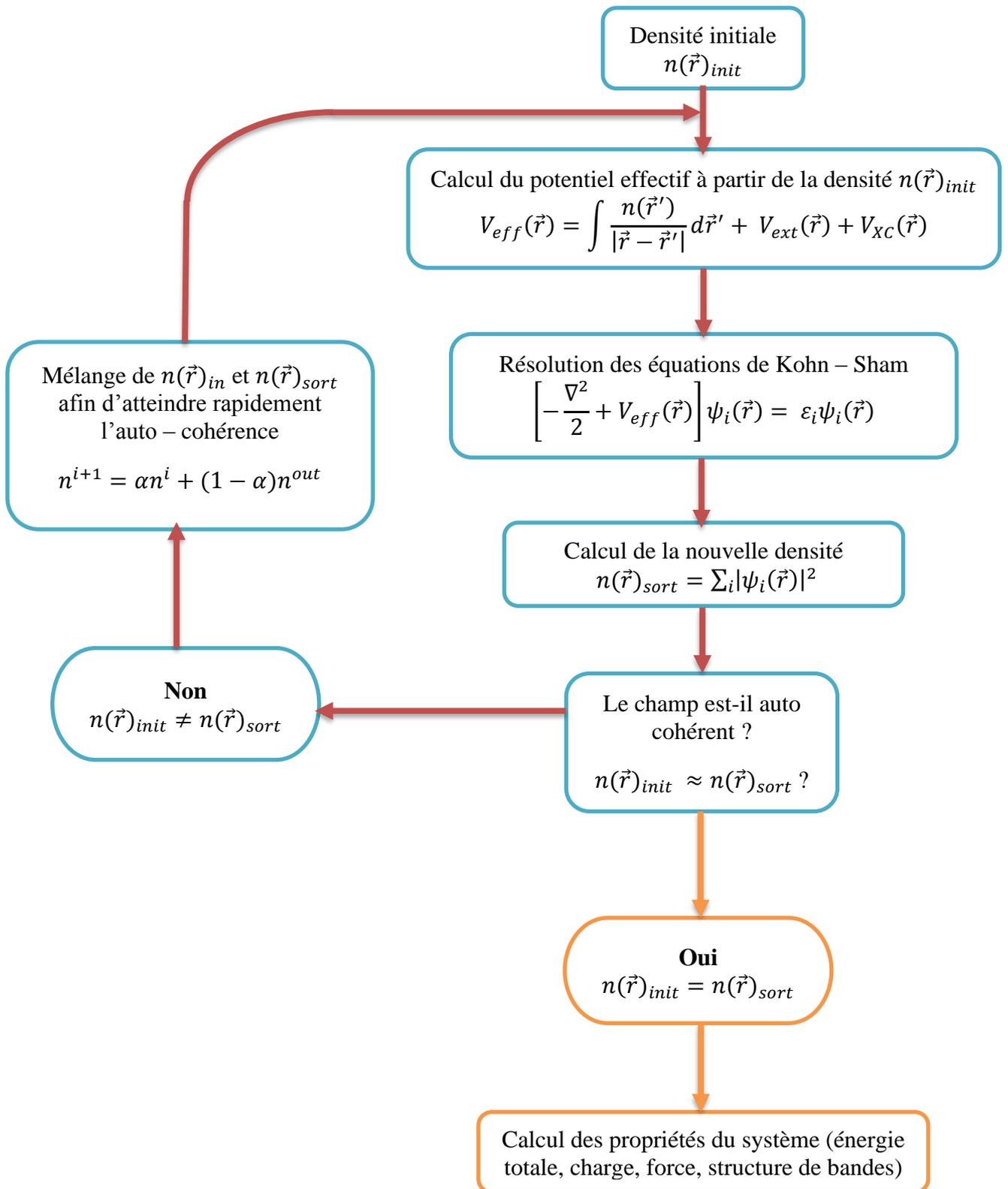


Figure 2.2: Schéma général du Cycle d'auto-cohérence de la DFT [24].

Une fois celui-ci atteint, l'énergie obtenue est considérée comme étant l'énergie de Kohn-Sham utilisée par la suite pour calculer l'énergie totale du système à l'état fondamental.

2.2.4.7. Optimisation géométrique des structures moléculaires

L'optimisation géométrique est réalisée en localisant à la fois les minima et les états de transition sur la surface d'énergie potentielle. La géométrie peut être optimisée en coordonnées cartésiennes qui sont générées automatiquement à partir des coordonnées cartésiennes d'entrée

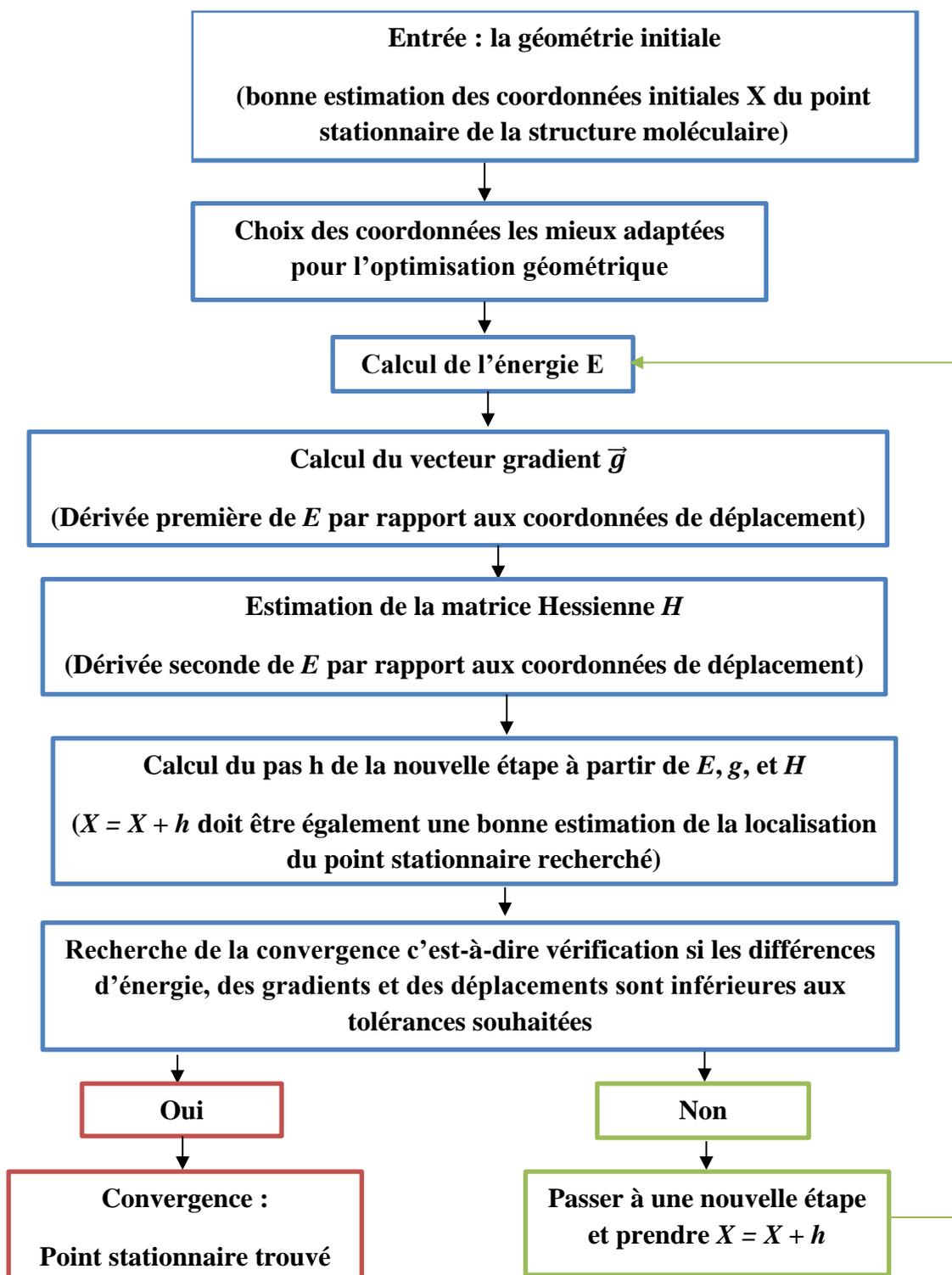


Figure 2.3 : Schéma d'optimisation géométrique par le programme Gaussian [25].

ou input. Elle maintient également fixes les contraintes sur les longueurs de liaison, les angles de valence et les angles dièdres en coordonnées cartésiennes internes (là où c'est approprié). Le processus est itératif, avec des calculs répétés d'énergies, de gradients et des estimations de la matrice hessienne dans chaque cycle d'optimisation jusqu'à la convergence (voir le schéma de la figure 2.3). Tout l'art de l'optimisation de la géométrie réside dans le calcul du pas h d'une nouvelle itération afin de converger en quelques cycles autant que possible.

2.3. Méthodes de solvation

Les méthodes de solvation ont pour but de permettre la simulation de matériaux immergés dans une solution. Celles-ci se scindent en deux types soient les méthodes implicites et explicites. Les méthodes explicites impliquent le traitement des molécules du solvant de manière explicite sans interaction du soluté et du solvant. Ce type de méthodes est relativement lourd numériquement, puisqu'il doit être réalisé par des méthodes de calcul Monte Carlo ou de mécanique moléculaire [128]. Les méthodes de solvation implicites se distinguent de celles explicites par la substitution du solvant par un milieu de constante diélectrique uniforme.

L'idée générale de ces méthodes de solvation est d'ajouter à l'hamiltonien de base des termes correspondant à l'interaction entre la molécule et le solvant l'entourant. Les différentes interactions ajoutées introduisent d'autres termes dans la formulation de l'énergie libre de Gibbs obtenue. La configuration de départ du système est représentée par un milieu diélectrique homogène continu qui constitue le solvant et qui est perturbé par l'ajout de la molécule placée dans une cavité [129]. Plusieurs interactions sont reliées à ce processus entre autres, l'énergie libre de Gibbs pour la création de la cavité dans le milieu homogène (ΔG_{cav}), l'ajout du noyau et des électrons de cœur du soluté, etc. [130]. Par conséquent, en prenant en compte les différentes contributions, l'énergie libre de Gibbs totale pour la molécule dans le solvant peut s'écrire de la manière suivante [131] :

$$\Delta G_{solvation} = \Delta G_{elec} + \Delta G_{noyau} + \Delta G_{polarisation} + \Delta G_{disp.} + \Delta G_{cav.} \quad (2.48)$$

où les composantes électronique, nucléaire et de polarisation, soit ΔG_{elec} , ΔG_{noyau} et $\Delta G_{polarisation}$ constituent la partie électrostatique de l'énergie libre de Gibbs, tandis que les contributions de dispersion, de cavitation et de modification de structure constituent la part non

électrostatique de l'énergie libre, soient les termes $\Delta G_{disp.}$ et $\Delta G_{cav.}$. En particulier, le terme de dispersion correspond à l'interaction de Van der Waals entre le solvant et le soluté [131].

Le traitement de la partie électrostatique s'amorce avec la nécessité de trouver le potentiel effectif qui est appliqué sur la molécule. En effet, l'introduction d'une molécule dans un milieu de constante diélectrique uniforme amène une redistribution des molécules du solvant, donc une modification de la polarisation du milieu et une modification du potentiel s'appliquant sur la molécule du soluté. A partir du potentiel effectif, $\phi(\vec{r})$, il est aisé d'obtenir l'énergie libre de Gibbs l'intégration sur l'espace de ce dernier avec la distribution de charge du soluté $\rho(\vec{r})$ [131,132], soit :

$$G = \int \rho(\vec{r})\phi(\vec{r})d\vec{r} \quad (2.49)$$

Pour déterminer ce potentiel électrostatique effectif, il est possible de définir quatre équations devant être respectées par celui-ci : l'équation de Poisson pour une distribution de charge quelconque pour représenter la partie du potentiel dans la cavité, l'équation de Poisson-Boltzman pour le potentiel hors de la cavité, ainsi que les contraintes de continuité du potentiel et de la dérivée à la surface de la cavité créée pour l'insertion du composé [130]. La méthode IEF-PCM (Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model) utilise des opérateurs intégraux pour réduire ce système d'équations à un système reposant sur une surface de charge apparente. Celle-ci jumelée à une méthode auto-consistante permet de trouver l'énergie libre de la molécule. La méthode IEF-PCM constitue la méthode la plus couramment utilisée dans les logiciels de simulation [132]. Dans le but d'alléger nos travaux, elle sera désignée sous l'abréviation PCM. Un problème important des méthodes reposant seulement sur la densité de charge pour représenter le soluté est la définition de la cavité utilisée pour le calcul, ainsi que le confinement de la totalité de la charge de la molécule à l'intérieur de cette cavité [132].

Pour calculer la partie non électrostatique de l'énergie libre de Gibbs, plusieurs modèles font usage de la méthode de la surface accessible au solvant près de la molécule. Cette approche considère que la contribution non électrostatique de l'énergie libre de Gibbs est proportionnelle à l'aire de la surface pour un atome ou un groupe d'atomes et qu'elle dépend de la tension de surface. Toutefois, ces modèles négligeant toute autre contribution à la partie non électrostatique, certaines études suggèrent que la dépendance en aire de surface ne suffit pas à décrire le système [132].

Les différentes méthodes de solvation étudiées dans nos travaux sont les méthodes IEF-PCM et solvation model density (SMD). Les différences entre ces deux méthodes se situent dans leur formulation du terme non électrostatique et dans leur définition de la cavité. En effet, la méthode SMD utilise la partie électrostatique de la méthode IEF-PCM avec une cavité définie avec des rayons de Coulomb optimisés [132]. De plus, cette méthode de solvation se base sur des paramètres de tension de surface et de paramètres accessibles expérimentalement pour le calcul de l'énergie libre non-électrostatique à partir de fonctions prédéfinies. La méthode SMD se veut plus universelle que la méthode IEF-PCM par la construction plus systématique de la cavité utilisée, ainsi que par l'utilisation de fonctions prédéfinies plus que des termes empiriques définis seulement pour des solvants précis déjà implémentés [131]. En particulier, pour la méthode IEF-PCM, il n'est nécessaire que de spécifier la constante diélectrique et la constante diélectrique infinie du solvant, tandis qu'on doit ajouter les paramètres de basicité et d'acidité du lien hydrogène et de tension de surface pour la méthode SMD.

2.4. Méthodologie de détermination des propriétés non linéaires

L'interaction de la matière avec un champ électrique ξ est liée à la force de Lorentz : les charges positives qui constituent la matière (noyaux) se déplacent sous l'action de cette force dans le sens du champ électrique alors que les charges négatives (électrons) se déplacent en sens inverse. L'action du champ consiste ainsi à écarter symétriquement de leur position d'équilibre, les charges de signe opposé. Le champ électrique induit donc des dipôles électriques et polarise la matière. La relation liant la polarisation au champ électrique s'écrit [133,134] :

$$\vec{P}_i(\vec{r}, t) = \chi_{ij}^{<1>} \vec{\xi}_j(\vec{r}, t) \quad (2.50)$$

Où $\chi_{ij}^{<1>}$ désigne la susceptibilité électrique linéaire du milieu, souvent notée χ . Cette linéarité, existant entre la polarisation du milieu et le champ électrique appliqué, n'est valable que dans le cas des excitations par des champs dont l'intensité est inférieure à ($\xi_{atomique} = 3.10^{10} V/m$). Dans la théorie de Langevin, la susceptibilité électrique d'un matériau, est donnée par la formule de Langevin- Debye [135].

$$\chi = N\alpha + N^2 \frac{\mu^2}{3KT} \quad (2.51)$$

Où N est le nombre de molécules par unité de volume, μ le moment dipolaire permanent de la molécule, k et T respectivement la constante de Boltzmann et la température absolue.

Le second terme de l'équation (2.51), dû à l'orientation des axes de polarité (axes des moments permanents) de chaque molécule suivant la direction du champ électrique appliqué, s'annule dans le cas des molécules apolaires ou quand la température devient infinie. Lorsque T décroît, ce terme est responsable de l'augmentation de la susceptibilité, cette dernière tendant vers une valeur de saturation [136].

Le premier terme de l'équation (2.51), indépendant de la température, apparaît aussi bien dans le cas des molécules apolaires que dans celui des molécules polaires ; il décrit la polarisation induite due à la déformation de la distribution électronique de la molécule soumise à un champ électrique externe. La constante, définie par l'aptitude de cette même distribution électronique à se déformer sous l'influence du champ électrique appliqué, est la polarisabilité linéaire ; elle caractérise l'apparition dans la molécule, de moments dipolaires induits, tels que :

$$\mu_i(\xi) - \mu_i^0 = \sum_j \alpha_{ij} \xi_j \quad (2.52)$$

Où ξ_j représente une composante suivant x , y ou z du champ électrique appliqué ξ . $\mu_i(\xi)$ et μ_i^0 (avec $i = x, y$ ou z) sont respectivement les composantes des moments dipolaires totaux et permanent des systèmes perturbé et non perturbé, et α_{ij} sont les éléments du tenseur de polarisabilité α .

Le moment dipolaire électrique d'un système avec une répartition spatiale de charge $\rho(\vec{r})$ est donné par :

$$\vec{\mu} = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \vec{r} \rho(\vec{r}) dv \quad (2.53)$$

On distingue le moment dipolaire permanent de la molécule et les termes induits par le champ électrique.

L'unité SI de dipôle électrique est le C.m. L'unité couramment utilisée en physique et en chimie est le Debye qui est mieux adapté aux ordres de grandeur rencontrés dans les atomes et les molécules. Dans l'ensemble esu (electrostatic units) du système d'unité CGS, les unités de charge électrique et de distance sont respectivement le Franklin et le centimètre. Dans ce

système d'unités, la charge de l'électron est de l'ordre de 10^{-10} et une distance atomique est de l'ordre de 10^{-8} . Le Debye est défini par :

$$1D = 10^{-18}esu \quad (2.54)$$

Soit le système SI

$$1D = 10^{-18} \times \frac{1}{10c} C \times 10^{-2} m = \frac{10^{-21}}{c} C \cdot m \quad (2.55)$$

En présence d'un champ électrique externe ξ , la redistribution spatiale du nuage électronique induit un dipôle qui se superpose au dipôle permanent. On a alors :

$$\mu_i(\xi) = \mu_0 + \sum_j \alpha_{ij} \xi_j + \frac{1}{2} \sum_{j,k} \beta_{ijk} \xi_j \xi_k + \frac{1}{6} \sum_{i,j,k} \gamma_{ijk} \xi_i \xi_j \xi_k + \dots \quad (2.56)$$

Où le tenseur de polarisabilité α_{ij} caractérise le premier ordre du dipôle induit. β_{ijk} et γ_{ijk} sont l'hyperpolarisabilité du premier ordre et du deuxième ordre. Dans le cas général d'une particule pour laquelle la redistribution de charge dans un champ électrique n'est pas uniforme, α_{ij} n'est pas une grandeur scalaire mais une matrice 3x3 diagonalisable. Les tenseurs α et β sont définis [137] par les dérivations premières et deuxièmes du moment dipolaire induit par rapport au champ ξ :

$$\alpha = \left(\frac{\partial \mu_i}{\partial \xi} \right)_0 \text{ et } \beta = \left(\frac{\partial^2 \mu_i}{\partial \xi^2} \right)_0 \quad (2.57)$$

La valeur moyenne de la polarisabilité statique α_0 et de l'hyperpolarisabilité statique de premier ordre β_0 sont calculées à partir des composantes calculées avec le programme Gaussian par les formules suivantes [138,139] :

$$\alpha_0 = \frac{1}{3} Tr(\alpha) = \frac{1}{3} \sum_i \alpha_{ij} = \frac{1}{3} (\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (2.58)$$

$$\beta_0 = [(\beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz})^2 + (\beta_{yyy} + \beta_{yxx} + \beta_{yzz})^2 + (\beta_{zzz} + \beta_{zxx} + \beta_{zyy})^2]^{1/2} \quad (2.59)$$

2.5. Méthodologie de détermination des propriétés électroniques

Les méthodes de calcul, décrites précédemment, permettent la détermination de la structure électronique d'un système moléculaire donné. Cependant, l'examen théorique d'un tel système ne se limite pas uniquement à l'obtention de son énergie totale et de sa fonction d'onde. En

effet, l'étude d'une molécule ou d'un système moléculaire nécessite, la plupart du temps, la détermination d'un certain nombre de propriétés électroniques. A partir de la fonction d'onde, il est, en principe, possible de calculer toutes les propriétés d'un système [140].

2.5.1. Gap électronique

Les propriétés électroniques pouvant être évaluées à partir de la fonction d'onde moléculaire sont décrites à partir de sommes d'opérateurs monoélectroniques dont la forme générale est :

$$O_1 = \sum_{i=1}^N h(i) \quad (2.60)$$

Où $h(i)$ n'est pas obligatoirement l'hamiltonien défini dans l'équation (2.1). Il correspond à un opérateur dépendant uniquement des coordonnées d'un électron. Les valeurs moyennes attendues de tels opérateurs ont toujours la forme suivante :

$$\langle O_1 \rangle = \langle \Psi_0 | O_1 | \Psi_0 \rangle = \sum_a^{N/2} \langle \Psi_a | h | \Psi_a \rangle = \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} \langle V | h | \mu \rangle \quad (2.61)$$

Dans un atome isolé, l'énergie des électrons ne peut posséder que des valeurs discrètes et bien définies, par contraste au continuum d'énergie dans le cas d'un électron parfaitement libre (non lié à un atome). Dans un solide, la situation est intermédiaire : l'énergie d'un électron peut avoir n'importe quelle valeur à l'intérieur de certains intervalles. Cette propriété conduit à dire que le solide possède des bandes d'énergie permises séparées par des bandes interdites. Cette représentation en bandes d'énergie est une représentation simplifiée et partielle de la densité d'états électroniques. Les électrons se répartissent dans les niveaux d'énergie autorisés ; cette répartition dépend de la température et obéit à la statistique de Fermi-Dirac [141]. Deux bandes d'énergie permises jouent un rôle particulier. La dernière bande complètement remplie est appelée « bande de valence ». La bande d'énergie permise qui la suit est appelée « bande de conduction ». Elle peut être vide ou partiellement remplie. Les bandes de valence et de conduction jouent des rôles équivalents à ceux des orbitales moléculaires HOMO (highest occupied molecular orbital) et LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) dans la théorie des orbitales moléculaires frontières développée by Kenichi Fukui [142,143]. L'orbitale HOMO correspond à la plus haute orbitale moléculaire occupée, tandis que l'orbitale LUMO correspond à la plus basse orbitale moléculaire inoccupée. La différence entre l'énergie de

l'orbitale LUMO (E_L) et l'énergie de l'orbitale HOMO (E_H) correspond au gap d'énergie HOMO-LUMO et représente généralement l'excitation électronique de plus basse énergie dans une molécule.

$$E_{gap} = E_L - E_H \quad (2.62)$$

2.5.2. Moment dipolaire

Dans le cas du moment dipolaire d'une collection de charges q_i décrites par leur vecteur position \vec{r}_i , la définition classique est :

$$\vec{\mu} = \sum_i q_i \vec{r}_i \quad (2.63)$$

La définition correspondant à un calcul de mécanique quantique d'une molécule est de la forme :

$$\vec{\mu} = \langle \Psi_0 | -\sum_{i=1}^{N/2} \vec{r}_i | \Psi_0 \rangle + \sum_A Z_A \vec{R}_A \quad (2.64)$$

Où le premier terme est la contribution (quantique) des électrons de charge -1, alors que le deuxième terme correspond à la contribution (classique) des noyaux de charge Z_A . L'opérateur dipôle électronique étant défini par $\vec{r} = -\sum_{i=1}^N \vec{r}_i$, en utilisant l'équation (2.61), on obtient l'expression du moment dipolaire :

$$\vec{\mu} = -\sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} \langle V | \vec{r} | \mu \rangle + \sum_A Z_A \vec{R}_A \quad (2.65)$$

2.6. Méthodologie de détermination des descripteurs moléculaires quantiques de réactivité

En DFT, l'énergie d'un système comportant N électrons soumis à un champ externe $v(r)$ dû aux noyaux qui garde les électrons dans une région de l'espace peut s'écrire comme une fonction de N et une fonctionnelle de $v(r)$:

$$E = E [N, v(r)] \quad (2.66)$$

La théorie de réactivité chimique basée sur la DFT prend en compte la réponse des systèmes isolés face aux changements du nombre d'électrons et du potentiel externe qui se

produit quand ils réagissent avec d'autres systèmes chimiques [144]. La figure 2.4 montre un schéma avec les définitions des réponses du système face aux changements de N et $v(r)$. On note que, étant donnée l'énergie qui est une fonction d'une quantité globale, le nombre d'électrons n , et une fonctionnelle d'une quantité locale, le potentiel externe $v(r)$, les réponses d'un système face aux changements de N et/ou $v(r)$ sont différentes. D'un côté, on obtient des propriétés globales qui permettent d'expliquer la réactivité du système et, de l'autre côté, on obtient des propriétés locales qui expliquent le concept de sélectivité. Il y a aussi des propriétés non locales qui apparaissent à partir des dérivées croisées du deuxième ordre, par exemple $\chi(r, r')$ est une propriété non locale qui mesure la réponse du système au point r' quand il est perturbé au point r [145].

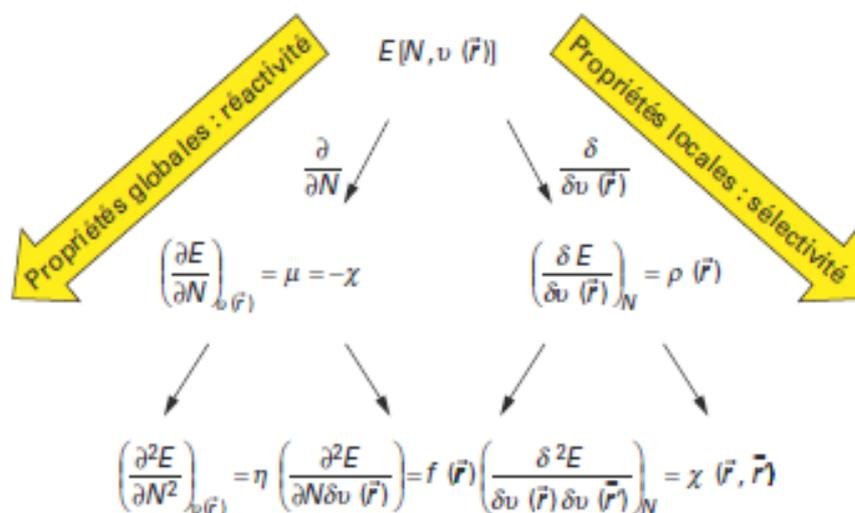


Figure 2.4 : Schéma général des définitions mathématiques des descripteurs de réactivité chimique.

2.6.1. Potentiel chimique et électronégativité

Au premier ordre de perturbation, on définit le **potentiel chimique** μ comme la dérivée de l'énergie par rapport à N :

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} = -\chi \quad (2.67)$$

Il est important de rappeler que μ apparaît, dans la théorie de la fonctionnelle de densité, comme un paramètre, un multiplicateur de Lagrange qui permet de minimiser l'énergie sous la condition que le nombre total d'électrons du système soit fixe :

$$N = \int \rho(r) dr \quad (2.68)$$

Où $\rho(r)$ est la densité électronique.

L'équation (2.66) montre que le lien entre la théorie quantique de la réactivité et la chimie classique est l'identification du potentiel chimique avec l'électronégativité χ . Donc, le potentiel chimique est une mesure de la tendance d'échappement des électrons par rapport à l'équilibre. Du point de vue de la réactivité en chimie, le potentiel chimique contrôle le transfert d'électrons entre systèmes ayant différentes valeurs de μ ; dans ce contexte le flux électronique ira depuis le système qui a le plus grand potentiel chimique à celui qui présente un potentiel chimique plus petit. Selon le principe de l'égalisation de l'électronégativité, le flux ne s'arrête que lorsque μ devient constant dans l'espace complet des systèmes en interaction [146,147].

L'application des différences finies à la relation (2.66) conduit à la relation proposée par Mulliken [148].

$$\chi = -\left(\frac{PI+AE}{2}\right) \quad (2.69)$$

Où PI et AE sont respectivement l'énergie de « première ionisation » et « l'affinité électronique ». Cette relation est l'une des nombreuses relations proposées pour exprimer l'électronégativité [149]. Ces caractéristiques physiques semblent directement liées aux énergies des électrons des orbitales frontières [150]. C'est ainsi qu'en théorie des orbitales moléculaires, ses caractéristiques peuvent se mesurer en calculant l'écart énergétique entre l'orbitale la plus haute occupée (HOMO) et l'orbitale la plus basse vacante (LUMO). Donc ceci se traduirait par :

$$PI = -E_{HOMO} \text{ et } AE = -E_{LUMO} \quad (2.70)$$

2.6.2. Dureté et Mollesse

Une autre quantité importante en réactivité chimique est la **dureté chimique** η , elle est définie comme la dérivée seconde de l'énergie par rapport au nombre d'électrons :

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N}\right)_{v(r)} \quad (2.71)$$

L'application de l'approximation des différences finies à l'équation (2.70) conduit à une expression approximative de la dureté :

$$\eta = \left(\frac{PI - AE}{2} \right) \quad (2.72)$$

L'inverse de la dureté chimique s'appelle la **mollesse chimique** S , elle est aussi une propriété globale d'intérêt en chimie :

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (2.73)$$

L'importance de la dureté et de la mollesse en réactivité chimique est mieux appréciée dans le contexte du principe de dureté maximale (PDM) et dans celui des acides et bases durs et molles (HSAB pour Hard and Soft Acids and Bases). Le PDM dit que, lorsque le potentiel externe est constant, les systèmes chimiques ayant une dureté maximale sont les systèmes plus stables. Dans le contexte du PDM, on peut s'attendre à ce que des molécules peu réactives soient considérées comme « dures » tandis que des molécules réactives seront plutôt « molles » [151]. D'autre part, le principe HSAB indique que les acides durs réagissent plus efficacement avec des bases dures tandis que les acides mous réagissent plus efficacement avec des bases molles [152].

2.6.3. Indice d'électrophilie

Une troisième propriété importante en réactivité chimique, et plus spécifique que les propriétés vues précédemment, est l'**électrophilie** ω . C'est une propriété globale du système qui mesure la réactivité d'un électrophile (espèce chimique qui attire des électrons) qui participe dans une réaction chimique en formant des liaisons avec un nucléophile (espèce chimique qui donne des électrons). Spécifiquement, l'électrophilie est définie comme l'énergie de stabilisation du système quand il reçoit des électrons du milieu. Analytiquement ω peut s'écrire en termes de potentiel chimique et de dureté [152] :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (2.74)$$

La formulation assez récente de l'équation (2.73) pour décrire l'électrophilie d'une molécule a donné une impulsion considérable à la recherche des échelles d'électrophilie et de nucléophilie. La comparaison entre deux pouvoirs électrophiles de deux molécules différentes

n'a de sens que si les deux molécules sont effectivement des électrophiles. En effet, si le potentiel chimique est positif, ce qui est fréquent pour les anions, la charge acquise est négative, c'est-à-dire que ces substances ont tendance à se larguer leurs électrons surnuméraires. Il serait donc logique pour généraliser ce concept, d'utiliser la charge acquise à la place de la stabilisation énergétique. Par exemple, l'application du concept d'électrophilie a permis la rationalisation des réactions de cycloadditions ouvrant de nouvelles perspectives comme dans le cas de cette thèse [153-155].

2.6.4. Transfert de charges entre deux molécules

La possibilité de calculer le transfert de charges entre deux atomes ou deux fragments moléculaires est importante car elle ouvre une voie pour déterminer les charges partielles des atomes à l'intérieur d'une molécule sans utiliser l'analyse de population. Ainsi sous l'effet de l'échange d'électrons, les électronégativités des différents fragments s'égalisent. On peut donc déterminer, à partir de ce principe, le transfert de charges entre les deux fragments, en négligeant la variation du potentiel externe [156]. On obtient ainsi l'équation suivante pour deux atomes ou groupements d'atomes A et B qui se lient pour former la molécule AB :

$$\Delta N = \frac{(\mu_B - \mu_A)}{2(\eta_A + \eta_B)} \quad (2.75)$$

Comme le potentiel chimique est homogène à un potentiel électrostatique, et que la dureté représente la résistance au transfert de charge, l'équation (2.74) peut être interprétée comme l'équivalent moléculaire de la loi d'Ohm. De plus cette équation confirme l'idée intuitive que le moment dipolaire est proportionnel à la différence d'électronégativité [157, 158]. Il est donc possible à partir du principe d'égalisation des électronégativités de déterminer la répartition des charges partielles à l'intérieur d'une molécule [159], ou bien, d'estimer les propriétés électroniques globales et les énergies de liaison [160].

2.7. Présentation du code de simulation Gaussian 09W et GaussView 05

2.7.1. Gaussian 09W

D'actualité dans le monde scientifique, le programme GAUSSIAN a permis de faire entrer la chimie quantique dans les laboratoires de chimie, de biochimie, de biotechnologie, de physique et de pharmacologie. De son histoire, ce logiciel est basé sur le travail de John Pople

qui consistait à développer des simplifications dans l'équation de Schrödinger dans le but de la rendre aisément applicable à l'étude des molécules aussi bien simples que complexes.

De part ces simplifications, John Pople a développé en 1970 un programme informatique nommé GAUSSIAN permettant de calculer la conformation moléculaire des molécules avec les longueurs des liaisons chimiques ainsi que les angles de liaison entre les atomes. Ce programme a été ensuite amélioré progressivement.

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

- 1 - Construction, visualisation et manipulation des molécules.
- 2 - Calculs
- 3 - Sauvegarde des structures et gestion des fichiers
- 4 - Etude des propriétés moléculaires.

De nombreux chimistes, ingénieurs chimistes, biochimistes ou physiciens, et bien d'autres ont opté pour **GAUSSIAN 09** l'une des versions disponibles de ce programme mondialement reconnu pour ses capacités de premier plan pour la modélisation électronique de structure chimique. Disponible pour la majorité des systèmes d'exploitation (Windows, Macintosh, Linux...), GAUSSIAN 09 vous permet de repousser les limites... sans autres frontières que vos ressources informatiques. Basé sur les lois premières de la mécanique quantique, GAUSSIAN, généralement considéré comme le meilleur logiciel de chimie numérique, permet de pronostiquer des énergies, structures moléculaires et fréquences de vibration de systèmes moléculaires complexes, et d'anticiper leurs autres propriétés chimiques. Molécules et réactions sont étudiées dans une gamme étendue de conditions non seulement pour des espèces stables, ou des composés complexes mais également pour des composés impossibles à observer expérimentalement, comme des intermédiaires éphémères ou des états de transition. Par ailleurs, **GAUSSIAN** vous permet de :

- Prédire l'énergie ceci par utilisation des méthodes de mécanique moléculaire, sémi – empirique, Hartree – Fock, post Hartree – Fock et DFT ;
- Faire l'optimisation de la géométrie à travers un calcul SCF (self consistent field) ;
- Faire l'analyse vibrationnelle qui permet la détermination des paramètres tels que : l'intensité infra rouge, l'activité Raman, le moment dipolaire, les composantes de la polarisabilité et de l'hyper polarisabilité et le calcul des propriétés thermochimiques (capacité calorifique à volume constant, l'énergie thermique, l'entropie, la masse réduite, les constantes de force, la masse moléculaire, la correction d'énergie thermique) ceci à des températures et pressions spécifiées.

- Déterminer Les propriétés moléculaires parmi lesquelles : la résonance magnétique nucléaire (RMN), la distribution de charge électronique, les énergies HOMO et LUMO, l'énergie du gap, l'affinité électronique, le potentiel d'ionisation, le potentiel électrostatique et la densité électronique.
- De faire l'étude des systèmes moléculaires dans des solvants en utilisant les méthodes d'Onsager, SCRF et PCMs.

2.7.2. GaussView 05

La visualisation tridimensionnelle des molécules sur un écran d'ordinateur ou infographie moléculaire permet de représenter l'image dans l'espace d'un modèle moléculaire. Pour cela, chaque atome constituant la molécule est identifié par ses coordonnées spatiales. Ces dernières sont obtenues par cristallographie, RMN, modélisation moléculaire. La modélisation moléculaire constitue aujourd'hui un outil pédagogique utilisé dès l'enseignement secondaire. Elle permet d'obtenir différents modes de représentation des molécules et d'identifier certaines de leurs caractéristiques. Il est possible d'élaborer des images fixes, des animations vidéo, des scripts avec menus intégrés, etc.

Depuis maintenant près de deux siècles, les chimistes à la suite des cristallographes (dans ce domaine R.J. Haüy fut un précurseur) ont rivalisé d'imagination afin de représenter molécules et cristaux pour les besoins de l'enseignement et de la recherche. Pour juger de l'importance que les chimistes ont toujours accordé à la modélisation rappelons que c'est en partie grâce à des modèles construits avec du fil de fer, que J. Watson et F. Crick ont eu l'intuition de la structure en double hélice de l'ADN.

Les progrès accomplis en informatique depuis une vingtaine d'années permettent à tout chimiste de visualiser des molécules en s'aidant d'un micro-ordinateur grâce à des programmes dont certains appartiennent au domaine public ou sont libres d'utilisation. Loin de se limiter à une simple représentation statique, ces programmes permettent de déplacer la molécule en trois dimensions et d'afficher les principaux paramètres moléculaires : distances interatomiques, angles entre les liaisons, rayons de Van der Waals etc.

GaussView 5 [161] est l'interface graphique la plus avancée et puissante disponible pour Gaussian. Avec GaussView 5, vous pouvez importer ou construire les structures moléculaires qui vous intéressent, mettre en place, lancer, surveiller et contrôler les calculs de Gauss, et récupérer et afficher les résultats, le tout sans jamais quitter l'application. GaussView 5

comprend de nombreuses nouvelles fonctionnalités conçues pour rendre le travail avec les grands systèmes d'intérêt chimique pratiques et simples. Il fournit également un soutien complet pour toutes les nouvelles méthodes et fonctions de modélisation de Gaussian 09.

Les densités d'états des structures moléculaires étudiées sont tracées avec les données des orbitales moléculaires obtenues à l'aide du programme GaussSum 2.2 [162].

Conclusion

Tout au long de ce chapitre, nous avons présenté les méthodes de modélisation moléculaire ; particulièrement la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) que nous avons utilisé dans les simulations de cette thèse. Ensuite, nous avons présenté les méthodes de solvation et la méthodologie de détermination des propriétés non linéaires (polarisabilité moyenne et hyperpolarisabilité), des propriétés électroniques (gap électronique et moment dipolaire) et des descripteurs moléculaires quantiques de réactivité (potentiel chimique, électronégativité, dureté, mollesse, indice d'électrophilicité et transfert de charges entre deux molécules). Enfin, nous avons terminé par la présentation des logiciels de visualisation Gauss View 5 et de simulation Gaussian 09 dans lequel est implémenté la DFT avec les fonctionnelles et bases utilisées dans nos travaux. Il est à noter que la fonctionnelle B3LYP avec l'ensemble de bases 6-31G(d) sont utilisées pour les simulations des fonctionnalisations des fullerènes non dopés et dopés à l'atome de silicium par la nimésulide, le diclofénac et l'acide méfénamique. La même fonctionnelle avec la base 6-31G est utilisée pour les simulations de la multifonctionnalisation de l'ylure de fullerène par l'acide acétylsalicylique. Dans le prochain chapitre, nous présenterons les résultats et discussions sur nos travaux.

CHAPITRE 3 :
RESULTATS ET DISCUSSION

Introduction

Dans les chapitres précédents, nous avons présenté les fullerènes, leurs applications et leurs voies de fonctionnalisation covalente, ainsi que les généralités sur quelques anti-inflammatoires non stéroïdiens. Pour faciliter leur modélisation par voie numérique, nous avons présenté la méthode de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) implémentée dans le code Gaussian 09 utilisé dans nos travaux pour prédire les propriétés des systèmes moléculaires modélisés. Dans ce chapitre, nous présenterons les résultats des simulations atomistiques des propriétés physico-chimiques, thermodynamiques, électroniques et non linéaires des systèmes modélisés. Pour y parvenir, nous allons subdiviser ce chapitre en deux parties. Dans la première partie, nous allons présenter les résultats de l'étude des nanostructures formées par la fonctionnalisation des fullerènes purs et dopés par la nimésulide, le diclofénac et l'acide méfénamique. Dans la deuxième partie, nous présenterons l'étude des nanostructures modélisées par la multifonctionnalisation des fullerènes ylides par l'acide acétylsalicylique.

3.1. Etude DFT des nanostructures formées de la fonctionnalisation des fullerènes non dopés et dopés par la nimésulide, le diclofénac et l'acide méfénamique

Nos nanostructures constituées de l'un de nos Anti-inflammatoires non Stéroïdiens (AINS) adsorbés sur les fullerènes (FULL) non dopés ou dopés d'un atome de silicium, ont été construites et visualisées par GaussView 5. Les propriétés structurales ont été déduites de l'optimisation de nos structures moléculaires exécutées par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31 G(d) comme implémentée dans le code Gaussian 09W. Les énergies de liaison (E_b) ont été obtenues à partir des équations (3.1) et (3.2) suivantes [54] :

$$E_b^1 = E(FULL - AINS) - E(FULL) - E(AINS) + E(BSSE) \quad (3.1)$$

$$E_b^2 = E(FULL - Si - AINS) - E(FULL - Si) - E(AINS) + E(BSSE) \quad (3.2)$$

Où $E(FULL - AINS)$ et $E(FULL - Si - AINS)$ sont respectivement les énergies électroniques totales du fullerène non dopé fonctionnalisé à l'un de nos AINS et du fullerène dopé au silicium avant fonctionnalisation de l'AINS, $E(FULL)$ et $E(FULL - Si)$ sont respectivement les énergies électroniques du fullerène non dopé et du fullerène dopé à l'atome de silicium, $E(AINS)$ est l'énergie électronique de l'un des AINS isolé et $E(BSSE)$ est l'erreur de superposition de base étendue (BSSE), calculée à partir de la méthode de contreponds

[126,127]. Le formalisme de modèle continuum polarisé basé sur des équations intégrales (IEFPCM) [163] a été appliqué pour tenir compte des effets de solvation. On a utilisé dans ce cas l'eau comme solvant de constante diélectrique 78,4 pour nos calculs. Le modèle continuum SMD de Marenich et al. [131] a été utilisé pour corriger les énergies totales dans l'eau, d'après les corrections du modèle continuum polarisé (E_{corr}^{PCM}) ; ce qui nous a permis de déterminer les énergies libres de Gibbs de solvation (ΔG_{sol}).

3.1.1. Structures moléculaires, énergies de liaison, énergies libres de solvation de Gibbs et analyses vibrationnelles des nanostructures étudiées :

3.1.1.1. Structures moléculaires et énergies de liaison

Six différents types de fullerènes fonctionnalisés ont été analysés dans ce travail. Nous avons étudié la fonctionnalisation des fullerènes purs et des fullerènes dopés au silicium avec la nimésulide (Figures 3.1a et 3.2a), le diclofénac (Figures 3.1b et 3.2b) et l'acide méfénamique (Figures 3.1c et 3.2c).

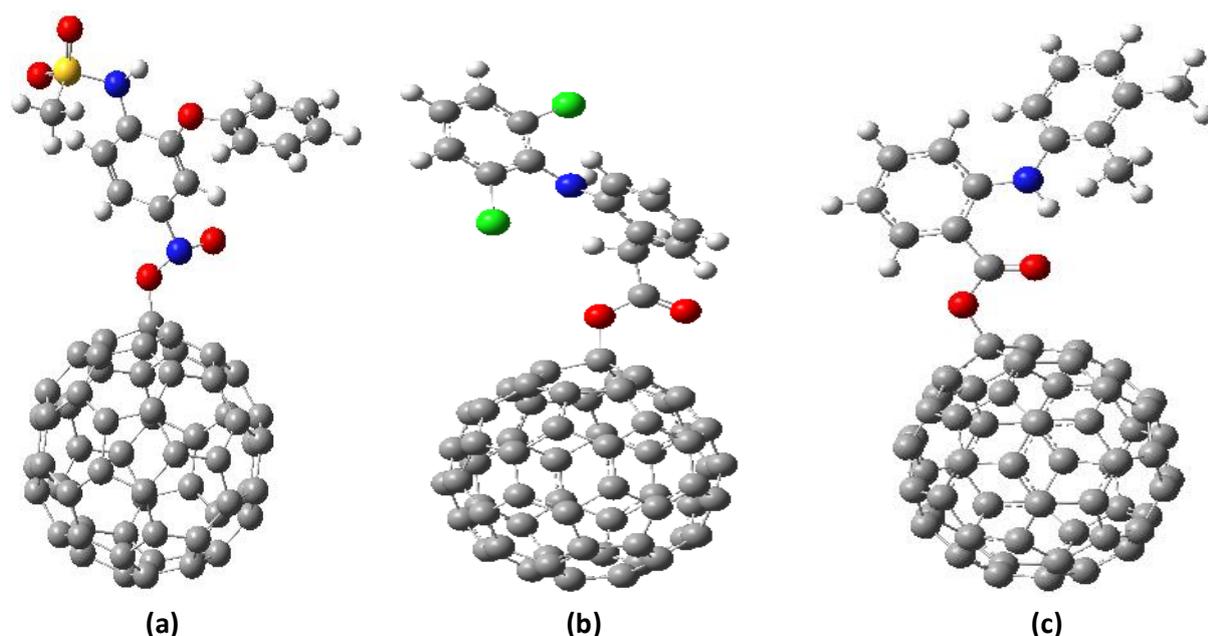


Figure 3.1 : Structures géométriques optimisées des fullerènes C_{60} fonctionnalisés par (a) Nimesulide, $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ (Atomes d'azote colorés en bleu, oxygène en rouge, carbone en gris, soufre en jaune, chlore en vert et hydrogène en blanc) ; (b) Diclofénac, $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$; et (c) Acide méfénamique, $C_{15}H_{15}NO_2$.

En observant les figures 3.1 et 3.2, les structures géométriques restent les mêmes, mais il y a néanmoins une légère variation des distances atomiques du fullerène dans le cas des trois nanostructures non dopées. Ces variations induisent des distorsions locales du fullerène le long

des directions de l'axe de la fonctionnalisation comme démontré par les travaux de Billas et al. [164] qui a démontré la déformation structurale des fullerènes dopés à un et deux atomes de silicium. La distorsion est ainsi due à une réorganisation des longueurs des liaisons C – C du fullerène qui varient dans le cas de la liaison 5 – 6 (jonction pentagone-hexagone) de l'ordre de 1,513 Å à 1,566 Å pour nos nanostructures comparées à la longueur parfaite de la liaison 5 – 6 du fullerène qui est de l'ordre de 1,458 Å. Pour la liaison 6 – 6 (jonction hexagone-hexagone), la longueur de la liaison C – C du fullerène varie de l'ordre de 1,435 Å à 1,453 Å pour nos nanostructures tandis que la longueur parfaite de la liaison 6 – 6 du fullerène est de 1,401 Å [164].

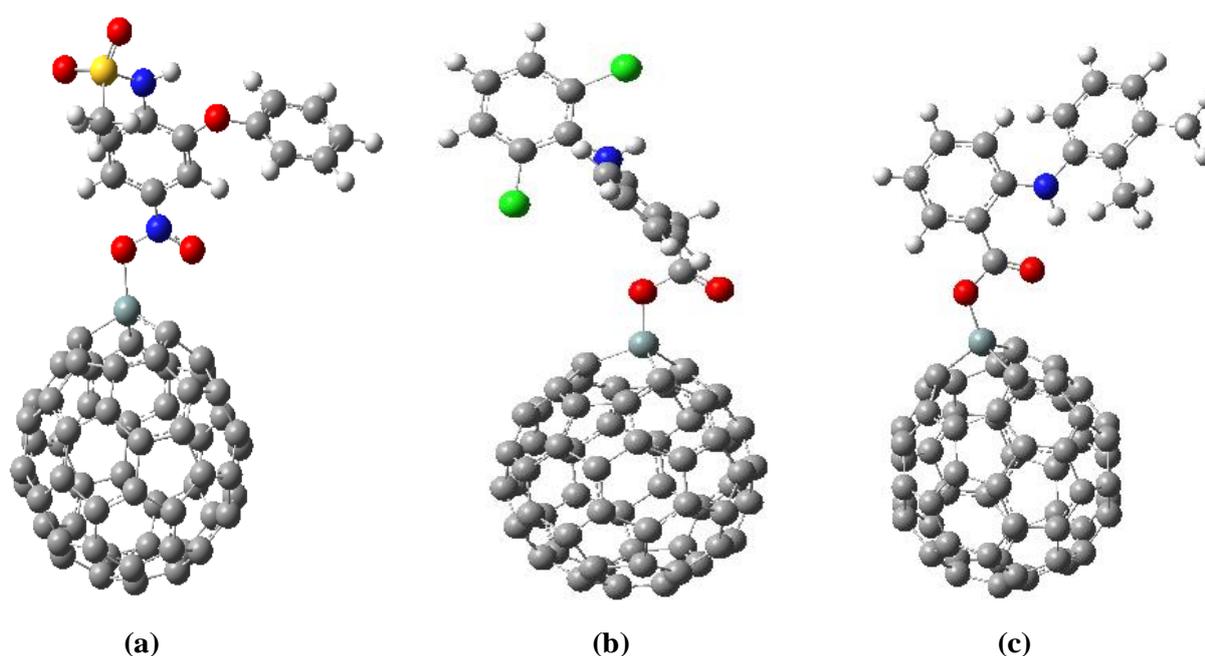


Figure 3.2 : Structures géométriques optimisées des fullerènes dopés $C_{59}Si$, fonctionnalisés par (a) Nimesulide, $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ (Atomes d'azote sont colorés en bleu, oxygène en rouge, carbone en gris, soufre en jaune, chlore en vert, silicium en pourpre et hydrogène en blanc) ; (b) Diclofénaç, $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$; et (c) Acide Méfénamique, $C_{15}H_{15}NO_2$.

Par contre la distorsion observée est faible dans le cas des fullerènes dopés au silicium fonctionnalisés aux AINS (voir Figure 3.2). En effet, il n'y a qu'une légère variation des longueurs 5 - 6 et 6 - 6 des liaisons C – C du fullerène dopé puis fonctionnalisé en comparaison aux valeurs du fullerène non dopé fonctionnalisé. Ceci traduit le fait que le dopage à l'atome de silicium atténue la déformation structurale des nanostructures.

Le tableau 3.1 résume les énergies de liaison des structures nanométriques complexes formées par les trois molécules d'AINS fonctionnalisées sur les fullerènes non dopés d'une

part, et les trois molécules d'AINS fonctionnalisées sur les fullerènes dopés au silicium d'autre part. Les résultats regroupés dans ce tableau nous montrent que les énergies de liaison obtenues sont toutes négatives, ce qui signifie que ces fonctionnalisations sont thermodynamiquement favorables. Nous observons que la cohésion du diclofénac fonctionnalisé sur le fullerène dopé est la plus forte (énergie de liaison la plus faible de l'ordre de -86,24 kcal/mol), alors que la cohésion de la nimésulide fonctionnalisée directement sur le fullerène est la plus faible (énergie de liaison la plus grande de l'ordre de -11,53 kcal/mol). Ainsi, la cohésion des complexes formés par la fonctionnalisation covalente des fullerènes dopés avec un atome de silicium par des molécules d'AINS est plus grande que celles des complexes formés par la fonctionnalisation des fullerènes non dopés par des molécules d'AINS. Cela démontre que les systèmes fonctionnalisés aux fullerènes sont plus stables lorsqu'ils sont tout d'abord dopés au silicium.

Tableau 3.1 : Energies de liaison (E_b) des fullerènes fonctionnalisés en phase gazeuse.

Systèmes	Full-nimésulide	Full-Si-nimésulide	Full-diclofénac	Full-Si-diclofénac	Full-Acide méfénamique	Full-Si-Acide méfénamique
Energies de liaison, E_b (en kcal/mol)	-11,53	-18,67	-17,06	-86,24	-13,99	-68,02

3.1.1.2. Analyses vibrationnelles et énergies libres de solvation de Gibbs

Pour confirmer la stabilité de nos systèmes, les études des vibrations IR et Raman ont été réalisées comme illustrées sur les Figures 3.3 et 3.4. On remarque qu'il n'apparaît aucune fréquence imaginaire sur les spectres vibrationnels, prouvant ainsi que les minima trouvés sont des minima locaux et nos nanostructures sont stables. Quelques modes vibrationnels de nos nanostructures ont été étudiés et comparés à ceux répertoriés dans la littérature [164,165] comme nous le présente le tableau 3.2. Toutes ces valeurs sont en accord avec les valeurs expérimentales si l'on prend en compte le facteur d'échelle 0,9613 ; lequel est approprié pour l'analyse vibrationnelle avec la méthode B3LYP / 6-31G (d) [166]. Pour le cas du fullerène fonctionnalisé à la nimésulide où on observe les plus hauts pics, les pics maxima des étirements des vibrations N-H et C-H sont observés à 3553.45 cm^{-1} et 3244.83 cm^{-1} respectivement. Par contre ces pics sont plus élevés 3563.05 cm^{-1} et 3262.26 cm^{-1} respectivement pour le fullerène dopé fonctionnalisé à la nimesulide.

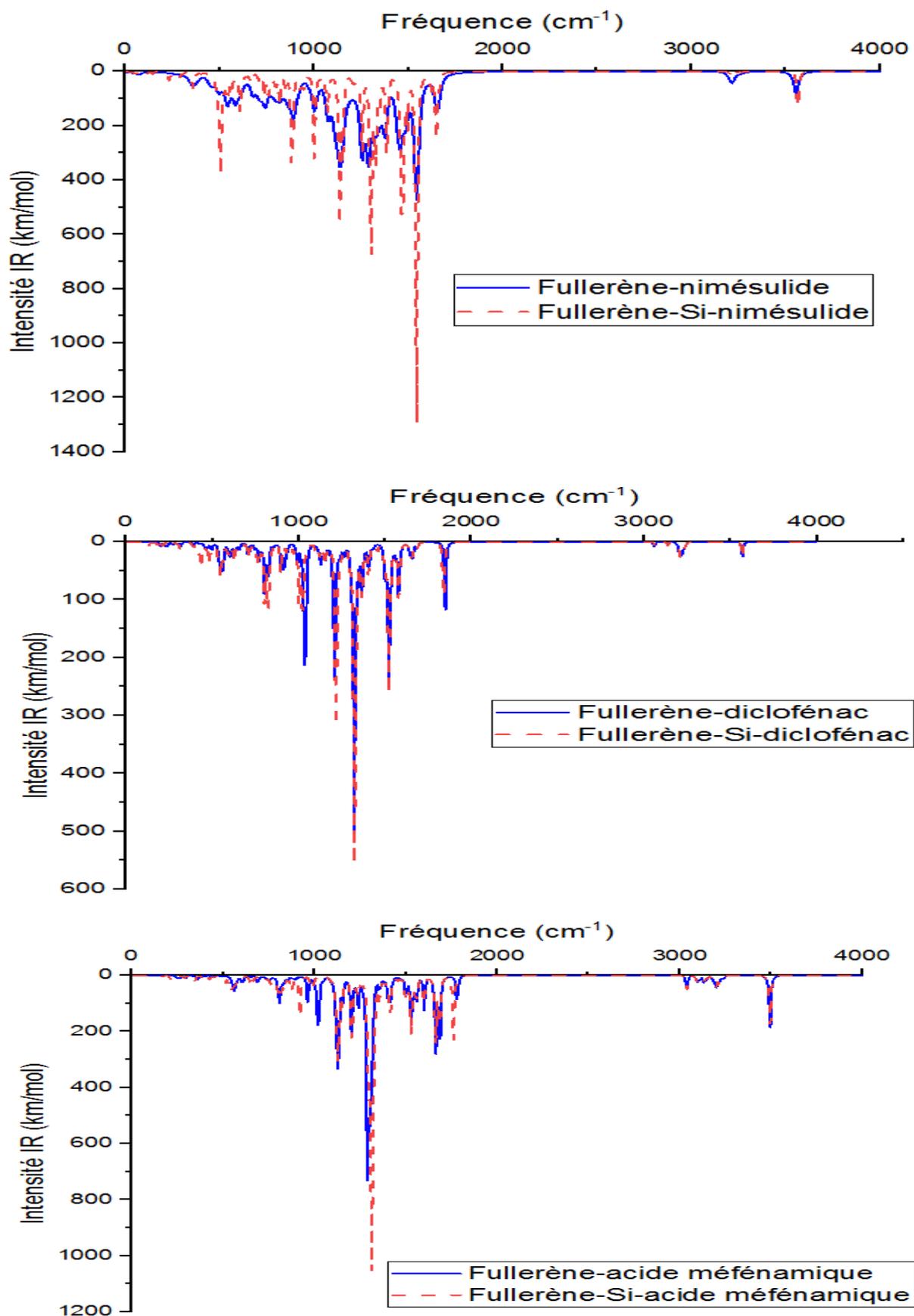


Figure 3.3 : Spectres vibrationnels des intensités IR des nanostructures formées.

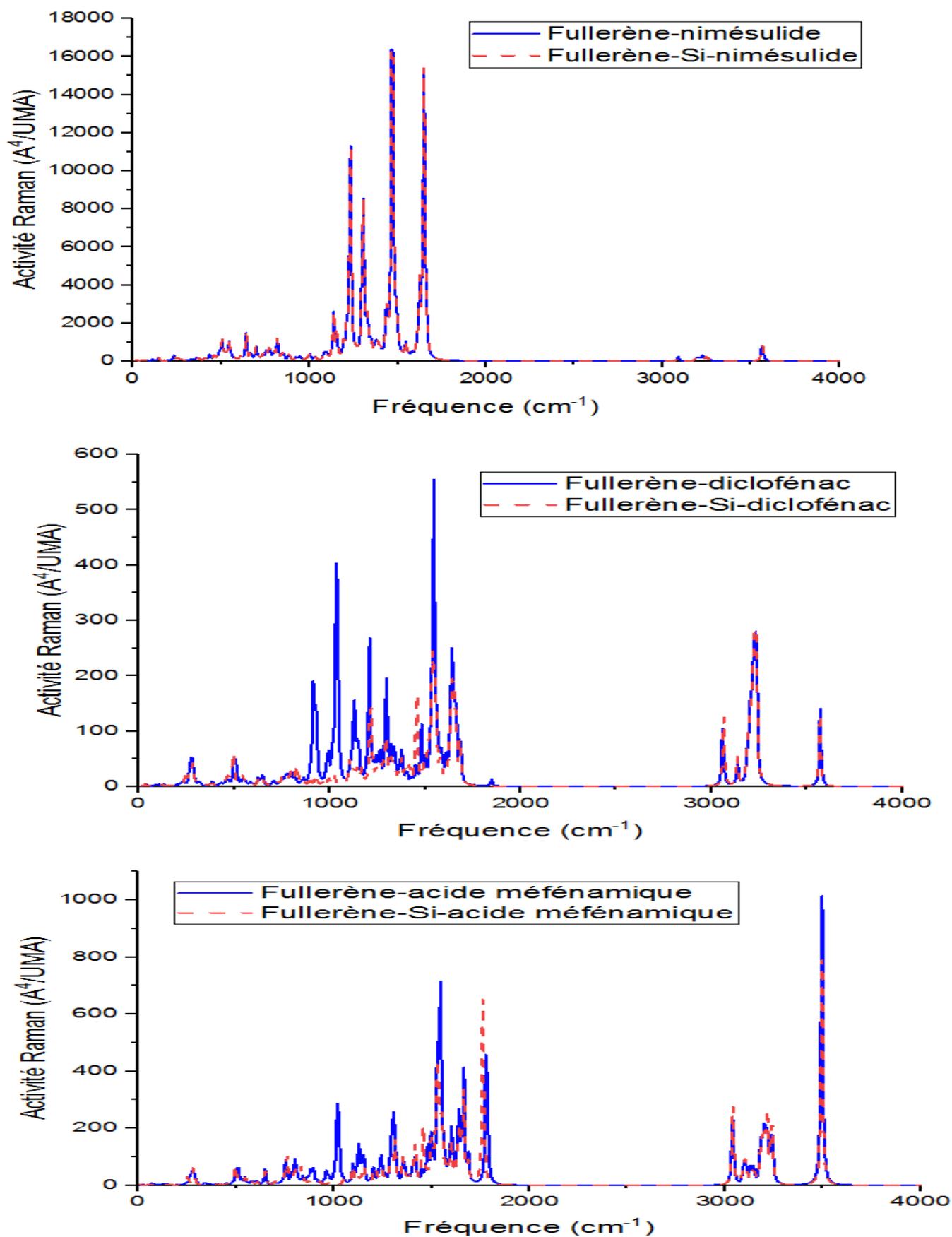


Figure 3.4 : Spectres vibrationnels des activités Raman des nanostructures formées.

Tableau 3.2 : Fréquences vibrationnelles et descriptions de quelques modes de vibration des nanostructures formées.

Fréquences vibrationnelles Simulées (cm ⁻¹)						Fréquences vibrationnelles expérimentales (cm ⁻¹)	Descriptions
Full-nimesulide	Full-Si-nimesulide	Full-diclofénac	Full-Si-diclofénac	Full-Acide méfénamique	Full-Si- Acide méfénamique	Réfs. [163,165]	
3553,45	3563,05	3567,53	3566,04	3492,47	3492,63	3436	Etirement N-H
3244,83	3262,26	3225,38	3225,20	3233,70	3211,02	3090	Etirement C-H
1654,77	1641,47	1638,59	1638,73	1682,47	1657,24	1637	Etirement C-N

Nous savons que le degré de solubilité d'un composé augmente si son énergie libre de Gibbs de solvation diminue. Ce composé est d'autant plus interactif avec son solvant que cette énergie est négative. Le tableau 3.3 présente les énergies totales incluant les corrections du modèle IEFPCM et les énergies libres de Gibbs de solvation des nanostructures modélisées dans de l'eau. Ces résultats montrent que ces nanostructures sont solubles dans l'eau car les valeurs de (ΔG_{sol}) sont négatives. Le degré de dissolution des systèmes complexes formés par la fonctionnalisation des AINS à la surface des fullerènes est largement supérieur à celui des molécules d'AINS isolés. En effet, les valeurs de (ΔG_{sol}) des nanostructures modélisées sont inférieures à celles des AINS (nimesulide $\Delta G_{sol} = -12,99$ kcal/mol ; diclofénac $\Delta G_{sol} = -9,95$ kcal/mol ; acide méfénamique $\Delta G_{sol} = -4,82$ kcal/mol).

Tableau 3.3 : Energies libres de solvation de Gibbs des systèmes étudiés.

Systèmes	Energie totale après correction PCM, E_{corr}^{PCM} (en Hartree)	Energie libre de Gibbs de solvation, ΔG_{sol} (en kcal/mol)
Nimésulide	-1386,27	-12,99
Full-nimésulide	-3672,42	-25,22
Full-Si-nimésulide	-3923,84	-23,16
Diclofénac	-1665,72	-9,95
Full-diclofénac	-3951,27	-14,77
Full-Si-diclofénac	-4202,72	-13,56
Acide méfénamique	-785,87	-4,82
Full- acide méfénamique	-3071,41	-10,44
Full-Si-acide méfénamique	-3322,87	-9,04

3.1.2. Propriétés d'optique non linéaire et électroniques de nos structures moléculaires :

3.1.2.1. Propriétés d'optique non linéaire

Le tableau 3.4 résume les valeurs des moments dipolaires μ_0 , des polarisabilités moyennes α_0 , des hyperpolarisabilités statiques de premier ordre β_0 , des énergies HOMO (E_{HOMO}), LUMO (E_{LUMO}) et

Tableau 3.4 : Propriétés d'optique non linéaire et électroniques (moment dipolaire μ_0 ($\times 10^{-30}$ Cm), polarisabilité moyenne α_0 ($\times 10^{-41}$ C²m²J⁻¹), hyperpolarisabilité statique de premier ordre β_0 ($\times 10^{-53}$ C³m³J⁻²), énergies HOMO et LUMO E_{H} et E_{L} (eV) et énergie gap E_{gap} (eV)) des systèmes étudiés en phase gazeuse et en solution aqueuse.

Systèmes	Solvants	μ_0	α_0	β_0	E_{HOMO}	E_{LUMO}	E_{gap}
Fullerène (C₆₀)	Phase gazeuse	0,0016	772,92	0,16	-5,98	-3,22	2,76
	Solution Aqueuse	0,0003	1348,69	0,97	-5,87	-3,11	2,76
Fullerène dopé Si (C₅₉Si)	Phase gazeuse	0,6621	834,32	5522,89	-5,82	-3,64	2,18
	Solution Aqueuse	1,5914	1509,35	37862,96	-5,68	-3,52	2,16
Nimésulide	Phase gazeuse	15,2021	308,32	5260,49	-6,56	-2,42	4,14
	Solution Aqueuse	20,8985	408,02	15275,87	-6,48	-2,59	3,89
Full-nimésulide	Phase gazeuse	13,6528	1137,34	10484,05	-5,95	-3,36	2,59
	Solution Aqueuse	27,4166	1824,63	17060,26	-5,80	-3,20	2,60
Full-Si-nimésulide	Phase gazeuse	20,2206	1527,60	29506,23	-4,99	-3,85	1,14
	Solution Aqueuse	75,8888	2715,63	82150,68	-4,81	-4,00	0,81
Diclofénac	Phase gazeuse	7,2069	292,94	1403,10	-6,01	-4,63	5,06
	Solution Aqueuse	11,0840	386,15	2934,25	-5,92	-2,28	3,64
Full-diclofénac	Phase gazeuse	9,7351	1091,88	15423,15	-5,80	-3,87	1,93
	Solution Aqueuse	12,3816	1747,41	14299,91	-5,32	-3,14	2,18
Full-Si-diclofénac	Phase gazeuse	12,4683	1111,21	5124,43	-5,84	-3,96	1,88
	Solution Aqueuse	14,8899	1746,35	13804,14	-5,39	-3,12	2,27
Acide méfénamique	Phase gazeuse	1,4236	293,88	1205,84	-6,58	-3,72	2,86
	Solution Aqueuse	1,8469	390,63	2904,52	-6,55	-3,70	2,85
Full-acide méfénamique	Phase gazeuse	2,9460	1122,55	28460,57	-5,27	-3,89	1,38
	Solution Aqueuse	1,4650	1780,98	28093,08	-5,38	-3,84	1,54
Full-Si-acide méfénamique	Phase gazeuse	8,6763	1139,94	16328,79	-5,44	-3,95	1,49
	Solution Aqueuse	7,2684	1815,44	15588,77	-5,47	-3,93	1,54

du gap HOMO – LUMO (E_{gap}) de tous nos systèmes étudiés dans ce travail de recherche. Comme présenté dans ce tableau, les solvatations dans l'eau de ces structures moléculaires augmentent les propriétés d'optique non linéaire. La fonctionnalisation des fullerènes non dopés par des molécules d'AINS augmente les propriétés d'optique non linéaire, ces propriétés augmentent davantage lorsque les fullerènes dopés sont fonctionnalisés par les molécules d'AINS. En phase gazeuse, l'hyperpolarisabilité statique de premier ordre du fullerène dopé à l'atome de silicium ($\beta_0 = 37862,96 \times 10^{-53} \text{ C}^3\text{m}^3\text{J}^{-2}$) est environ 39032 fois supérieur à celle du fullerène non dopé ($\beta_0 = 0,97 \times 10^{-53} \text{ C}^3\text{m}^3\text{J}^{-2}$). De ces résultats on voit que la polarisabilité moyenne ($\alpha_0 = 1527,60 \times 10^{-41} \text{ C}^2\text{m}^2\text{J}^{-1}$) et l'hyperpolarisabilité statique du premier ordre ($\beta_0 = 29506,23 \times 10^{-53} \text{ C}^3\text{m}^3\text{J}^{-2}$) du fullerène dopé puis fonctionnalisé à la nimésulide en phase gazeuse sont les plus grandes soit environ 213 fois plus que celle de l'urée prise comme référence en phase gazeuse ($\beta_0 = 138,365 \times 10^{-53} \text{ C}^3\text{m}^3\text{J}^{-2}$). Ces nanostructures pourraient être utilisées comme des matériaux très prometteurs d'optique non linéaire.

3.1.2.2. Propriétés électroniques

Les densités d'état en phase gazeuse de toutes nos nanostructures sont présentées sur la Figure 3.5. De même les orbitales HOMO et LUMO des structures moléculaires étudiées sont représentées graphiquement sur la Figure 3.6. On remarque que le gap HOMO – LUMO de 2,76 eV obtenu du fullerène non dopé est en accord avec la valeur théorique de 2,77 eV publiée par Shulka et Leszczynski [167], en utilisant la méthode B3LYP/6 – 31 G(d). De même nos valeurs de gap HOMO – LUMO sont de 4,14 eV pour la nimésulide et 1,38 eV pour le diclofénac, ce qui est en accord avec les résultats théoriques de 3,99 eV [168] et 1,46 eV [169] respectivement, récemment publiés en utilisant la méthode B3LYP/6 – 31G(d).

On observe aussi sur le tableau 3.4 qu'indépendamment de la molécule médicamenteuse que l'on fonctionnalise sur le fullerène non dopé, le gap est nettement amélioré. Lorsque le fullerène non dopé est fonctionnalisé par une molécule de nimésulide, de diclofénac ou d'acide méfénamique, le gap d'énergie diminue d'environ 0,17 ; 0,83 ou 1,38 eV respectivement. Similairement, le gap d'énergie des nanostructures obtenues à partir du fullerène dopé puis fonctionnalisé à l'aide d'une molécule de nimésulide, de diclofénac ou d'acide méfénamique diminue respectivement d'environ 1,02 ; 0,28 ou 0,67 eV en comparaison à la valeur du gap d'énergie du fullerène dopé.

— Spectre de densité d'états alpha — Spectre de densité d'états bêta — Spectre de densité totale
 — Orbitales occupées alpha — Orbitales virtuelles alpha — Orbitales occupées bêta — Orbitales virtuelles

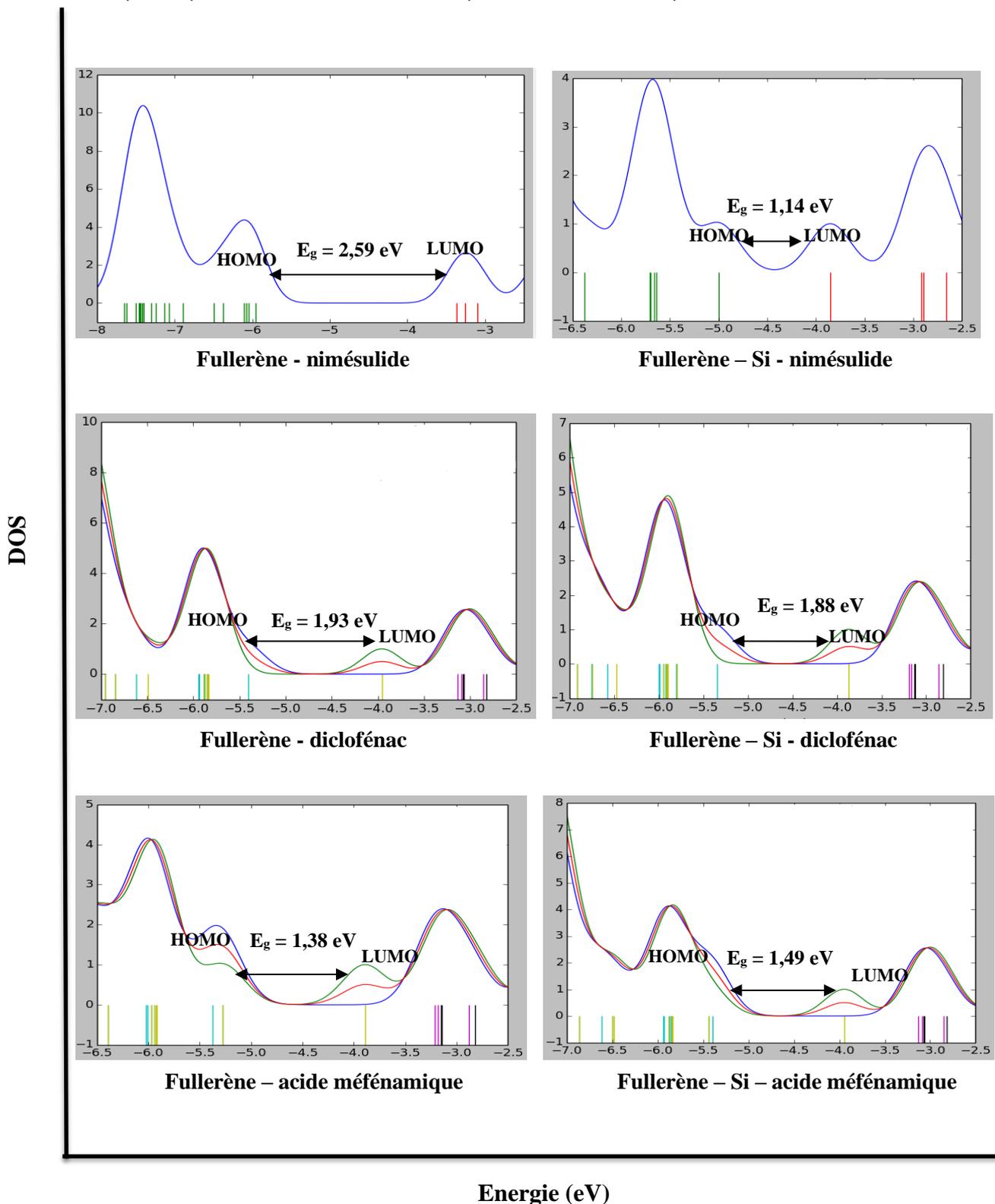
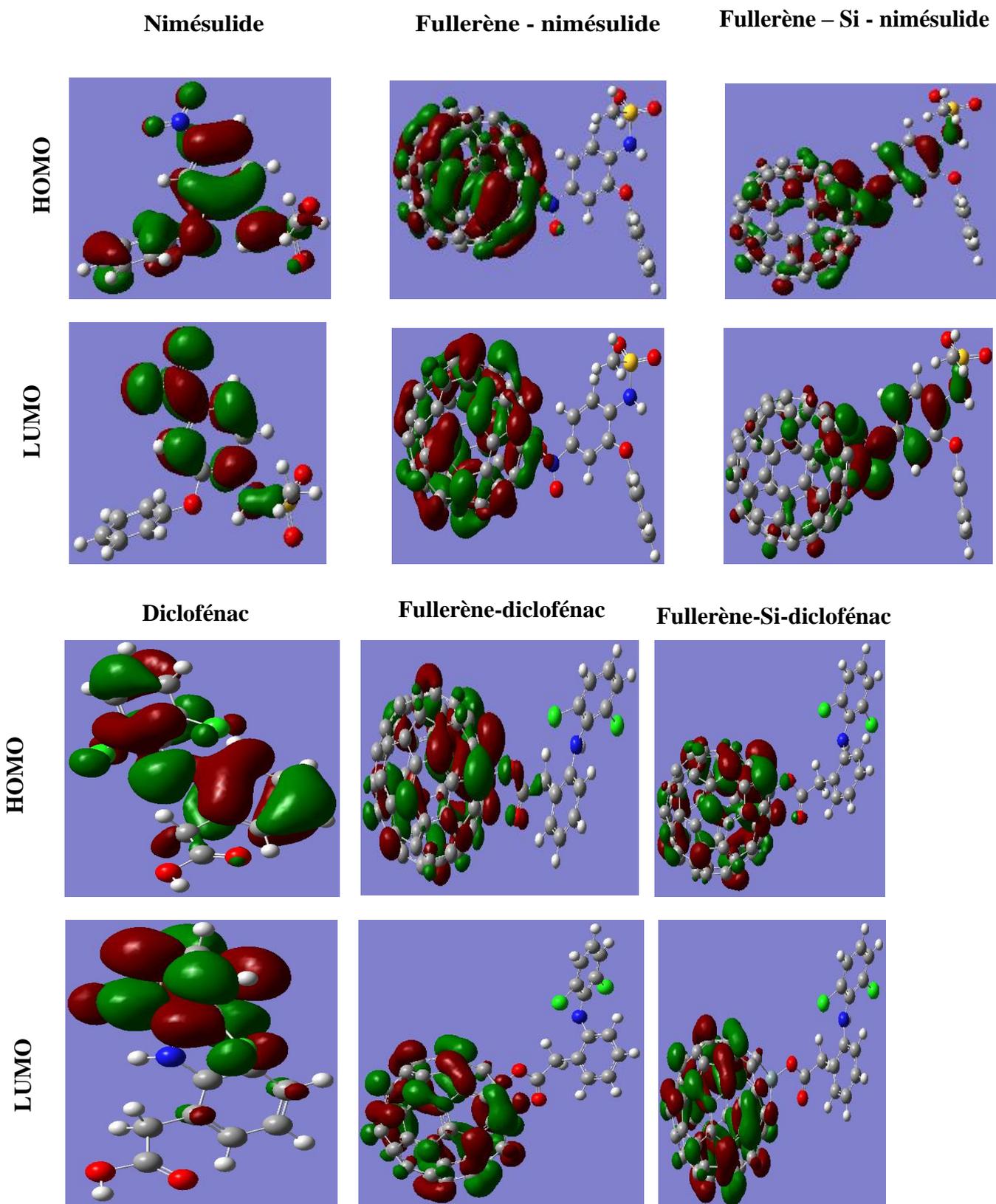


Figure 3.5 : Densités d'états des nanostructures modélisées en phase gazeuse.



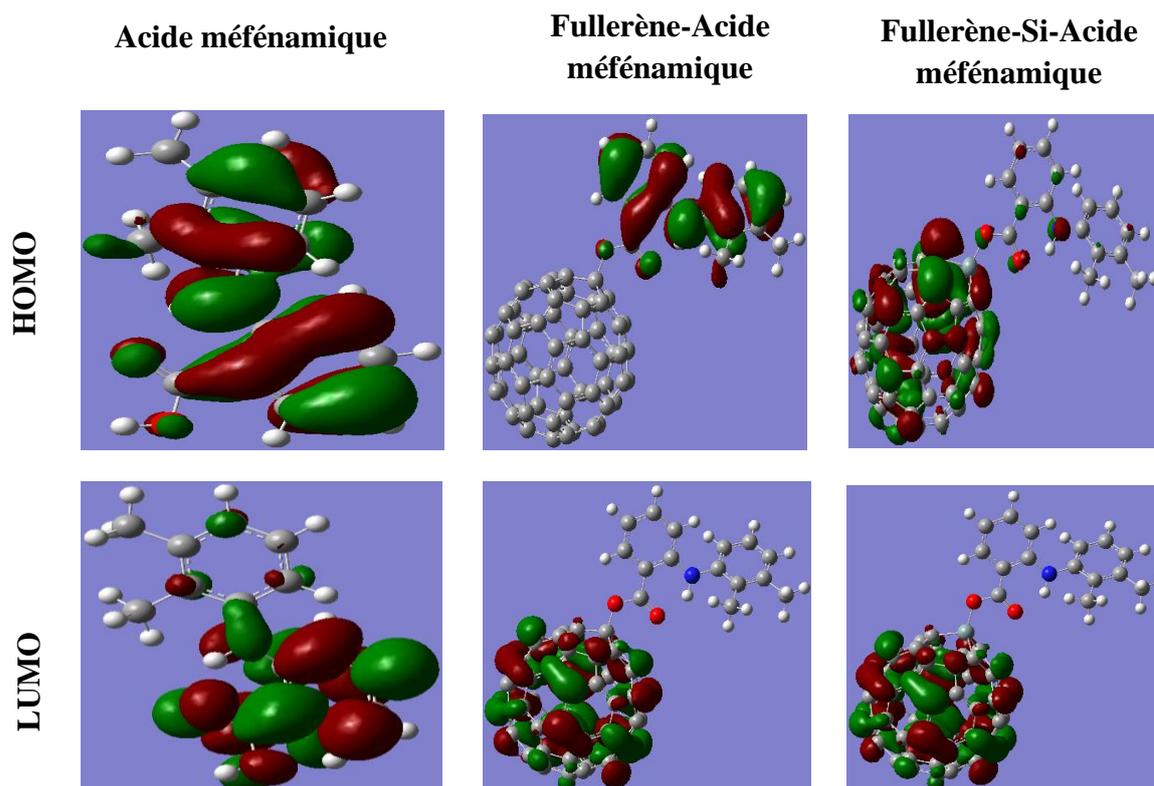


Figure 3.6 : Diagrammes des orbitales moléculaires HOMO et LUMO des nanostructures modélisées (couleur rouge : zone fortement électrophile ; couleur verte : zone fortement nucléophile).

Ainsi, le caractère semi-conducteur des fullerènes non dopés ou dopés à l'aide d'un atome de silicium est considérablement amélioré lorsqu'ils sont fonctionnalisés par les AINS.

3.1.3. Descripteurs moléculaires quantiques de réactivité globale :

Le tableau 3.5 présente les descripteurs globaux de réactivité comme le potentiel d'ionisation (PI), l'affinité électronique (AE), la dureté chimique (η), le potentiel chimique (μ), la mollesse (S) et l'indice d'électrophilicité (ω) pour nos différents systèmes. Le potentiel chimique électronique (μ) d'un système moléculaire est connu comme sa tendance à laisser échapper les électrons lorsqu'il est dans un état stable. Il a été prouvé que la réactivité d'une molécule augmente lorsque μ décroît [170]. On observe de notre tableau 3.5 que les potentiels chimiques augmentent quand on fonctionnalise nos molécules, traduisant le fait que l'ordre de réactivité diminue lorsqu'on fonctionnalise les fullerènes par les molécules d'AINS. Ainsi nos systèmes fonctionnalisés pourront moins réagir dans l'organisme, favorisant leur transport.

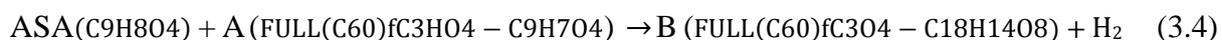
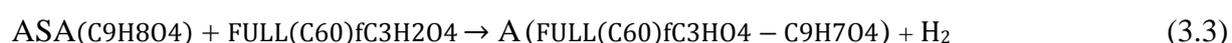
Tableau 3.5 : Descripteurs moléculaires quantiques de réactivité comme PI, AE, η , μ , S, ω des nanostructures moléculaires modélisées en phase gazeuse et en solution aqueuse.

Systèmes	Solvants	PI (eV)	AE (eV)	η (eV)	μ (eV)	S(eV ⁻¹)	ω (eV)
Fullerène	Phase gazeuse	5,98	3,22	1,38	-4,60	0,72	7,67
	Solution aqueuse	5,87	3,11	1,38	-4,49	0,72	7,30
Fullerène dopé Si	Phase gazeuse	5,82	3,64	1,09	-4,73	0,92	10,26
	Solution aqueuse	5,68	3,52	1,08	-4,60	0,93	9,80
Nimésulide	Phase gazeuse	6,56	2,42	2,07	-4,49	0,48	4,87
	Solution aqueuse	6,48	2,59	1,95	-4,53	0,51	6,84
Full-nimésulide	Phase gazeuse	5,95	3,36	1,29	-4,65	0,78	8,38
	Solution aqueuse	5,80	3,20	1,30	-4,50	0,77	7,79
Full-Si-nimésulide	Phase gazeuse	4,99	3,85	0,57	-4,47	1,75	17,53
	Solution aqueuse	4,81	4,00	0,41	-4,41	2,44	23,72
Diclofénac	Phase gazeuse	6,01	4,63	0,69	-5,32	1,45	20,50
	Solution aqueuse	5,92	2,28	1,82	-4,10	0,55	4,62
Full-diclofénac	Phase gazeuse	5,80	3,87	0,96	-4,83	1,04	12,15
	Solution aqueuse	5,32	3,14	1,09	-4,23	0,92	8,21
Full-Si-diclofénac	Phase gazeuse	5,84	3,96	0,94	-4,90	1,06	12,77
	Solution aqueuse	5,39	3,12	1,13	-4,26	0,88	8,03
Acide méfénamique	Phase gazeuse	6,58	3,72	1,43	-5,15	0,70	9,27
	Solution aqueuse	6,55	3,70	1,43	-5,13	0,70	9,20
Full-acide méfénamique	Phase gazeuse	5,27	3,89	0,69	-4,58	1,44	15,20
	Solution aqueuse	5,38	3,84	0,98	-4,61	1,02	10,84
Full-Si-acide méfénamique	Phase gazeuse	5,44	3,95	0,74	-4,69	1,35	14,86
	Solution aqueuse	5,47	3,93	0,77	-4,70	1,30	14,34

L'indice d'électrophilicité (ω) mesure la capacité d'un système moléculaire à accepter un électron. Ainsi, une molécule avec un haut indice d'électrophilicité suggère que la molécule peut être considérée comme un bon électrophile, tandis qu'une molécule avec une faible valeur de ω suggère que la molécule est un bon nucléophile. On observe de notre tableau 3.5 que les indices d'électrophilicité augmentent lorsque l'on fonctionnalise les molécules, traduisant le fait que les systèmes fonctionnalisés sont plus électrophiles et ainsi plus aptes à réagir dans des réactions avec des systèmes nucléophiles. Les résultats des descripteurs de réactivité globale présentés dans le tableau 3.5 montrent que le potentiel chimique électronique (μ) et l'indice d'électrophilicité (ω) varient tous favorablement quand nos molécules d'AINS sont fonctionnalisées que ce soient sur les fullerènes non dopés ou dopés au silicium. Ainsi la fonctionnalisation et le dopage rendent nos molécules chimiquement plus aptes et plus réactives.

3.2. Etude des nanostructures modélisées par la multifonctionnalisation des fullerènes ylides par l'acide acétylsalicylique

Nos systèmes constitués du fullerène (Full) C_{60} , préalablement fonctionnalisés à l'ylure de carbonyle ($C_3H_2O_4$) par la cycloaddition 1,3-dipolaire, pour donner l'ylure de fullerène (FULL(C60)fC3H2O4) afin d'améliorer la stabilité et la capacité de charges des nanovecteurs. Puis ils ont été liés aux radicaux d'une molécule d'acide acétylsalicylique ($C_9H_8O_4$) ou à deux molécules d'acide acétylsalicylique ($C_{18}H_{16}O_8$); pour former respectivement la nanostructure A (FULL(C60)fC3HO4 – $C_9H_7O_4$) et la nanostructure B (FULL(C60)fC3O4 – $C_{18}H_{14}O_8$) suivant les équations (3.3) et (3.4) :



Tous ces systèmes étaient préalablement optimisés en utilisant la fonctionnelle B3LYP avec la base 6-31G implémentée dans le code Gaussian 09W et visualisés avec GaussView 5. Des résultats, les énergies de liaison (E_b) entre la molécule d'acide acétylsalicylique et les nanovecteurs ont été calculées à partir des équations (3.5) et (3.6) suivantes :

$$E_b^A = E(FULL(C_{60})fC_3HO_4 - C_9H_7O_4) - E(FULL(C_{60})fC_3HO_4) - E(C_9H_7O_4) \quad (3.5)$$

$$E_b^B = E(FULL(C_{60})fC_3O_4 - C_{18}H_{14}O_8) - E(FULL(C_{60})fC_3O_4) - 2E(C_9H_7O_4) \quad (3.6)$$

Où $E(\text{FULL}(\text{C}_{60})\text{fC}_3\text{HO}_4 - \text{C}_9\text{H}_7\text{O}_4)$ et $E(\text{FULL}(\text{C}_{60})\text{fC}_3\text{O}_4 - \text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_8)$ sont respectivement les énergies électroniques de l'ylure de fullerène fonctionnalisé à une molécule d'acide acétylsalicylique et de l'ylure de fullerène fonctionnalisé à deux molécules d'acide acétylsalicylique. $E(\text{FULL}(\text{C}_{60})\text{fC}_3\text{HO}_4)$ et $E(\text{FULL}(\text{C}_{60})\text{fC}_3\text{O}_4)$ sont les énergies électroniques des radicaux d'ylure de fullerène. $E(\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_4)$ est l'énergie électronique d'un radical de la molécule d'acide acétylsalicylique. Les calculs d'énergie de liaison ont été complétés avec l'erreur de superposition de base étendue (BSSE), calculée à partir de la méthode de contreponds de Boys and Bernardi [127].

3.2.1. Structures moléculaires optimisées, énergies de liaison, analyses vibrationnelles et énergie libre de solvation de Gibbs des structures moléculaires simulées

3.2.1.1. Structures moléculaires optimisées et énergies de liaison

Les géométries optimisées de la molécule d'acide acétylsalicylique, de l'ylure de fullerène, des nanostructures A et B sont graphiquement représentées sur la Figure 3.7. Quelques longueurs des liaisons et des angles des radicaux d'acide acétylsalicylique des structures moléculaires étudiées sont données dans le tableau 3.6 ci-dessous. Les résultats des longueurs des liaisons et des angles des radicaux d'acide acétylsalicylique simulés sont légèrement différents des valeurs expérimentales données par les travaux de Yunfeng Ye et al. [79]. Ces différences sont dues au fait que les simulations se font sur les molécules isolées, alors que les travaux expérimentaux sur les paquets de molécules en phase solide. Au cours de la première fonctionnalisation sur la nanostructure A, le changement maximum entre les longueurs de liaison de la molécule isolée d'acide acétylsalicylique et du radical d'acide acétylsalicylique sur la nanostructure A est d'environ $0,036 \text{ \AA}$ et est trouvé pour la liaison O1-C12 toujours. Pour les longueurs d'angle, le changement maximum entre la molécule isolée d'acide acétylsalicylique et du radical d'acide acétylsalicylique sur la nanostructure A est d'environ $4,737^\circ$ et est trouvé sur la liaison d'angle C6-C5-O1. Au cours de la deuxième fonctionnalisation sur la nanostructure B, les différences entre les longueurs de liaison et d'angles du premier radical d'acide acétylsalicylique sur la nanostructure A et le deuxième radical d'acide acétylsalicylique sur la nanostructure B diminuent dues à l'équivalent partage des charges apportées par le nanovecteur. Le fullerène (C_{60}) subit une légère distorsion des longueurs des liaisons C-C sur le site de la fonctionnalisation covalente avec le groupe fonctionnel d'ylure de carbonyle. Cette distorsion est due au pôle de fonctionnalisation et est en accord avec les résultats présentés

par Veloso et al. [171]. Le changement d'hybridation de sp^2 à sp^3 sur le site de fonctionnalisation entraîne le changement de la longueur de la liaison C-C [6-6] (liaison hexagone-hexagone) du fullerène de 1,38 Å à 1,58 Å pour les deux nanostructures.

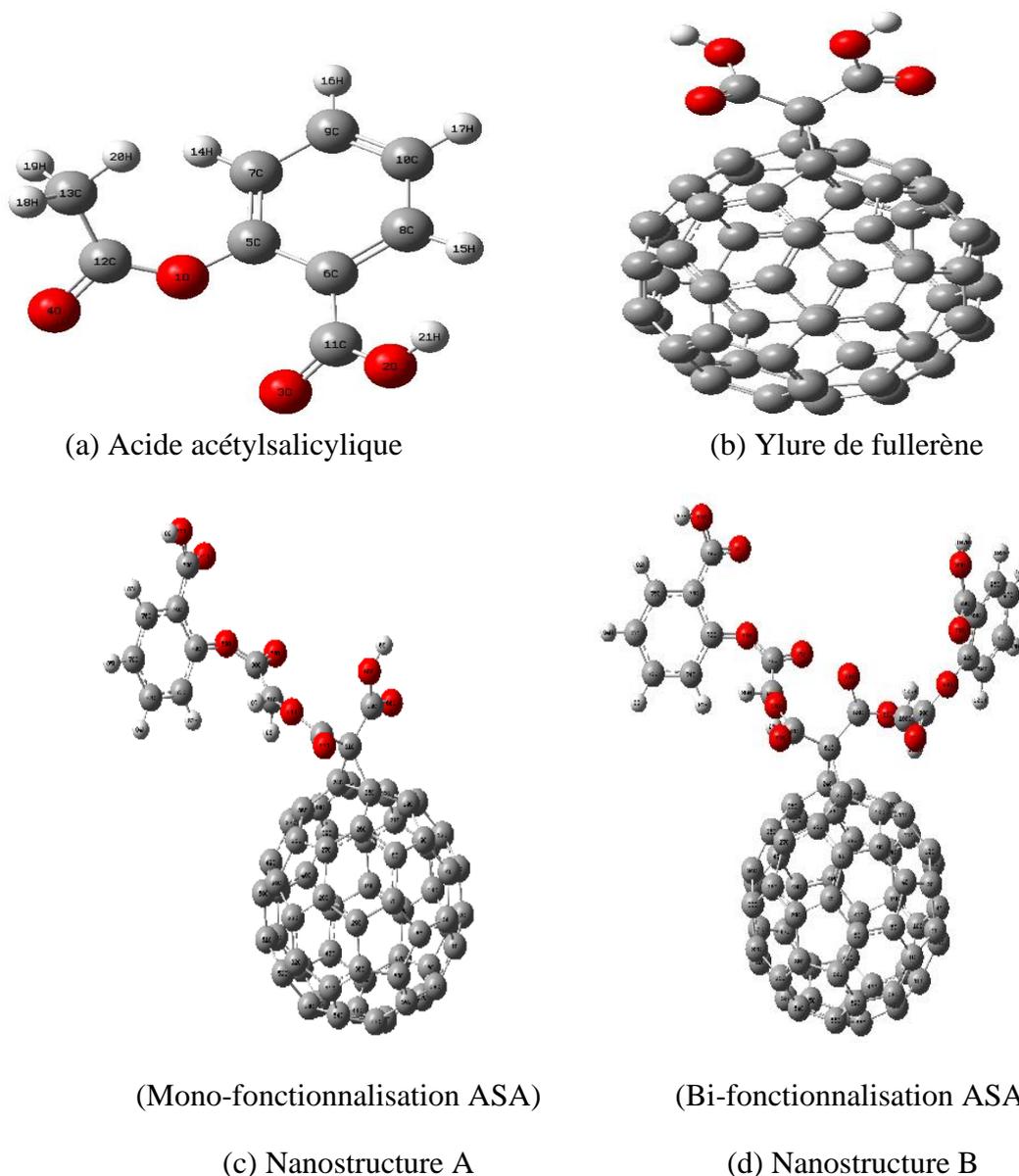


Figure 3.7 : Géométries optimisées des structures moléculaires : (a) Acide acétylsalicylique (ASA), (les atomes d'oxygène sont colorés en rouges, carbone en gris, et hydrogène en blanc); (b) FULL(C60)fC3H2O4(ylure de fullerène); (c) FULL(C60)fC3HO4 – C9H7O4 (nanostructure A); et (d) FULL(C60)fC3O4 – C18H14O8 (nanostructure B) en phase gazeuse.

La stabilité des nanostructures A et B est déterminée par calculs des énergies de liaison entre le radical de la molécule d'acide acétylsalicylique, les radicaux de l'ylure de fullerène et les deux nanovecteurs tels que présentés aux équations (3.3) et (3.4). Le tableau 3.7 nous

présente les énergies de liaison (E_b) des nanostructures A et B en phase gazeuse et en solution aqueuse.

Tableau 3.6 : Paramètres géométriques en phase gazeuse des molécules d'acide acétylsalicylique et des radicaux d'acide acétylsalicylique fonctionnalisés sur les nanostructures.

	ASA (B3LYP 6-31G)	Nanostructure A (B3LYP 6-31G)	Nanostructure B (B3LYP 6-31G)	ASA Expérimental	
Longueurs de liaison (Å)					
C6-C11	1,490	1,494	1,491	1,493	1,498
C11-O3	1,229	1,231	1,241	1,244	1,235
C11-O2	1,390	1,379	1,385	1,355	1,287
C5-O1	1,396	1,414	1,414	1,411	1,402
O1-C12	1,418	1,382	1,385	1,401	1,364
C12-O4	1,218	1,224	1,224	1,217	1,183
Angles de liaison (°)					
C5-C6-C11	121,952	122,409	123,537	121,968	124,6
C5-C6-C8	117,658	118,004	118,119	117,382	117,7
C11-C6-C8	120,350	119,585	118,342	120,614	117,7
C6-C5-O1	124,381	119,644	119,987	124,418	121,6
C7-C5-O1	114,954	118,731	118,650	114,312	117,3
C6-C11-O3	125,275	125,139	124,788	122,216	119,1
C6-C11-O2	116,645	115,096	116,008	118,569	118,1
O3-C11-O2	118,076	119,735	119,025	119,164	122,9
C5-O1-C12	127,851	126,494	124,925	125,452	115,7
O1-C12-O4	116,921	119,315	119,643	119,938	122,9
O1-C12-C13	117,838	121,098	120,063	114,858	110,7
O4-C12-C13	125,199	119,541	120,248	124,057	126,4

Comme présenté dans le tableau 3.7, nous constatons que toutes les valeurs des énergies de liaison sont négatives quelle que soit la phase d'état, signifiant ainsi que la fonctionnalisation du radical d'acide acétylsalicylique sur les nanostructures est énergétiquement favorable. Les valeurs de E_b des nanostructures A et B en phase gazeuse sont respectivement de -63,346 et -111,587 kcal/mol, tandis qu'en solution aqueuse les valeurs de E_b sont respectivement de -50,236 et -98,628 kcal/mol. L'ordre des corrections BSSE sur les énergies de liaison des nanostructures A et B sont respectivement d'environ 8,249 et 16,776 kcal/mol. De ces résultats, on peut conclure que le processus de formation de la nanostructure B est plus énergétiquement favorable que celle de la nanostructure A. L'augmentation du nombre de molécules d'acide

acétylsalicylique fonctionnalisées sur l'ylure de fullerène augmente la stabilité des nanostructures formées.

Tableau 3.7 : Energies de liaison (E_b) des attachements covalents des radicaux d'acide acétylsalicylique sur les nanovecteurs en phase gazeuse et en solution aqueuse.

	Nanostructure A		Nanostructure B	
	Phase gazeuse	Solution aqueuse	Phase gazeuse	Solution aqueuse
Energie de liaison, E_b (en kcal/mol)	-63,346	-50,236	-111,587	-98,628

3.2.1.2. Analyses vibrationnelles et énergies libres de solvation de Gibbs

Bien plus afin de confirmer la stabilité de ces nanostructures, les calculs de fréquences de vibration ont été aussi réalisés. Les Figures 3.8 et 3.9 présentent les spectres vibrationnels IR et Raman des molécules d'acide acétylsalicylique, et nanostructures A et B. On remarque qu'il n'apparaît aucune fréquence imaginaire sur les spectres vibrationnels (voir Figures 3.8 et 3.9), prouvant ainsi que nos nanostructures sont stables et que les minima trouvés sont des minimums locaux. Quelques modes vibrationnels de nos nanostructures ont été étudiés et comparés aux valeurs expérimentales répertoriées dans la littérature comme nous le présente le tableau 3.8. La vibration d'étirement O-H est observée expérimentalement à 3480 cm^{-1} dans la littérature [172]. Dans le spectre vibrationnel de notre molécule d'acide acétylsalicylique, et de nos nanostructures A et B, les pics à 3654 cm^{-1} , 3605 cm^{-1} et 3454 cm^{-1} correspondent respectivement à ceux de la vibration O-H. L'étirement de la vibration C-H est observée expérimentalement à 3090 dans les molécules d'acides 5-fluoro et 5-chloro salicylique [173]. Cet étirement vibrationnel C-H est observé à 3154 cm^{-1} , 3112 cm^{-1} et 3110 cm^{-1} respectivement sur la molécule d'acide acétylsalicylique, et les nanostructures A et B. C'est répertorié dans la littérature qu'expérimentalement l'étirement vibrationnel C=O se situe dans la plage $[1658,4-1748,4]\text{ cm}^{-1}$ [174]. Les modes vibrationnels d'étirement C=O sont théoriquement observés dans les régions $1753,3-1793,8\text{ cm}^{-1}$, $1749,1-1760,2\text{ cm}^{-1}$ et $1664,1-1730,4\text{ cm}^{-1}$ respectivement dans la molécule d'acide acétylsalicylique et les nanostructures A et B. La vibration d'étirement C=C est observée expérimentalement à 1606 cm^{-1} dans la littérature [175]. Cette vibration d'étirement C=C est théoriquement observée à 1658 cm^{-1} , 1635 cm^{-1} et 1631 cm^{-1} respectivement pour la molécule d'acide acétylsalicylique et les nanostructures A et B. Toutes

ces valeurs sont en accord avec les valeurs expérimentales si l'on prend en compte le facteur d'échelle de 0,9613 approprié pour l'analyse vibrationnelle avec la méthode B3LYP / 6-31G [166].

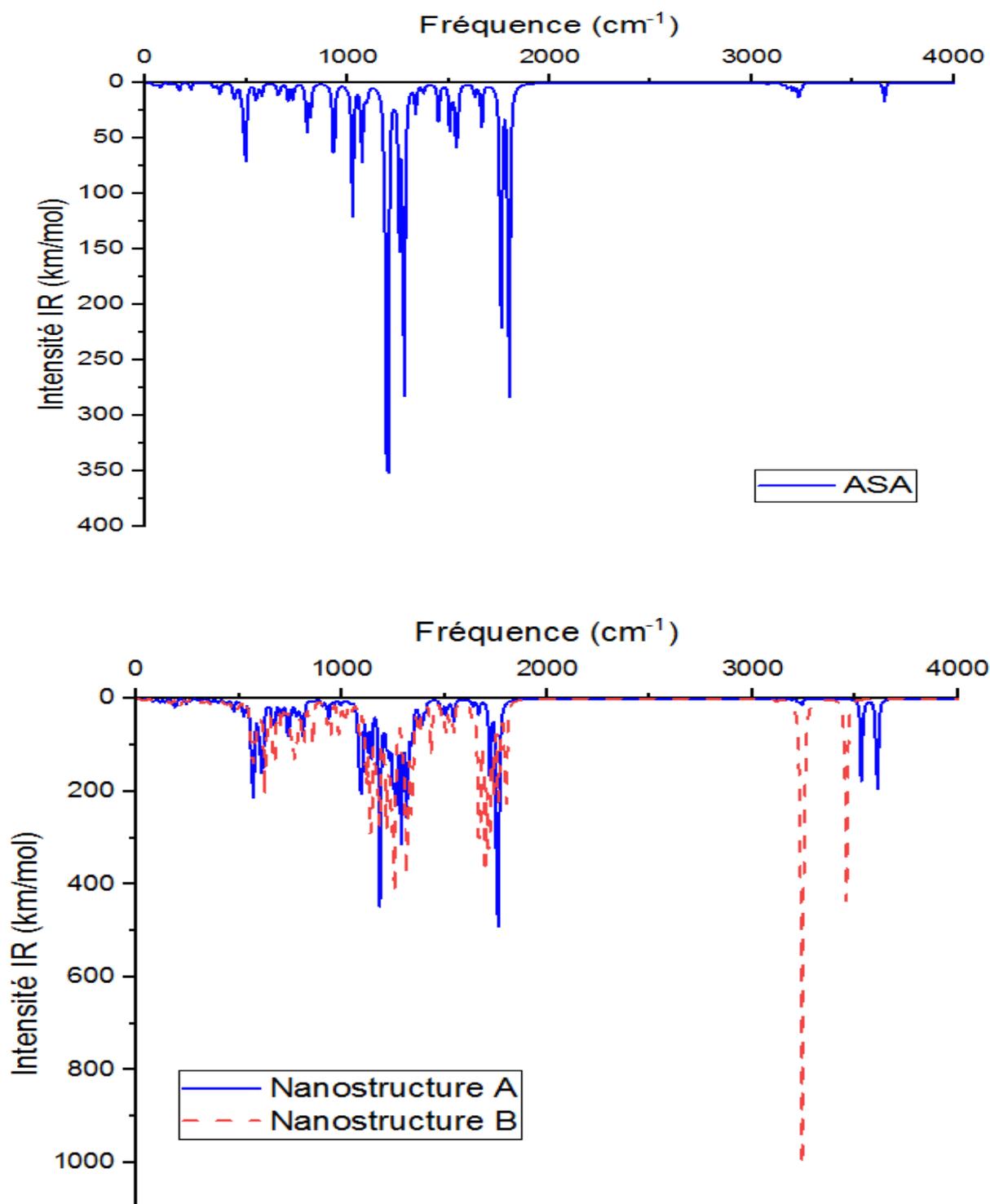


Figure 3.8 : Spectres vibrationnels des intensités IR des molécules d'acétylsalicylique, et des nanostructures A et B.

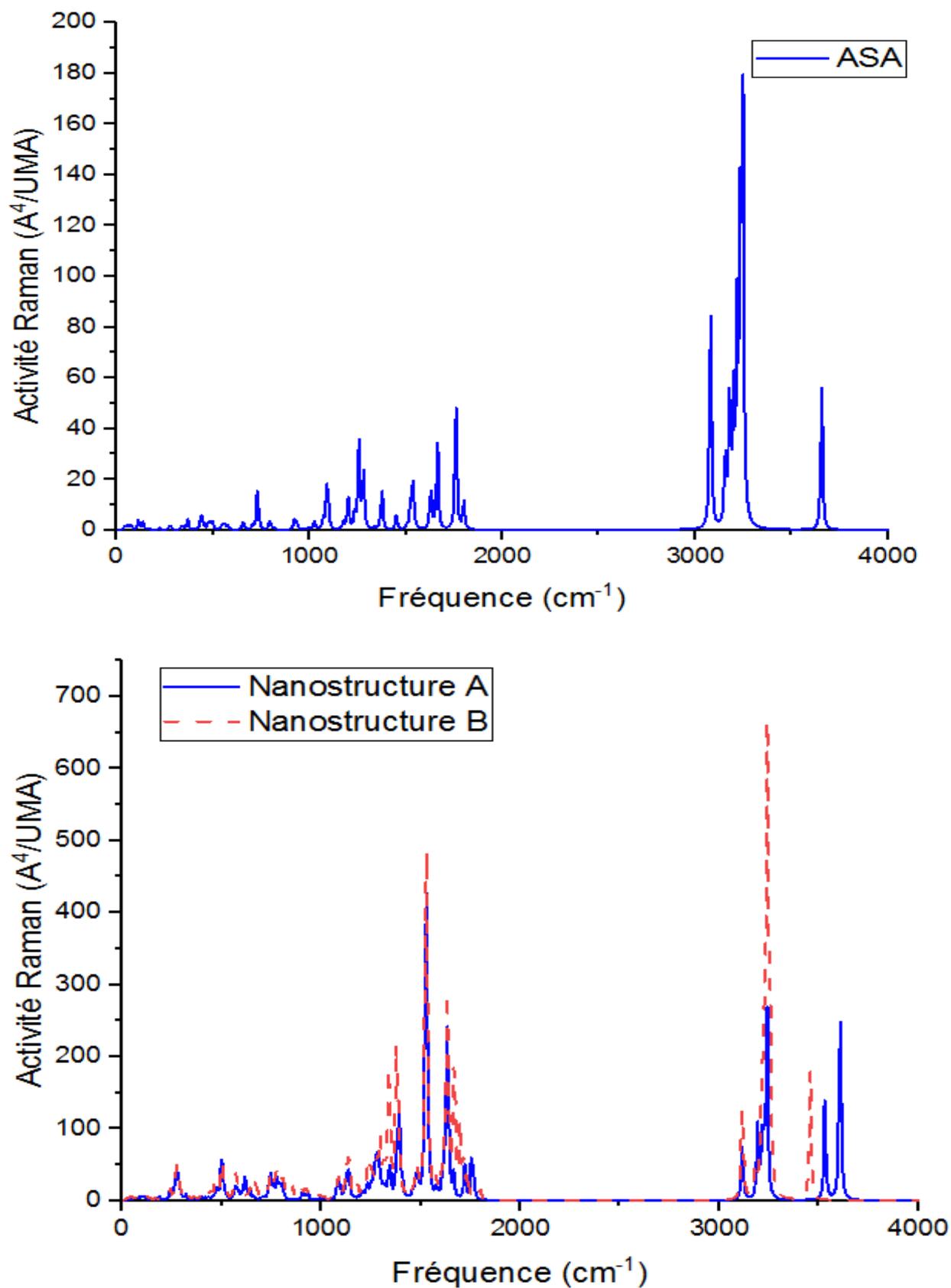


Figure 3.9 : Spectres vibrationnels des activités Raman des molécules d'acide acétylsalicylique, et des nanostructures A et B.

En raison de l'insuffisance des résultats en phase gazeuse des molécules pour décrire l'effet de solution, l'effet de solvation a été étudié en utilisant l'eau ($\epsilon = 78,4$) comme solvant pour les molécules. Pour ce processus, le formalisme de modèle continuum polarisé basé sur des équations intégrales (IEFPCM) est utilisée pour tenir compte des effets de solvation. Le modèle continuum SMD de Marenich et al. [131] a été utilisé pour corriger les énergies totales dans l'eau, d'après les corrections du modèle continuum polarisé ($E_{\text{corr}}^{\text{PCM}}$) ; à partir desquels nous avons déterminé les énergies libres de solvation de Gibbs (ΔG_{sol}).

Tableau 3.8 : Fréquences vibrationnelles et descriptions de quelques modes de vibrations des structures moléculaires calculées.

Fréquences vibrationnelles simulées (cm ⁻¹)			Fréquences vibrationnelles expérimentales (cm ⁻¹)	Descriptions
ASA	Nanostructure A	Nanostructure B		
3654	3605	3454	3480 ^a	Etirement O-H
3154	3112	3110	3090 ^b	Etirement C-H
1753,3 – 1793,8	1749,1 – 1760,2	1664,1 – 1730,4	1658,4 -1748,4 ^c	Etirement C=O
1658	1635	1631	1606 ^d	Etirement C=C

^aRef. [172]

^bRef. [173]

^cRef. [174]

^dRef. [175]

Le degré de solubilité d'une substance peut être prédit par l'énergie libre de solvation de Gibbs [176]. D'après les considérations thermodynamiques, les valeurs négatives de ΔG_{sol} signifient que le processus de solvation est spontané. Et aussi le degré de solubilité augmente avec la diminution de l'énergie libre de Gibbs de solvation et il est d'autant plus fort que l'énergie libre de Gibbs de solvation est plus négative. Les valeurs calculées des énergies totales après correction $E_{\text{corr}}^{\text{PCM}}$ sont respectivement de -648,50 ; -3349,16 et -3996,44 Hartree pour la molécule d'acide acétylsalicylique et nos nanostructures A et B. Et les énergies libres de solvation de Gibbs ΔG_{sol} sont respectivement de -23,65 ; -40,14 et -56,45 kcal/mol pour la molécule d'acide acétylsalicylique et nos nanostructures A et B. D'après les travaux de Zafar et al. [177] qui prédisent que les bonnes molécules thérapeutiques devraient avoir une valeur de ΔG_{sol} plus petite que -12 kcal/mol. Nous pouvons conclure suite au tableau 3.9 que nos molécules sont toutes des bons candidats à effet thérapeutique. En plus, on remarque qu'en

passant de la molécule d'acide acétylsalicylique à la nanostructure A le ΔG_{sol} diminue de l'ordre de -16,49 kcal/mol ; ce qui traduit le fait que la fonctionnalisation augmente la solubilité du médicament. Bien plus en passant de la nanostructure A à la nanostructure B, le ΔG_{sol} diminue encore considérablement de l'ordre de -16,31 kcal/mol ; ce qui traduit que la multifonctionnalisation rend plus soluble les molécules.

Tableau 3.9 : Energie libre de Gibbs de solvation pour les structures moléculaires calculées.

	ASA	Nanostructure A	Nanostructure B
Energie totale après correction PCM, E_{corr}^{PCM} (en Hartree)	-648,50	-3349,16	-3996,44
Energie libre de Gibbs de solvation, ΔG_{sol} (en kcal/mol)	-23,65	-40,14	-56,45

3.2.2. Propriétés thermodynamiques, d'optique non linéaire et électroniques des structures moléculaires modélisées.

3.2.2.1. Propriétés thermodynamiques

Les fonctions thermodynamiques standards (enthalpie, énergie libre de Gibbs, entropie et capacité thermique molaire à pression constante) des nanostructures modélisées ont été calculées à partir de l'analyse vibrationnelle et de la thermodynamique statistique. Ces propriétés thermodynamiques sont présentées dans le tableau 3.10 et les représentations graphiques des propriétés thermodynamiques H_m^0 , G_m^0 , S_m^0 , C_p^0 fonction des températures T sont illustrées à la figure 3.10. Les équations de corrélation quadratique des nanostructures modélisées sont les suivantes :

Nanostructure A :

$$H_m^0 = 3,81 \times 10^{-7} T^2 + 6,95 \times 10^{-5} T - 3349 \quad (R^2 = 0,999)$$

$$G_m^0 = -4,65 \times 10^{-7} T^2 - 8,40 \times 10^{-5} T - 3349 \quad (R^2 = 1,00)$$

$$S_m^0 = -2,49 \times 10^{-4} T^2 + 2,65 T + 187 \quad (R^2 = 0,999)$$

$$C_p^0 = -1,63 \times 10^{-3} T^2 + 3,64 T - 166 \quad (R^2 = 0,999)$$

Nanostructure B :

$$H_m^0 = 4,20 \times 10^{-7} T^2 + 1,20 \times 10^{-4} T - 3996 \quad (R^2 = 0,999)$$

$$G_m^0 = -5,67 \times 10^{-7} T^2 - 1,05 \times 10^{-4} T - 3996 \quad (R^2 = 1,00)$$

$$S_m^0 = -4,18 \times 10^{-4} T^2 + 3,35 T + 208 \quad (R^2 = 1,00)$$

$$C_p^0 = -2,12 \times 10^{-3} T^2 + 4,46 T - 180 \quad (R^2 = 0,999)$$

Tableau 3.10 : Enthalpie standard H_m^0 (Hartree), énergie libre de Gibbs standard G_m^0 (Hartree), entropie standard S_m^0 (J/mol.K) et capacité thermique molaire à pression constante C_p^0 (J/mol.K) des nanostructures modélisées à des températures comprises entre 100 et 900K.

Nanostructure A										
Température (K)	100	200	298,15	300	400	500	600	700	800	900
H_m^0	-3348,5	-3348,1	-3348,4	-3348,4	-3348,4	-3348,4	-3348,3	-3348,3	-3348,2	-3348,1
G_m^0	-3348,5	-3348,5	-3348,5	-3348,5	-3348,6	-3348,6	-3348,7	-3348,8	-3348,8	-3348,9
S_m^0	475,8	689,8	933,0	937,7	1199,0	1457,4	1704,7	1937,3	2154,4	2356,5
C_p^0	198,0	467,5	768,4	773,9	1047,2	1269,0	1441,3	1573,6	1675,5	1755,0

Nanostructure B										
Température (K)	100	200	298,15	300	400	500	600	700	800	900
H_m^0	-3995,6	-3995,6	-3995,6	-3995,6	-3995,5	-3995,5	-3995,4	-3995,3	-3995,3	-3995,2
G_m^0	-3995,6	-3995,6	-3995,7	-3995,7	-3995,7	-3995,8	-3995,9	-3996,0	-3996,1	-3996,2
S_m^0	564,6	845,3	1148,4	1154,2	1473,5	1787,1	2086,1	2366,9	2628,9	2872,8
C_p^0	270,2	593,2	945,8	952,2	1273,9	1536,2	1741,0	1899,2	2021,9	2118,4

Du tableau 3.10, le processus de formation des nanostructures est spontané et irréversible à cause des grandes valeurs négatives de H_m^0 et G_m^0 . L'effet de la température sur tous les paramètres thermodynamiques a été étudié et les résultats montrent clairement que H_m^0 , S_m^0 , C_p^0 augmentent avec la température tandis que G_m^0 décroît avec la température. Ce qui montre que le processus d'adsorption des nanostructures est plus favorable dans les faibles températures.

La formation des réactions de synthèse conduisant aux nanostructures A et B a été examinée en calculant la variation d'enthalpie (ΔH_T), la variation d'énergie libre de Gibbs (ΔG_T), la variation d'entropie (ΔS_T) et la variation de capacité thermique molaire à pression constante (ΔC_p). Les valeurs de ΔH_T , ΔG_T , ΔS_T et ΔC_p ont été calculées à l'aide d'équations similaires à celles utilisées pour calculer les énergies de liaison (Equations 3.5 et 3.6).

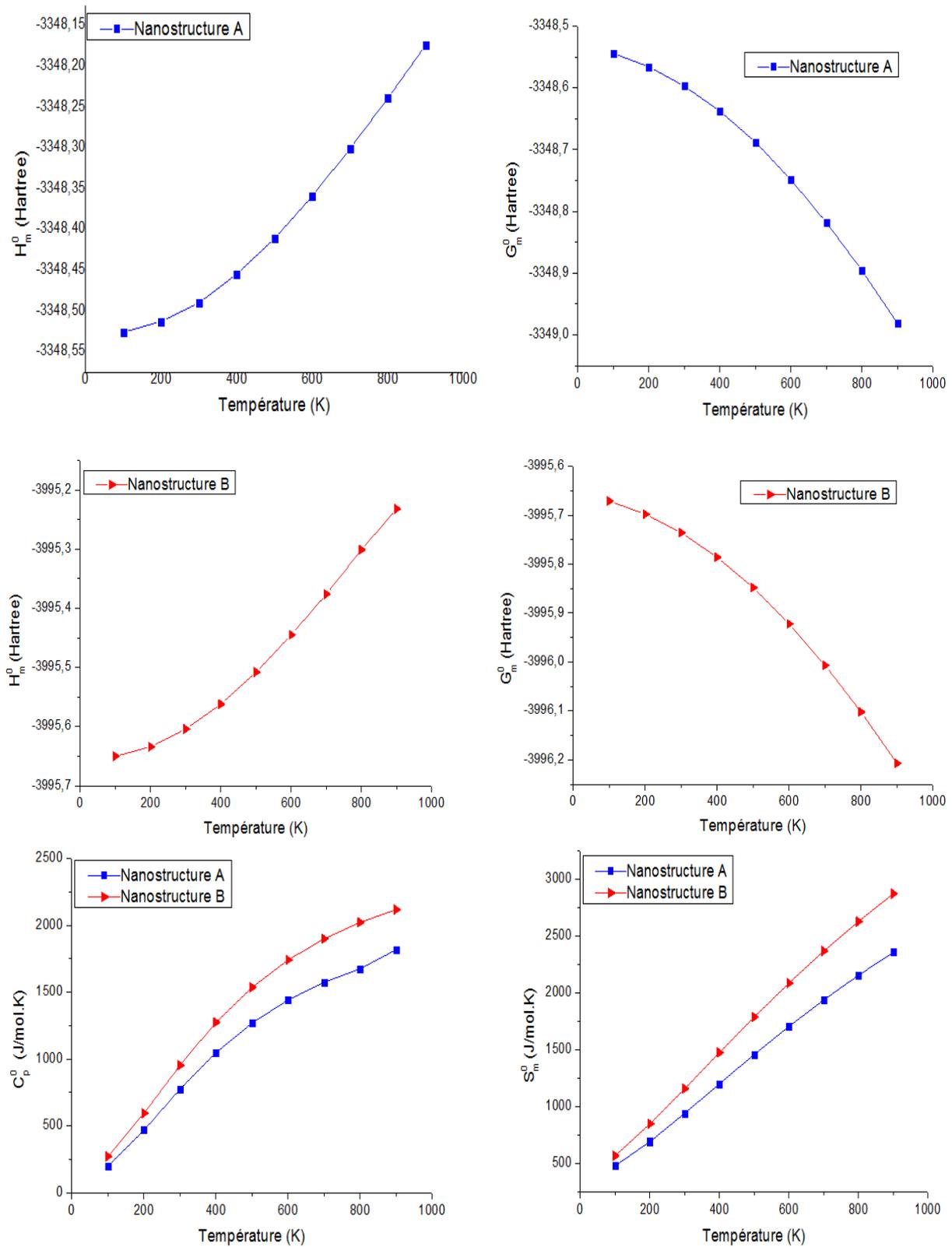


Figure 3.10 : Courbes de corrélation de l'enthalpie standard H_m^0 , de l'énergie libre de Gibbs standard G_m^0 , l'entropie standard S_m^0 et la capacité thermique molaire à pression constante C_p^0 avec les températures des nanostructures modélisées (100-900K).

Le tableau 3.11 montre les valeurs calculées ΔH_T , ΔG_T , ΔS_T et ΔC_p et la représentation graphique de ces résultats sont sur la figure 3.11.

Tableau 3.11 : Variation d'enthalpie ΔH_T (kJ/mol), variation d'énergie libre de Gibbs ΔG_T (kJ/mol), variation d'entropie ΔS_T (J/mol.K) et variation de capacité thermique molaire à pression constante ΔC_p (J/mol.K) des nanostructures à des températures allant de 100 à 900 K.

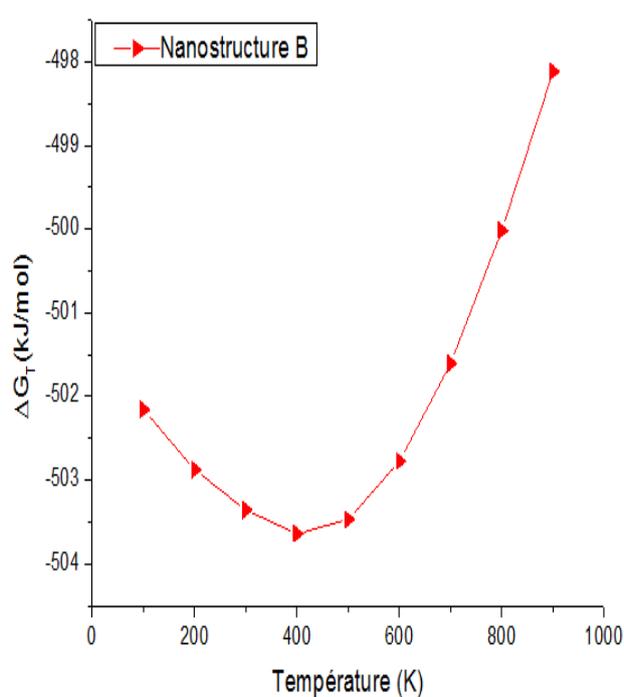
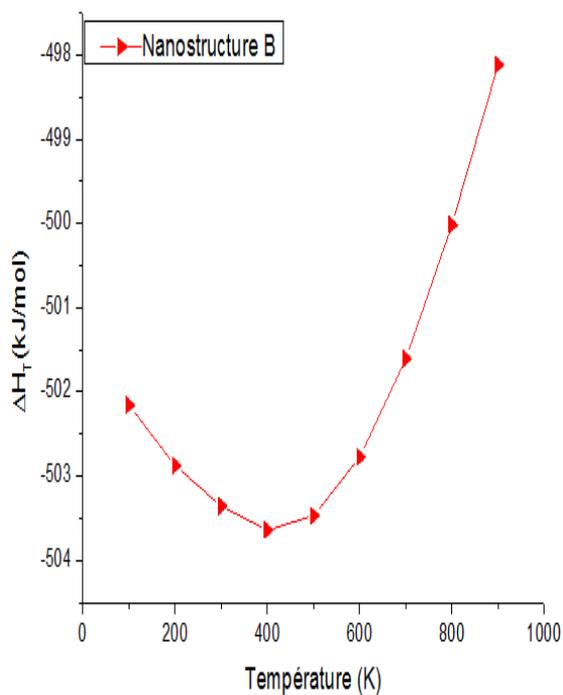
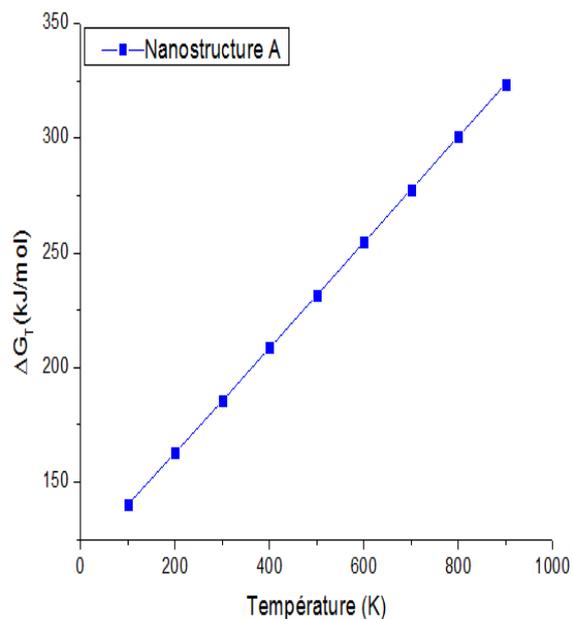
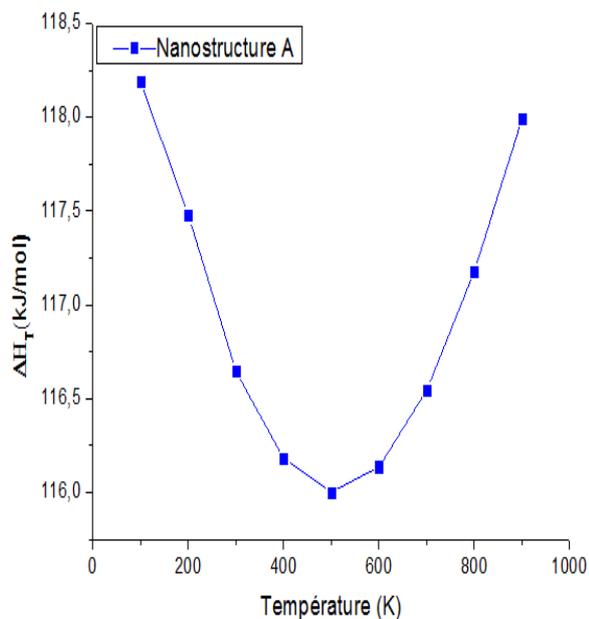
Nanostructure A										
Température (K)	100	200	298,15	300	400	500	600	700	800	900
ΔH_T	118,1	117,4	116,6	116,6	116,1	116,0	116,1	116,5	117,1	117,9
ΔG_T	140,2	162,7	185,0	185,4	208,4	231,5	254,6	277,7	300,7	323,6
ΔS_T	-220,8	-226,2	-229,2	-229,2	-230,7	-231,1	-230,8	-230,2	-229,4	-228,4
ΔC_p	-8,426	-7,779	-6,460	-6,411	-3,431	-0,160	2,796	5,283	7,309	8,936

Nanostructure B										
Température (K)	100	200	298,15	300	400	500	600	700	800	900
ΔH_T	-502,1	-502,8	-503,36	-503,3	-503,6	-503,4	-502,7	-501,6	-500,0	-498,1
ΔG_T	-456,6	-412,6	-368,2	-367,3	-322,0	-276,6	-231,3	-186,1	-141,1	-96,4
ΔS_T	-446,6	-451,2	-453,1	-453,2	-454,0	-453,6	-452,4	-450,6	-448,5	-446,2
ΔC_p	-11,367	-4,726	-4,450	-4,408	-0,805	4,351	9,451	13,889	17,554	20,506

3.2.2.2. Propriétés d'optique non linéaire

Le tableau 3.10 résume les valeurs du moment dipolaire μ_0 , de la polarisabilité moyenne α_0 , de l'hyperpolarisabilité statique de premier ordre β_0 , des énergies HOMO (E_{HOMO}), LUMO (E_{LUMO}) et du gap HOMO – LUMO (E_{gap}) de tous nos systèmes étudiés dans ce travail. Les valeurs calculées de la polarisabilité moyenne α_0 , de l'hyperpolarisabilité statique de premier ordre β_0 ont été converties en unités coulombiens par les relations suivantes : 1 a.u. de $\alpha_0 = 0,1482 \times 10^{-24}$ esu = $1,6487 \times 10^{-41}$ C²m²J⁻¹ et 1 a.u. de $\beta_0 = 8,6393 \times 10^{-33}$ esu = $3,2063 \times 10^{-53}$ C³m³J⁻². De ce tableau 3.10, nous remarquons qu'en solution aqueuse toutes les propriétés électroniques et d'optique non linéaire de nos systèmes augmentent par rapport à la phase gazeuse. Le moment dipolaire de la molécule isolée d'acide acétylsalicylique est plus grand que

celui de la nanostructure A en phase gazeuse comme en solution aqueuse. Mais on voit que le moment dipolaire de la nanostructure B est plus grand que celui de la molécule isolée d'acide acétylsalicylique ; ainsi la multifonctionnalisation rend plus polaire la molécule isolée. La polarisabilité moyenne de la nanostructure B est plus grande que celles de la nanostructure A et de la molécule isolée d'acide acétylsalicylique en phase gazeuse et en solution aqueuse.



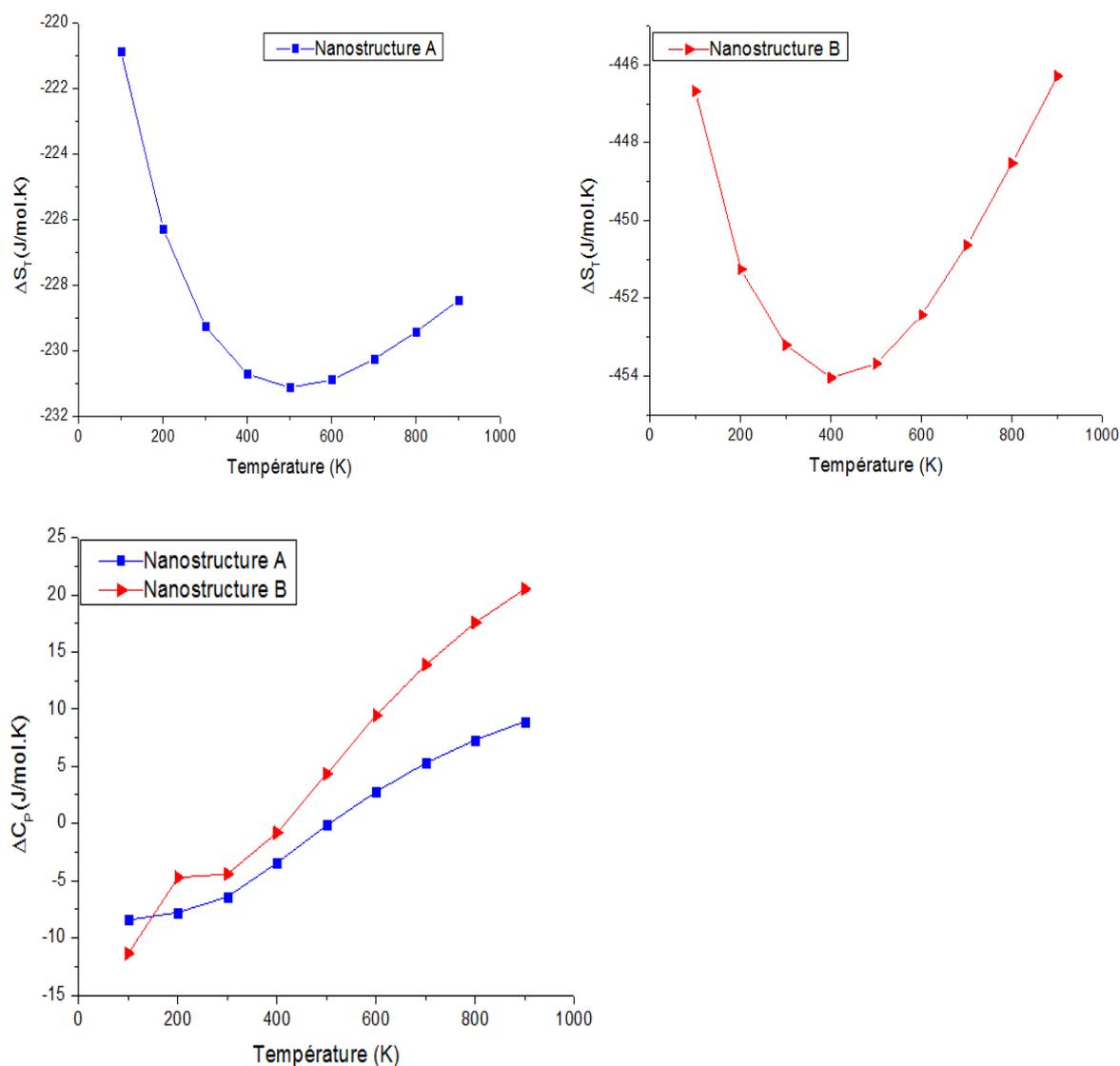


Figure 3.11 : Courbes de la variation d'enthalpie (ΔH_T), la variation d'énergie libre de Gibbs (ΔG_T), la variation d'entropie (ΔS_T) et la variation de capacité thermique molaire à pression constante (ΔC_p) avec les températures (T) des nanostructures formées.

Les valeurs théoriques de l'hyperpolarisabilité statique de premier ordre des nanostructures A et B sont respectivement de $1881,4889 \times 10^{-53} \text{ C}^3 \text{ m}^3 \text{ J}^{-2}$ et $1899,6860 \times 10^{-53} \text{ C}^3 \text{ m}^3 \text{ J}^{-2}$ en phase gazeuse, $4980,0293 \times 10^{-53} \text{ C}^3 \text{ m}^3 \text{ J}^{-2}$ et $6435,6970 \times 10^{-53} \text{ C}^3 \text{ m}^3 \text{ J}^{-2}$ en solution aqueuse. Nous pouvons noter que ces hyperpolarisabilités statiques de premier ordre des nanostructures A et B sont de l'ordre de 2 fois plus grandes que celle de la molécule d'acide acétylsalicylique en phase gazeuse et respectivement de 3 et 4 fois plus grandes que celle de la molécule d'acide acétylsalicylique en solution aqueuse. L'urée étant une molécule organique

considérée comme référence pour la comparaison des bonnes propriétés d'optique non linéaire [178]. L'hyperpolarisabilité statique de premier ordre des nanostructures A et B en solution aqueuse sont respectivement de 36 et 47 fois celle de la valeur de l'urée ($\beta_0=138,365 \times 10^{-53} \text{ C}^3\text{m}^3\text{J}^{-2}$) avec la même base. Preuve que nos nanostructures sont des bons candidats pour des applications en optique non linéaire. Et particulièrement la multifonctionnalisation améliore nettement les propriétés non linéaires des molécules.

Tableau 3.12: Propriétés d'optique non linéaire et électroniques (moment dipolaire μ_0 ($\times 10^{-30}$ Cm), polarisabilité moyenne α_0 ($\times 10^{-41} \text{ C}^2\text{m}^2\text{J}^{-1}$), hyperpolarisabilité statique de premier ordre β_0 ($\times 10^{-53} \text{ C}^3\text{m}^3\text{J}^{-2}$), énergies HOMO et LUMO E_{HOMO} et E_{LUMO} (eV), et énergie gap E_{gap} (eV) des systèmes moléculaires simulés en phase gazeuse et en solution aqueuse.

Propriétés	ASA		Nanostructure A		Nanostructure B	
	Phase gazeuse	Solution aqueuse	Phase gazeuse	Solution aqueuse	Phase gazeuse	Solution aqueuse
μ_0	8,4705	11,8552	8,8634	12,5004	9,3671	20,5360
α_0	164,6637	209,7628	1014,4105	1640,3100	1199,7148	1881,9907
β_0	829,7745	1462,7841	1881,4889	4980,0293	1899,6860	6435,6970
E_{HOMO}	-7,2640	-7,2981	-6,2618	-6,0199	-6,1114	-6,0134
E_{LUMO}	-2,0996	-1,9214	-3,5619	-3,3097	-3,4188	-3,3078
E_{gap}	5,1643	5,3707	2,6999	2,7101	2,6925	2,7056

3.2.2.3. Propriétés électroniques

Les densités d'état totales (DOSs) et les orbitales HOMO et LUMO des structures moléculaires simulées en phase gazeuse sont présentées sur les figures 3.12 et 3.13. Nous pouvons observer que les frontières des orbitales moléculaires des nanostructures A et B sont majoritairement distribuées sur les fullerènes. Ce qui rend cette région plus active aux sites électrophile et nucléophile. De même la fonctionnalisation améliore le gap électronique (E_{gap}) de la molécule d'acide acétylsalicylique qui passe de 5,1643 eV à 2,6999 eV pour la nanostructure A et à 2,6925 eV pour la nanostructure B en phase gazeuse (voir tableau 3.10). En solution aqueuse, le band gap (E_{gap}) passe de 5,3707 eV pour la molécule d'acide acétylsalicylique à 2,7101 eV pour la nanostructure A et à 2,7056 eV pour la nanostructure B. Ainsi l'effet de solvation augmente juste légèrement les gaps électroniques des molécules étudiées. Nous pouvons noter que le passage de la fonctionnalisation à une molécule d'acide acétylsalicylique (nanostructure A) et à deux molécules d'acide acétylsalicylique (nanostructure B) ne varie que très légèrement le gap électronique de 2,699 eV à 2,6925 eV en

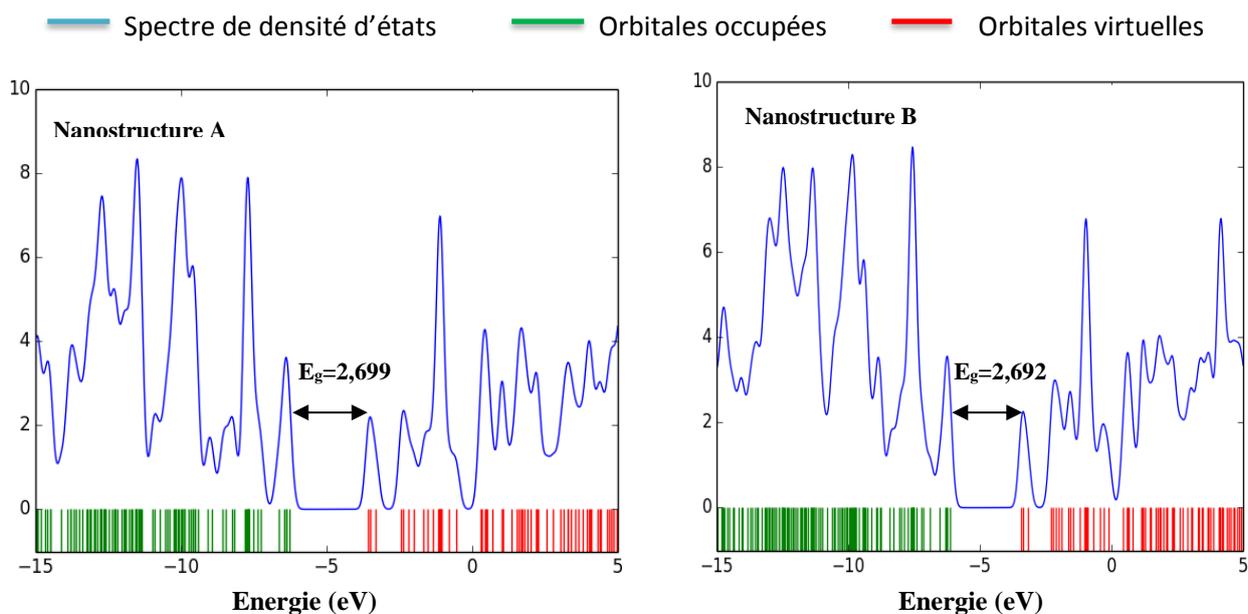


Figure 3.12 : Densités d'états des nanostructures simulées en phase gazeuse.

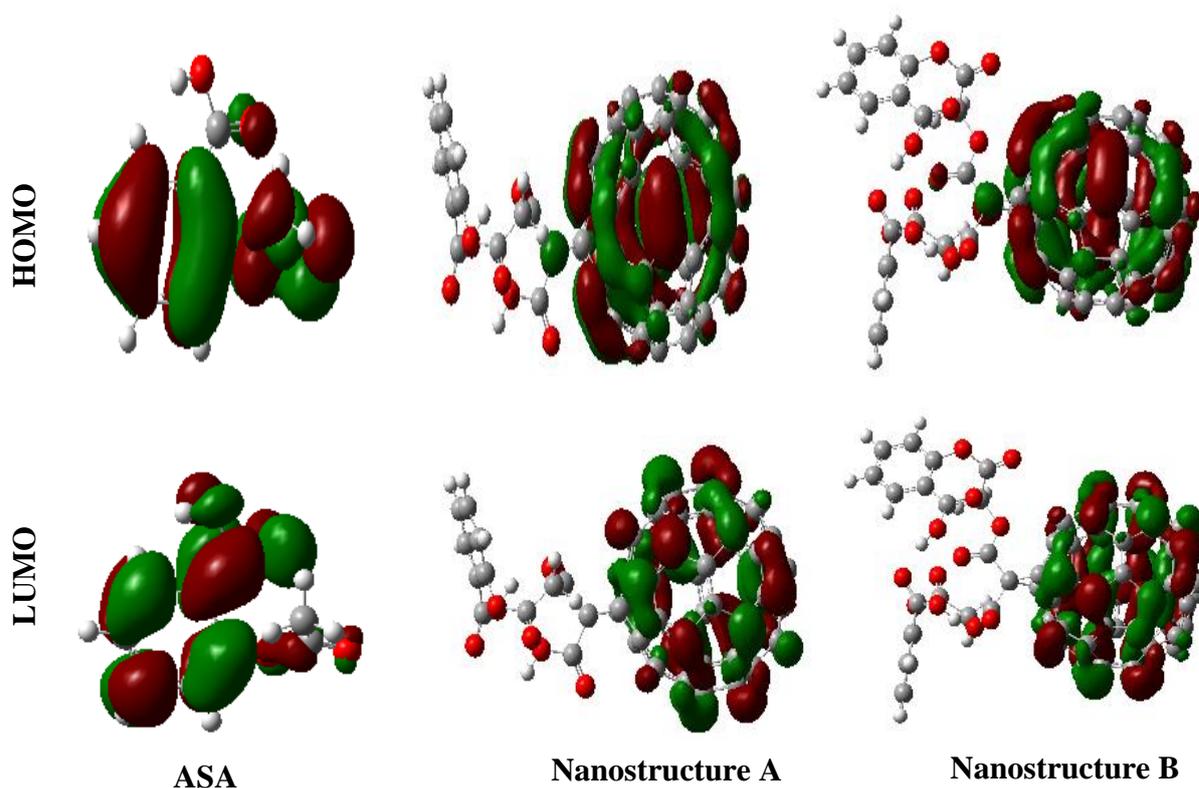


Figure 3.13 : Diagrammes des orbitales moléculaires HOMO et LUMO des nanostructures modélisées (Couleur rouge : zone fortement électrophile ; couleur verte : zone fortement nucléophile).

phase gazeuse et de 2,7101 eV à 2,7056 eV en solution aqueuse. Donc la multifonctionnalisation ne varie pas considérablement les propriétés électroniques des nanostructures. Bien plus nous remarquons que les valeurs calculées du band gap de nos nanostructures A et B sont légèrement plus améliorées par rapport à celui du fullerène non dopé (2,77 eV) tel que publié par les travaux de Shukla et Leszczynski [167].

3.2.3. Descripteurs moléculaires quantiques de réactivité globale

Le tableau 3.11 présente les descripteurs globaux de réactivité comme l'affinité électronique (AE), le potentiel d'ionisation (PI), l'électronégativité (χ), le potentiel chimique (μ), la dureté chimique (η), la souplesse (S), l'indice d'électrophilicité (ω) et le nombre fractionnaire d'électrons transférés (ΔN) pour nos différents systèmes. Toutes les valeurs calculées des descripteurs globaux de réactivité AE, PI, χ , μ , η et ω de la molécule d'acide acétylsalicylique sont en accord avec les résultats publiés dans la littérature par Kayadibi et al. [179] par la B3LYP/6-31G**.

Tableau 3.13 : Descripteurs moléculaires quantiques de réactivité des nanostructures moléculaires modélisées en phase gazeuse et en solution aqueuse.

Descripteurs moléculaires quantiques	Nanostructure A		Nanostructure B		ASA		ASA (Théorique)
	Phase gazeuse	Solution aqueuse	Phase gazeuse	Solution aqueuse	Phase gazeuse	Solution aqueuse	Phase gazeuse
AE/eV	3,5619	3,3097	3,4188	3,3078	2,0996	1,9214	1,380
PI/eV	6,2618	6,0199	6,1114	6,0134	7,2640	7,2981	7,052
χ/eV	4,9118	4,6648	4,7651	4,6606	4,6818	4,6097	4,216
μ/eV	-4,9118	-4,6648	-4,7651	-4,6606	-4,6818	-4,6097	-
η/eV	1,3499	1,3551	1,3463	1,3528	2,5822	2,6883	2,836
S/eV⁻¹	0,7407	0,7379	0,7427	0,7392	0,3872	0,3719	0,353
ω/eV	8,9361	8,0290	8,4328	8,0282	4,2443	3,9521	3,13
$\Delta N/e$	-0,0292	-0,0068	-0,0106	-0,0062	-	-	-

Les nanostructures A et B présentent des grandes valeurs de AE et PI, signifiant ainsi que ce sont des bons systèmes accepteurs et donneurs d'électrons aux systèmes appropriés. Une molécule molle est plus réactive qu'une molécule dure parce que la molécule dure a un large gap énergétique [180]. Du tableau 3.11, nous constatons que nos nanostructures A et B sont

plus molles que la molécule d'acide acétylsalicylique car leurs duretés chimiques (η) sont plus faibles et leurs souplesses (S) sont plus grandes ; ainsi elles sont plus réactives. L'indice d'électrophilicité (ω) montre l'énergie de stabilisation d'un système moléculaire au moment de la réception d'électron de l'environnement, et une grande ou faible valeur de ω signifie respectivement un bon composé électrophile ou nucléophile [181]. Du tableau 3.11, nous constatons que nos nanostructures A et B ont des valeurs de l'indice d'électrophilicité (ω) plus grandes que celle de la molécule d'acide acétylsalicylique, ainsi ils sont plus électrophiles que notre molécule d'acide acétylsalicylique isolée et par conséquent des bons candidats thérapeutiques. Du tableau 3.11, nous avons les valeurs des quantités de charge transférée entre les radicaux des molécules d'acide acétylsalicylique et les nanovecteurs, trouvée en utilisant la méthode ΔN . Une valeur de ΔN positive indique que le radical du composé 1 ou 2 joue le rôle d'accepteur d'électrons, tandis qu'une valeur de ΔN négative indique que le radical de la molécule d'acide acétylsalicylique agit comme un donneur d'électrons. Dans les nanostructures A et B, les valeurs ΔN sont négatives, donc les radicaux de la molécule d'acide acétylsalicylique jouent le rôle de donneurs d'électrons au nanovecteur ; ainsi les charges sont transférées du radical de la molécule d'acide acétylsalicylique au nanovecteur. Nous constatons qu'avec la multifonctionnalisation, lors du passage de la nanostructure A à B la quantité de charges transférées diminue car au lieu d'un seul radical de la molécule d'acide acétylsalicylique, il y a maintenant deux radicaux qui transmettent les charges.

La Figure 3.14 présente la densité totale électronique de répartition sur la surface avec le potentiel électrostatique des nanostructures A et B. Le potentiel croît dans l'ordre rouge < orange < jaune < vert < bleu. Les atomes localisés dans la région rouge sont des sites de potentiel négatif et participent dans les réactions électrophiles, alors que les atomes localisés dans les régions bleues sont positifs et participent dans les réactions nucléophiles. Les atomes d'oxygène sont des sites de potentiel plus négatif et sont engagés dans les réactions électrophiles. Les atomes de carbone et d'hydrogène sont des sites de potentiel positif et participent dans les réactions nucléophiles. Preuve que notre réaction de fonctionnalisation s'est faite sur les bons sites, d'oxygène (électrophile pour l'ylure de fullerène) avec le groupement méthyl (nucléophile pour le radical d'acide acétylsalicylique). Ces résultats nous donnent des informations sur les sites où les molécules étudiées peuvent avoir des interactions intermoléculaires avec les autres composés.

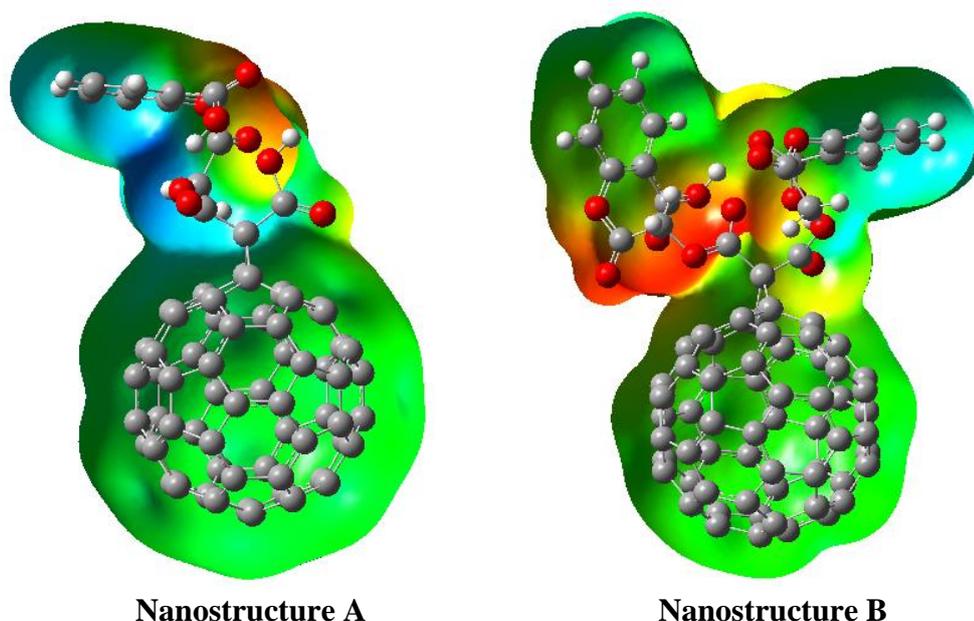


Figure 3.14 : Densité totale électronique de répartition sur la surface avec le potentiel électrostatique des nanostructures A et B.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté d'une part les résultats de la greffe de trois anti-inflammatoires non stéroïdiens, notamment la nimésulide, le diclofénac et l'acide méfénamique, à l'extrémité des fullerènes non dopés et dopés et les calculs des énergies de réaction correspondantes. D'autre part, les résultats de la greffe d'une et deux molécules d'aspirine sur des ylures de fullerènes et les calculs des énergies de liaison ainsi que les propriétés thermodynamiques. Les résultats obtenus dans les deux cas ont révélé qu'il est possible de synthétiser ces nanomatériaux. En outre, les énergies libres de Gibbs de solvation de ces nanomatériaux montrent que leur dissolution dans l'eau est thermodynamiquement favorable. La fonctionnalisation des fullerènes par des anti-inflammatoires non stéroïdiens augmente considérablement les réponses non linéaires et améliore la conductivité de ces fullerènes. De plus, les propriétés non linéaires de ces nanomatériaux augmentent considérablement avec le dopage et le nombre de molécules greffées. Tandis que le gap d'énergie diminue considérablement avec le dopage préalable du fullerène et légèrement avec la fonctionnalisation de plusieurs molécules. Ceci entraîne une augmentation de la conductivité électrique avec le dopage. Ces nanomatériaux sont mous, fortement réactifs et électrophiles. La

solvation augmente les réponses non linéaires et la plupart des descripteurs moléculaires quantiques de toutes ces structures moléculaires nanométriques. Le transfert de charge s'effectue des molécules greffées vers les nanovecteurs que sont les fullerènes. En outre, les calculs des énergies de liaison de ces nanomatériaux ont montré que ces nanomatériaux sont stables. La stabilité augmente avec le dopage préalable du fullerène et avec le nombre de molécules greffées. L'analyse des propriétés structurales de ces nanomatériaux montre une conformité avec des travaux expérimentaux. Par conséquent la fonctionnalisation des fullerènes par des anti-inflammatoires peut se faire pour le transport ciblé et la meilleure voie est la multifonctionnalisation qui consiste à augmenter la capacité de charges. En ce qui concerne les applications électroniques et non linéaires, la fonctionnalisation sur des fullerènes préalablement dopés améliore considérablement ces propriétés.

**CONCLUSION GENERALE ET
PERSPECTIVES**

Le travail présenté de cette thèse porte sur les « **Simulations atomistiques de la fonctionnalisation des fullerènes par des anti-inflammatoires non stéroïdiens** ». L'objectif principal est la modélisation de nouvelles nanostructures hybrides, pour des applications en nanomédecine, par thérapie ciblée et en nanotechnologie, pour les matériaux électroniques et non linéaires. Cette thèse met en exergue par les méthodes de simulations DFT, l'importance de la fonctionnalisation, de la multifonctionnalisation, et du dopage des fullerènes pour la conception des nanomatériaux hybrides.

Dans le **chapitre 1**, nous avons présenté les généralités sur les fullerènes, tout en mettant en évidence leurs différentes propriétés (structurales, physiques, chimiques et biomédicales) qui augmentaient leur gamme d'applications. Nous avons aussi vu que de par leurs multiples voies de fonctionnalisation, les fullerènes étaient des bons candidats pour la nanomédecine et la thérapie ciblée des molécules médicamenteuses. Ensuite, nous avons présenté quelques anti-inflammatoires non stéroïdiens principalement l'acide acétylsalicylique, l'acide méfénamique, le diclofénac et la nimésulide, qui seront par la suite fonctionnalisés sur nos fullerènes. Enfin, quelques techniques de caractérisation des composés moléculaires par la diffractométrie aux rayons X, la spectroscopie Raman et la spectroscopie infrarouge (IR) ont été présentées.

Dans le **chapitre 2**, nous avons présenté les méthodes de modélisation moléculaire ; particulièrement, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) que nous avons utilisée dans les simulations de cette thèse. Ensuite, nous avons présenté les méthodes de solvation et la méthodologie de détermination des propriétés non linéaires (polarisabilité moyenne et hyperpolarisabilité de premier ordre), des propriétés électroniques (gap électronique et moment dipolaire) et des descripteurs moléculaires quantiques de réactivité (potentiel chimique, électronégativité, dureté, mollesse, indice d'électrophilicité et transfert de charges entre deux molécules). Enfin, nous avons terminé par la présentation des logiciels de visualisation Gauss View 5 et de simulation Gaussian 09, dans lequel est implémenté la DFT avec les fonctionnelles et bases utilisées dans nos travaux. Il est à noter que la fonctionnelle B3LYP avec l'ensemble de bases 6-31G(d) sont utilisées pour les simulations des fonctionnalisations des fullerènes non dopés et dopés à l'atome de silicium par la nimésulide, le diclofénac et l'acide méfénamique. La même fonctionnelle avec la base 6-31G est utilisée pour les simulations de la multifonctionnalisation de l'ylure de fullerène par l'acide acétylsalicylique.

Dans le **chapitre 3**, nous avons présenté premièrement les résultats de l'étude des nanostructures formées par la fonctionnalisation des fullerènes purs et dopés par la nimésulide, le diclofénac et l'acide méfénamique. Par les méthodes DFT, nous avons calculé les propriétés structurales, thermodynamiques, d'optique non linéaire et électroniques, ainsi que les descripteurs de réactivité globale des fullerènes C₆₀ non dopés et dopés C₅₉Si, fonctionnalisés par les molécules d'AINS. Pour nos nanostructures, des distorsions locales sont induites sur le fullerène, le long des directions de l'axe de la fonctionnalisation. La distorsion est ainsi due à une réorganisation des longueurs des liaisons C – C du fullerène qui varient dans le cas de la liaison, 5 – 6 (jonction pentagone-hexagone) de l'ordre de 1,513 Å à 1,566 Å pour nos nanostructures comparées à la longueur parfaite de la liaison 5 – 6 du fullerène qui est de l'ordre de 1,458 Å. On résume de ces analyses que la distorsion est très faible dans le cas des molécules d'AINS fonctionnalisées aux fullerènes C₅₉Si, par rapport aux molécules fonctionnalisées directement sur le fullerène C₆₀ non dopé. De même, on remarque que les interactions augmentent davantage lorsqu'on fonctionnalise les molécules d'AINS sur le fullerène dopé à l'atome de silicium. Car comparativement aux fonctionnalisations sur des fullerènes purs les énergies de liaison des fullerènes dopés diminuent de -11,53 à -18,67 kcal/mol pour la fonctionnalisation à la nimésulide ; de -17,06 à -86,24 kcal/mol pour la fonctionnalisation au diclofénac et de -13,99 à -68,02 kcal/mol pour la fonctionnalisation à l'acide méfénamique. Cela démontre que les systèmes fonctionnalisés aux fullerènes sont plus stables lorsqu'ils sont tout d'abord dopés au silicium. Plus encore l'analyse vibrationnelle des fréquences démontre cette stabilité. De l'étude de la solvation, il en ressort que toutes les nanostructures sont solubles dans l'eau, et les nanostructures non dopées sont plus solubles que les nanostructures dopées. Car comparativement aux fonctionnalisations sur des fullerènes purs les énergies libres de solvation des fullerènes dopés diminuent, passant de -25,22 à -23,16 kcal/mol pour la nimésulide ; de -14,77 à -13,56 kcal/mol pour le diclofénac et de -10,44 à -9,04 kcal/mol pour l'acide méfénamique. De notre étude, il en ressort également que les propriétés d'optique non linéaire des fullerènes sont très élevées lorsqu'ils sont dopés à l'atome de silicium, de même la fonctionnalisation de ces fullerènes par nos AINS accroît considérablement leurs propriétés d'optique non linéaire. Dans ce sens, la nimésulide fonctionnalisée sur le fullerène dopé à l'atome de silicium a révélé de meilleures propriétés d'optique non linéaire qui seraient environ 213 fois l'hyperpolarisabilité de premier ordre de l'urée prise comme référence. Dans ce travail, nous avons aussi démontré que la fonctionnalisation améliore nettement le gap électronique et de même, le dopage améliore encore nettement ce gap électronique ; ce qui serait très favorable

pour l'utilisation de nos nanostructures comme nouveaux matériaux pour les applications d'optique non linéaires et électroniques. De même l'étude des descripteurs de réactivité globale nous a permis de comprendre que la fonctionnalisation et le dopage rendaient nos molécules médicamenteuses chimiquement plus aptes et moins réactives dans le processus de transport dans l'organisme.

En deuxième partie, nous avons présenté l'étude des nanostructures modélisées par la multifonctionnalisation des fullerènes ylides par l'acide acétylsalicylique. Il en ressort qu'en performant les calculs DFT sur les ylures de fullerènes par mono-fonctionnalisation d'une molécule d'acétylsalicylique (ASA) pour obtenir la nanostructure A et par bi-fonctionnalisation de deux molécules d'acide acétylsalicylique pour obtenir la nanostructure B. Nos résultats nous ont permis de voir que le processus de formation de nos nanostructures était énergétiquement favorable. Les variations des paramètres géométriques des radicaux des molécules d'acide acétylsalicylique étaient faibles de moins de 5% des valeurs expérimentales reportées. L'augmentation du nombre de molécules d'acide acétylsalicylique fonctionnalisées sur l'ylure de fullerène augmentait la stabilité énergétique des nanostructures formées, car l'énergie de liaison diminuait de -63,346 à -111,587 kcal/mol pour le passage de la mono- à la bi-fonctionnalisation. L'analyse du spectre vibrationnel de nos nanostructures montrait qu'il n'y avait aucune fréquence imaginaire, donc les systèmes formés étaient tous très stables et présentaient quelques modes de vibrations en accord avec les données expérimentales. Nous avons démontré que le processus de solvation dans l'eau de nos systèmes était spontané. Bien plus en augmentant le nombre de molécules fonctionnalisées, nos nanostructures étaient de plus en plus solubles, car en passant de la mono- à la bi-fonctionnalisation l'énergie libre de Gibbs de solvation diminuait de -40,14 à -56,45 kcal/mol. Nous avons remarqué que la multifonctionnalisation améliore nettement les propriétés d'optique non linéaire des nanostructures, car l'hyperpolarisabilité statique de premier ordre des nanostructures A et B sont respectivement de 36 et 47 fois celle de la valeur de l'urée. Ces nanostructures sont ainsi des bons candidats pour des applications en optique non linéaire. Les nanostructures A et B sont des bons systèmes échangeurs d'électrons avec les systèmes appropriés. Les nanostructures A et B sont plus molles, plus électrophiles et plus réactives que la molécule d'acide acétylsalicylique. Lors de la fonctionnalisation des nanostructures A et B, les charges sont transférées du radical de la molécule d'acide acétylsalicylique au nanovecteur. Mais avec la multifonctionnalisation, lors du passage de la nanostructure A à B la quantité de charges transférées diminue car au lieu d'un seul radical de la molécule d'acide acétylsalicylique, il y a

partage de charges entre les deux radicaux qui transmettent les charges. Les sites d'atomes d'oxygène sont électrophiles alors que les sites des atomes de carbone et d'hydrogène sont des sites nucléophiles.

Enfin, nous concluons que l'étude des propriétés physico-chimiques, électroniques et non linéaires des systèmes modélisés nous a permis de réaliser que les nanostructures formées pouvaient servir en nanomédecine pour la vectorisation des anti-inflammatoires et aussi en nanotechnologie pour les matériaux électroniques et d'optique non linéaire. Plusieurs questions sont cependant restées en suspens au cours et même au terme de cette recherche. Dans la suite de nos travaux de recherche, il sera question pour nous :

- Etendre ces études de fonctionnalisation aux études de multifonctionnalisation à l'aide de la prédiction de la méthode de « Machine Learning » ;
- Voir l'effet de plusieurs autres solvants excepté l'eau ;
- Faire une étude comparative avec d'autres systèmes de vectorisation comme les graphènes et les nanotubes de carbone.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Damien Voiry, "Solubilisation et fonctionnalisation covalente de nanotubes de carbone et autres formes de carbone nanostructurées," *Matériaux*, Ecole doctorale des Sciences Chimiques (2010) 1-289.
- [2] Albatoul Zakaria, "Vectorisation d'une molécule proapoptotique TRAIL par des nanotubes de carbone (NTCs): cible thérapeutique prometteuse du cancer," *Ecole doctorale: Environnements-Santé* (2015) 1-281.
- [3] O. M. Koo, I. Rubinstein et H. Onyuksel, "Role of nanotechnology in targeted drug delivery and imaging: a concise review," *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 1 (3) (2005) 193-212.
- [4] H. Blain, J. Y. Jouzeau, P. Netter et C. Jeandel, "Non-steroidal anti-inflammatory drugs with selective inhibitory activity on cyclooxygenase 2. Interest and future prospects," *La Revue de Médecine Interne* 21 (2000) 978-988.
- [5] I. M. Jauris, C. F. Matos, C. Saucier, E. C. Lima, A. J. G. Zarbin, S. B. Fagan, F. M. Machado et I. Zanella, "Adsorption of sodium diclofenac on graphene: a combined experimental and theoretical study," *Physical Chemistry Chemical Physics* 18 (2016) 1526-1536.
- [6] C. Michaux, C. Charlier, F. Julémont, X. de Leval, J. M. Dogné, B. Pirotte et F. Durant, "A new potential cyclooxygenase -2 inhibitor, pyridinic analogue of nimesulide," *European Journal of Medicinal Chemistry* 40 (2005) 1316-1324.
- [7] P. Pantziarka, V. Sukhatme, G. Bouche, L. Meheus et V. P. Sukhatme, "Repurposing drugs in oncology (ReDo) – diclofenac as an anti-cancer agent," *Ecancer* 10 (610) 1-28.
- [8] R. H. Boger, S. M. Bode-Boger, F. M. Gutzki, D. Tsikas, H. P. Weskott, et J. C. Frolich, "Rapid and selective inhibition of platelet aggregation and thromboxane formation by intravenous low dose aspirin in man," *Clinical Science*, 84 (5) (1993) 517-524.
- [9] Z. Wang, H. Li, J. Chen, Z. Xue, B. Wu et X. Lu, "Acetylsalicylic acid electrochemical sensor based on PATP–AuNPs modified molecularly imprinted polymer film," *Talanta* 85 (3) (2011) 1672-1679.

- [10] M. F. Attie, J. R. Gill, J. L. Stock, A. M. Spiegel, R. W. Downs, M. A. Levine, et S. J. Marx, "Urinary calcium excretion in familial hypocalciuric hypercalcemia. Persistence of relative hypocalciuria after induction of hypoparathyroidism," *The Journal of Clinical Investigation* 72 (2) (1983) 667-676.
- [11] D. A. Pearson, T. G. Paglieroni, D. Rein, T. Wun, D. D. Schramm, J. F. Wang, R. R. Holt, R. Gosselin, H. H. Schmitz et C. L. Keen "The effects of flavanol-rich cocoa and aspirin on ex vivo platelet function," *Thrombosis Research* 106 (4-5) (2002) 191-197.
- [12] T. S. Poulsen, S. R. Kristensen, L. Korsholm, T. Haghfelt, B. Jorgensen, P. B. Licht et H. Mickey, "Variation and importance of aspirin resistance in patients with known cardiovascular disease," *Thrombosis Research* 120 (4) (2007) 477-484.
- [13] A. Y. Gasparyan, T. Watson et G. Y. Lip, "The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance," *Journal of the American College of Cardiology* 51 (19) (2008) 1829-1843.
- [14] A. O. Maree, R. J. Curtin, M. Dooley, R. M. Conroy, P. Crean, D. Cox et D. J. Fitzgerald, "Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease," *Journal of the American College of Cardiology* 46 (7) (2005) 1258-1263.
- [15] S. Weggen, M. Rogers et J. Eriksen, "NSAIDs: small molecules for prevention of Alzheimer's disease or precursors for future drug development?," *Trends in Pharmacological Sciences* 28 (10) (2007) 536-543.
- [16] D. Lawrence, "Retrospective data strengthen Alzheimer's link with aspirin and NSAIDs," *The Lancet* 360 (9338) (2002) 1003.
- [17] P. M. Rothwell, M. Wilson, J. F. Price, J. F. F. Belch, T. W. Meade et Z. Mehta, "Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials," *The Lancet* 379 (9826) (2012) 1591-1601.
- [18] J. Cuzick, F. Otto, J. A. Baron, P. H. Brown, J. Burn, P. Greenwald, J. Jankowski, C. L. Vecchia, F. Meyskens, H. J. Senn et M. Thun, "Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement," *The Lancet Oncology* 10 (5) (2009) 501-507.

- [19] H. P. Wirth, R. Hurlimann et T. Flückiger, "Les AINS et les inhibiteurs de la COX-2 : principaux effets indésirables," *Forum Medical Suisse* 6 (2006) 284-290.
- [20] P. Mc Gettigan et D. Henry, "Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries," *PLoS Med* 10 (2013) 1-6.
- [21] J. Tenenbaum, "The epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs," *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 13 (1999) 119-122.
- [22] G. W. Ejuh, " Etude des propriétés physico-chimiques des molécules thérapeutiques de priméthamine et de sulfadoxine", (2013).
- [23] S. NOUEMO, "Optimisation par dynamique moléculaire des propriétés structurales des clusters de carbone et de fer, puis étude AB-INITIO-DFT des propriétés électroniques et optoélectroniques des molécules de substances pharmaceutiques", (2019).
- [24] R. A. Yossa Kamsi, "Simulations ab initio et DFT des propriétés structurales et électroniques des molécules de polymères et substances thérapeutiques," *Laboratoire de Mécanique, Matériaux et Structures de l'Université de Yaoundé I*, (2020) 1-193.
- [25] Y. Tadjouteu Assatse, "Simulations atomistiques de la fonctionnalisation des nanotubes de carbone par des dérivés du biguanide et de l'uracile," *Laboratoire de Mécanique, Matériaux et Structures de l'Université de Yaoundé I*, (2020) 1-152.
- [26] H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brien, R. F. Curl et R. E. Smalley, " C_{60} Buckminsterfullerene," *Nature* 318 (1985) 162-163.
- [27] A. Hirsch, "The era of carbon allotropes," *Nature Materials* 9 (2010) 868-871.
- [28] D. E. H. Jones, "Hollow molecules," *New Scientist* 3 (1966) 245.
- [29] E. Osawa, "Superaromaticity," *Kagaku* 25 (1970) 854-863.
- [30] W. Krätschmer, L. D. Lamb, K. Fostiropoulos et D. R. Huffman, "Solid C_{60} : a new form of carbon," *Nature* 347 (6291) (1990) 354-358.

- [31] R. Taylor, J. P. Hare, A. A. Abdul-Sada et H. W. Kroto, "Isolation, separation and characterisation of the fullerenes C₆₀ and C₇₀: the third form of carbon," *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* 20 (1990) 1423-1425.
- [32] R. D. Johnson, G. Meijer et D. S. Bethune, "C₆₀ has icosahedral symmetry," *Journal of the American Chemical Society* 112 (24) (1990) 8983-8984.
- [33] Jean-François Morin, "Chapitre 6 : Les nanomatériaux à base de carbone," *Nanosciences et Nanotechnologies, CHM-4203* (2015) 1-41.
- [34] D. Sigwalt, "Conception, Synthèse et Étude de Dérivés de C₆₀ Fonctionnalisés: Applications Biologiques et Développement Méthodologique," *Université de Strasbourg*, (2013) 1-216.
- [35] L. W. Tutt et A. Kost, "Optical limiting performance of C₆₀ and C₇₀ solutions," *Nature* 356 (6366) (1992) 225-226.
- [36] A. F. Hebard, M. J. Rosseinsky, R. C. Haddon, D. W. Murphy, S. H. Glarum, T. Palstra, A. P. Ramirez et A. R. Kortan, "Superconductivity at 18 K in potassium-doped C₆₀," *Nature* 350 6319 (4) (1991) 600-601.
- [37] F. Negri, G. Orlandi et F. Zerbetto, "Low-lying electronic excited states of buckminsterfullerene anions," *Journal of the American Chemical Society* 114 (8) (1992) 2909-2913.
- [38] Q. Xie, E. Perez-Cordero et L. Echegoyen, "Electrochemical detection of C₆₀⁶⁻ and C₇₀⁶⁻: Enhanced stability of fullerides in solution," *Journal of the American Chemical Society* 114 (10) (1992) 3978-3980.
- [39] D. Heymann, "Fullerenes, Nanotubes, and Carbon Nanostructures," *Carbon* 4 (1996) 509 - 515.
- [40] D. Heymann, "Solubility of C₆₀ in alcohols and alkanes," *Carbon* 34 (5) (1996) 627-631.
- [41] R. S. Ruoff, D. S. Tse, R. Malhotra et D. C. Lorents, "Solubility of fullerene (C₆₀) in a variety of solvents," *The Journal of Physical Chemistry* 97 (13) (1993) 3379-3383.

- [42] M. T. Beck et G. Mandi, "Solubility of C₆₀," *Fullerenes, Nanotubes, and Carbon Nanostructures* 5 (2) (1997) 291-310.
- [43] N. Sivaraman, R. Dhamodaran, I. Kaliappan, T. G. Srinivasan, P. R. Vasudeva Rao et C. K. Mathews, "Solubility of C₆₀ in organic solvents," *The Journal of Organic Chemistry* 57 (22) (1992) 6077-6079.
- [44] D. M. Cox, S. Behal, M. Disko, S. M. Gorun, M. Greaney, C. S. Hsu, E. B. Kollin, J. Millar, J. Robbins, W. Robbins, R. D. Sherwood et P. Tindall, "Characterization of C₆₀ and C₇₀ clusters," *Journal of the American Chemical Society* 113 (8) (1991) 2940-2944.
- [45] Florent Tournus, "Etude du dopage de matériaux covalents cages nanostructurés," *Laboratoire de Physique de la Matière Condensée et Nanostructures, UMR 5586, CNRS-Université Claude Bernard-Lyon 1* (2005) 1-39.
- [46] C. Ray, M. Pellarin, J. L. Lermé, J. L. Vialle, M. Broyer, X. Blase et A. Perez, "Synthesis and structure of silicon-doped heterofullerenes," *Physical Review Letters* 80 (24) (1998) 5365.
- [47] I. M. L. Billas, C. Massobrio, M. Boero, M. Parrinello, W. Brantz, F. Tast, N. Malinowski, M. Heinebrodt et T. P. Martin "First principles calculations of Si doped fullerenes: Structural and electronic localization properties in C₅₉Si and C₅₈Si₂," *The Journal of Chemical Physics* 111 (15) (1999) 6787-6796.
- [48] R. Guirado-López, "Stability and electronic properties of Si-doped carbon fullerenes," *Physical Review B* 65 (16) (2002) 165421.
- [49] C. C. Fu, M. Weissmann, M. Machado et P. Ordejon, "Ab initio study of silicon-multisubstituted neutral and charged fullerenes," *Physical Review B* 63 (8) (2001) 085411.
- [50] C. C. Fu, J. Fava, R. Weht et M. Weissmann, "Molecular dynamics study of the fragmentation of silicon-doped fullerenes," *Physical Review B* 66 (4) (2002) 045405.
- [51] P. A. Marcos, J. A. Alonso et M. J. López. "Simulating the thermal behavior and fragmentation mechanisms of exohedral and substitutional silicon-doped C₆₀," *The Journal of Chemical Physics* 123 (20) (2005) 204323.

- [52] I. Zanella, A. Fazzio et A. JR Da Silva. "Electronic and structural properties of C₅₉Si on the monohydride Si (100) surface," *International Journal of Quantum Chemistry* 103 (5) (2005) 557-561.
- [53] I. Zanella, A. Fazzio et A. JR Da Silva, "C₅₉Si on the Monohydride Si (100) : H – (2 x 1) surface," *The Journal of Physical Chemistry B* 110 (2006) 10849-10854.
- [54] I. Zanella, S. B. Fagan, R. Mota et A. Fazzio, "Ab initio study of pristine and Si-doped capped carbon nanotubes interacting with nimesulide molecules," *Chemical Physics Letters*. 439 (2007) 348-353.
- [55] C. M. Sayes, J. D. Fortner, W. Guo, D. Lyon, A M. Boyd, K. D. Ausman, Y. J. Tao, B. Sitharaman, L. J. Wilson, J. B. Hughes, J. L. West et V. L. Colvin, "The differential cytotoxicity of water-soluble fullerenes," *Nano letters* 4 (10) (2004) 1881-1887.
- [56] M. Rebecca, W. Hsing-Lin, G. Jun, I. Srivinas, M. O. A. Gabriel, M. Jennifer, S. P. Andrew, B. Yuping, W. Chun-Chih, C. Zhong, G. Yuan et I. Rashi, "Impact of physicochemical properties of engineered fullerenes on key biological responses," *Toxicology and Applied Pharmacology* 234 (1) (2009) 58-67.
- [57] H. J. Johnston, G. R. Hutchison, F. M. Christensen, K. Aschberger et V. Stone, "The biological mechanisms and physicochemical characteristics responsible for driving fullerene toxicity," *Toxicological Sciences* 114 (2) (2010) 162-182.
- [58] G. Andrievsky, V. Klochkov et L. Derevyanchenko, "Is the C₆₀ fullerene molecule toxic?," *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures* 13 (4) (2005) 363-376.
- [59] A. Isakovic, Z. Markovic, N. Nikolic, B. Todorovic-Markovic, S. Vranjes-Djuric, L. Harhaji, N. Raicevic, N. Romcevic, D. Vasiljevic-Radovic, M. Dramicanin et V. Trajkovic, "Inactivation of nanocrystalline C₆₀ cytotoxicity by γ -irradiation," *Biomaterials* 27 (29) (2006) 5049-5058.
- [60] M. Kovoichich, B. Espinasse, M. Auffan, E. M. Hotze, L. Wessel, T. Xia, A. E. Nel et M. R. Wiesner, "Comparative toxicity of C₆₀ aggregates toward mammalian cells: role of tetrahydrofuran (THF) decomposition," *Environmental Science and Technology* 43 (16) (2009) 6378-6384.

- [61] J. Wong-Ekkabut, S. Baoukina, W. Triampo, I-M. Tang, D. P. Tieleman et L. Monticelli, "Computer simulation study of fullerene translocation through lipid membranes," *Nature Nanotechnology* 3 (6) (2008) 363-368.
- [62] P. Scharff, L. Carta-Abelmann, C. Siegmund, O. P. Matyshevska, S. V. Prylutska, T. V. Koval, A. A. Golub, V. M. Yashchuck, K. M. Kushnir et Y. I. Prylutsky, "Effect of X-ray and UV irradiation of the C₆₀ fullerene aqueous solution on biological samples," *Carbon* 42 (5-6) (2004) 1199-1201.
- [63] Y. Tabata, Y. Murakami et Y. Ikada, "Photodynamic effect of polyethylene glycol modified fullerene on tumor," *Cancer Science* 88 (1997) 1108-1116.
- [64] P. Mroz, A. Pawlack, M. Satti, H. Lee, T. Wharton, H. Gali, T. Sarna et M. R. Hamblin, "Functionalized fullerenes mediate photodynamic killing of cancer cells: Type I versus Type II photochemical mechanism," *Free Radical Biology and Medicine* 43 (5) (2007) 711-719.
- [65] G. P. Tegos, T. N. Demidova, D. Arcila-Lopez, H. Lee, T. Wharton, H. Gali et M. R. Hamblin, "Cationic fullerenes are effective and selective antimicrobial photosensitizers," *Chemistry and Biology* 12 (10) (2005) 1127-1135.
- [66] T. Mashino, N. Usui, K. Okuda, T. Hirota et M. Mochizuki, "Respiratory chain inhibition by fullerene derivatives: hydrogen peroxide production caused by fullerene derivatives and a respiratory chain system," *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 11 (7) (2003) 1433-1438.
- [67] T. Mashino, D. Nishikawa, K. Takahashi, N. Usui, T. Yamori, M. Seki, T. Endo et M. Mochizuki, "Antibacterial and antiproliferative activity of cationic fullerene derivatives," *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 13 (24) (2003) 4395-4397.
- [68] D. Y. Lyon, J. D. Fortner, C. M. Sayes, V. L. Colvin et J. B. Hughes, "Bacterial cell association and antimicrobial activity of a C₆₀ water suspension," *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal* 24 (11) (2005) 2757-2762.
- [69] T. Mashino, K. Shimotohno, N. Ikegami, D. Nishikawa, K. Okuda, K. Takahashi, S. Nakamura et M. Mochizuki, "Human immunodeficiency virus-reverse transcriptase inhibition and hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase inhibition activities of fullerene derivatives," *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 15 (4) (2005) 1107-1109.

- [70] O. A. Troshina, P. A. Troshin, A. S. peregodov, V. I. Kozlovskiy, J. Balzarini et R. N. Lyubovskaya, "Chlorofullerene C₆₀Cl₆: a precursor for straightforward preparation of highly water-soluble polycarboxylic fullerene derivatives active against HIV," *Organic and Biomolecular Chemistry* 5 (17) (2007) 2783-2791.
- [71] L. B. Piotrovsky, M. Y. Eropkin, E. M. Eropkina, M. A. Dumpis et O. I. Kiselev, "Biological effects in cell cultures of fullerene C₆₀: dependence on aggregation state," *Medicinal Chemistry and Pharmacological Potential of Fullerenes and Carbon Nanotubes*, Springer, Dordrecht (2008) 139-155.
- [72] B. C. Braden, F. A. Goldbaum, B. X. Chen., A. N. Kirschner, S. R. Wilson et B. F. Erlanger, "X-ray crystal structure of an anti-Buckminsterfullerene antibody Fab fragment: Biomolecular recognition of C₆₀," *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97 (22) (2000) 12193-12197.
- [73] W. H. Noon, Y. Kong et J. Ma, "Molecular dynamics analysis of a buckyball–antibody complex," *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (2002) 6466-6470.
- [74] P. Sofou, Y. Elemen, E. Panou-Pomonis, A. Stavrakoudis, V. Tsikaris, C. Sakarellos, M. Sakarellos-Daitsiotis, M. Maggini, F. Formaggio et C. Toniolo, "Synthesis of a proline-rich [60] fullerene peptide with potential biological activity," *Tetrahedron* 60 (12) (2004) 2823-2828.
- [75] T. Y. Zakharian, A. Seryshev, B. sitharaman, B. E. Gilbert, V. Knight et L. J. Wilson, "A fullerene–paclitaxel chemotherapeutic: synthesis, characterization, and study of biological activity in tissue culture," *Journal of the American Chemical Society* 127 (36) (2005) 12508-12509.
- [76] R. P. Tracy, "The five cardinal signs of inflammation: calor, dolor, rubor, tumor... and penuria (apologies to Aulus Cornelius Celsus, *De medicina*, c. AD 25)," *The Journal of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 61 (10) (2006) 1051-1052.
- [77] L. J. Rather, "Disturbance of function (*functio laesa*): the legendary fifth cardinal sign of inflammation, added by Galen to the four cardinal signs of Celsus," *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 47 (3) (1971) 303.
- [78] P. Dorosz, "Guide pratique des médicaments," 29^{ème} édition, Maloine Paris, (2010) 36-57.

- [79] Y. Ye, G. Tang, Y. Han, L. F. Culnane, J. Zhao et Y. Zhang, "DFT Studies on the Vibrational and Spectra of Acetylsalicylic Acid," *Optics and Spectroscopy* 120 (2016) 680-689.
- [80] V. R. Cunha, C. M. Izumi, P. A. Petersen, M. L. Temperini, H. M. Petrili et V. R. Constantino, "Mefenamic Acid Anti-Inflammatory Drug : Probing Its Polymorphs by Vibrational (IR and Raman) and Solid-State NMR Spectroscopies," *Journal of Physical Chemistry B* 118 (2014) 4333-4344.
- [81] P. Sanphui, B. Sarma et A. Nangia, "Phase transformation in conformational polymorphs of nimesulide," *Journal of Pharmaceutical Sciences* 100 (6) (2011) 2287-2299.
- [82] M. N. Chaur, F. Merlin, A. L. Ortiz et L. Echegoyen, "Chemical, electrochemical, and structural properties of endohedral metallofullerenes," *Angewandte Chemie - International Edition* 48 (41) (2009) 7514-7538.
- [83] F. Diederich et C. Thilgen, "Covalent fullerene chemistry," *Science* 271 (5247) (1996) 317-324.
- [84] A. Hirsch et M. Brettreich, "Fullerenes : Chemistry and reactions," (Ed Wiley-Vch) (2005) 1-422.
- [85] R. Taylor et D. R. M. Walton, "The chemistry of fullerenes," *Nature* 363 (6431) (1993) 685-693.
- [86] P. Kenfack Tsobnang, "Synthèse, Caractérisation et Etude du Comportement à la Deshydratation par Diffraction des Rayons X sur Monocristal et Poudre, de Quelques Composés Supramoléculaires à base de Métallo-tectons Ioniques," Université de Lorraine, (2014) 1-276.
- [87] J. Barbillat, D. Bougeard, M. Delhaye, P. Dhamelincourt et F. Fillaux, "Spectrométrie Raman," *Techniques de l'Ingénieur, traité Analyse et Caractérisation* (1999) 1-39.
- [88] D. A. Long, "Raman Spectroscopy," Eds., McGraw-Hill International Book Company, New York (1977) 1-276.

- [89] P. Vandenabeele, M. Ortega-Aviles, D. T. Castilleros et L. Moens, "Raman spectroscopic analysis of Mexican natural artists materials," *Spectrochimica Acta Part A : Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 68 (2007) 1085-1088.
- [90] G. D. Smith et R. J. H. Clark, "Raman microscopy in archaeological science," *Journal of Archaeological Science* 31 (2004) 1137-1160.
- [91] A. P. Ayala, "Polymorphism in drugs investigated by low wavenumber Raman scattering," *Vibrational Spectroscopy* 45 (2007) 112-116.
- [92] Boca Raton, "Handbook of Chemistry and Physics," 70th ed., CRC Press (1989).
- [93] M. J. Hollas, "Spectroscopie, Sciences Sup.," Edition Dunod, Paris, (2003).
- [94] M. Dalibart et L. Servant, "Spectroscopie dans l'infrarouge," *Techniques de l'Ingenieur, Traité Analyse et Caractérisation*, (2000).
- [95] M. T. Baker et D. W. Von Endt, "Use of FTIR-Microscopy in examinations of artistic and historic works," *Materials Research Society (MRS)* 123 (1988).
- [96] Jérémy RIO, "Modélisation à l'échelle atomique de Cycloparaphénylènes avec les techniques ab initio," Université de Nantes, Institut des Matériaux Jean Rouxel, 2 rue de la Houssinière (2017) 1-226.
- [97] E. Schrödinger, "Die gegenwärtige Situation in der Quantenmechanik," *Naturwissenschaften* 23 (48) (1935) 807–812.
- [98] E. Schrödinger, "Der stetige Übergang von der Mikro- zur Makromechanik," *Naturwissenschaften* 14 (28) (1926) 664–666.
- [99] E. Schrödinger, "Quantisierung Als Eigenwertproblem," *Annals of Physics* 384 (4) (1926) 361–376.
- [100] M. Born et R. Oppenheimer, "Zur Quantentheorie Der Molekeln," *Annals of Physics* 389 (20) (1927) 457–484.

- [101] D. R. Hartree, "The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field," Part I. Theory and Methods, *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* 24 (1) (1928) 89–110.
- [102] J. C. Slater, "Note on Hartree's Method," *Physical Review* 35 (2) (1930) 210–211.
- [103] J. C. Slater, "A Simplification of the Hartree-Fock Method," *Physical Review* 81 (3) (1951) 385–390.
- [104] L. H. Thomas, "On the Capture of Electrons by Swiftly Moving Electrified Particles," *Proceedings of the Royal Society of London Series A Mathematical and Physical Sciences* 114 (768) (1927) 561–576.
- [105] C. Hansch et T. Fujita, "p- σ - π Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure," *Journal of American Chemical Society* 86 (1964) 1616–1626.
- [106] S. M. Free et J. W. Wilson, "A Mathematical Contribution to Structure-Activity Studies," *Journal of Medicinal Chemistry* 7 (4) (1964) 395–399.
- [107] C. Hansch et E. Lien, "Structure-activity relations in antifungal agents. A survey," *Journal of Medicinal Chemistry* 14 (8) (1971) 653–670.
- [108] P. Hohenberg et W. Kohn, "Inhomogeneous Electron Gas," *Physical Review* 136 (3B) (1964) B864–B871.
- [109] W. Kohn et L. J. Sham, "Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects," *Physical Review* 140 (4A) (1965) A1133–A1138.
- [110] M. C. Payne, M. P. Teter, D. C. Allan, T. A. Arias et J. D. Joannopoulos, "Iterative Minimization Techniques for Ab Initio Total-Energy Calculations: Molecular Dynamics and Conjugate Gradients," *Reviews of Modern Physics* 64 (4) (1992) 1045–1097.
- [111] V. Sahni, "Physical interpretation of electron correlation in the local-density," *New York. NATO ASI Series* 337 (1995) 217-233.

[112] J. P. Perdew et Y. Wang, "Accurate and simple density functional for the electronic exchange energy: Generalized gradient approximation," *Physical Review B* 33 (1986) 8800-8802.

[113] A. D. Becke, "Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior," *Physical Review A* 38 (1988) 3098-3100.

[114] J. P. Perdew, K. Burke et Y. Wang, "Generalized gradient approximation for the exchange-correlation hole of a many-electron system," *Physical Review B* 54 (1996) 16533-16539.

[115] C. Lee, W. Yang et R. G. Parr, "Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density," *Physical Review B* 37 (1988) 785-789.

[116] J. P. Perdew, "Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas," *Physical Review B* 33 (1986) 8822-8824.

[117] J. Harris et R. O. Jones, "The surface energy of a bounded electron gas," *Journal of Physics F: Metal Physics* 4 (8) (1974) 1170.

[118] J. P. Perdew, M. Ernzerhof et K. Burke, "Rationale for mixing exact exchange with density functional approximations," *The Journal of Chemical Physics* 105 (1996) 9982-9985.

[119] A. D. Becke, "A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories," *The Journal of Chemical Physics* 98 (1993) 1372-1377.

[120] A. D. Becke, "Density-functional thermochemistry. I. The effect of the exchange-only gradient correction," *The Journal of Chemical Physics* 96 (3) (1992) 2155-2160.

[121] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski et M. J. Frisch, "Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields," *Journal of Physical Chemistry* 98 (1994) 11623-11627.

[122] 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. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. 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).

[123] T. Yanai, D. P. Tew et N. C. Handy, "A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP)," *Chemical Physics Letters* 393 (2004) 51–57.

[124] E. R. Davidson et D. Feller, "Basis Set Selection for Molecular Calculations," *Chemical Reviews* 86 (1986) 681-696.

[125] J. S. Binkley, J. A. Pople et W. J. Hehre, "Self-consistent molecular orbital methods. 21. Small split-valence basis sets for first-row elements," *Journal of American Chemical Society* 102 (1980) 939–947.

[126] F. B. V. Duijneveldt, J. G. van Duijneveldt van se Rijdt et J. H. van Lenthe, "State of the art in counterpoise theory," *Chemical Reviews* 94 (7) (1994) 1873-1885.

[127] S. F. Boys et F. D. Bernadi, "The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies, Some procedures with reduced errors," *Molecular Physics* 19 (4) (1970) 553-566.

[128] C. J. Cramer, "Essentials of Computational Chemistry, 2 ed.," John Wiley and Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex PO 8SQ, England, (2004) 1-606.

[129] B. Mennucci, E. Cancès et J. Tomasi, "Evaluation of Solvent Effects in Isotropic and Anisotropic dielectrics and in Ionic Solutions with a Unified Integral Equation Method:

Theoretical Bases, Computational Implementation and Numerical Applications," *The Journal of Physical Chemistry B* 101 (1997) 10506-10517.

[130] J. Tomasi, B. Mennucci et E. Cancès, "The IEF version of the PCM solvation method: an overview of a new method addressed to study molecular solutes at the QM ab initio level," *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 464 (1999) 211-226.

[131] A. V. Marenich, C. J. Cramer et D. G. Truhlar, "Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions," *The Journal of Physical Chemistry B* 113 (2009) 6378-6396.

[132] R. E. Skyner, J. L. McDonagh, C. R. Groom, T. van Mourik et J. B. O. Mitchell, "A review of methods for the calculation of solution free energies and the modelling of systems in solution," *Physical Chemistry Chemical Physics* 17 (2015) 6174-6191.

[133] R. W. Boyd, "Nonlinear Optics," Academic Press Incorporated (1992) 1-1963.

[134] Y. R. Shen, "The principles of nonlinear optics," John Wiley and Sons Incorporated (1984) 1-563.

[135] P. Langevin, "Magnétisme et théorie des électrons." *Annales de Physique et Chimie* 70 (5) (1905) 678.

[136] J. H. Van Vleck, "The theory of electric and magnetic susceptibilities," Oxford University Press (1932) 1-28.

[137] F. Mançois, "Nouveaux composés photochimiques dédiés aux applications optiques Non Linéaires," Thèse de Doctorat, Université Bordeaux 1 (2009) 1-208.

[138] G. W. Ejuh, S. Nouemo, F. Tchangwa Nya et J. M. Ndjaka, "Computational determination of the Electronic and Nonlinear Optical properties of the molecules 2-(4-aminophenyl) Quinoline, 4-(4-aminophenyl) Quinoline, Anthracene, Anthraquinone and Phenanthrene," *Journal of Materials Letters* 178 (2016) 221-226.

[139] F. Tchangwa Nya, G. W. Ejuh et J. M. B. Ndjaka, "Theoretical study of optoelectronic and thermodynamic properties of molecule 4-[2-(2-N,N-dihydroxy amino

thiophene) vinyl]benzamine : Influence of hydroxyl position," *Journal of Materials Letters* 202 (2017) 89-95.

[140] Christophe Morell, "Un nouveau descripteur de la réactivité chimique : étude théorique et applications à la sélectivité de quelques réactions chimiques," Autre, Université Joseph-Fourier – Grenoble (2006) 1-150.

[141] F. REIF, "Fundamentals of Statistical and Thermal Physics," McGraw-Hill 5 (1965) 1-651.

[142] K. Fukui, T. Yonezawa et C. Nagata, "Molecular orbital theory of orientation in aromatic, heteroaromatic, and other conjugated molecules," *The Journal of Chemical Physics* 22 (8) (1954) 1433-1442.

[143] K. Fukui, "The role of frontier orbitals in chemical reactions (Nobel Lecture)," *Angewandte Chemie International Edition in English* 21 (11) (1982) 801-809.

[144] W. Yang et R. G. Parr, "Hardness, softness, and the fukui function in the electronic theory of metals and catalysis," *Proceedings of the National Academy of Sciences* 82 (20) (1985) 6723-6726.

[145] H. Chermette, "Chemical reactivity indexes in density functional theory," *Journal of Computational Chemistry* 20 (1) (1999) 129-154.

[146] R. P. Iczkowski et J. L. Margrave, "Electronegativity," *Journal of the American Chemical Society* 83 (1961) 3547-3551.

[147] J. Hinze, M. A. Whitehead et H. H. Jaffe "Electronegativity. II. Bond and orbital electronegativities," *Journal of the American Chemical Society* 85 (2) (1963) 148-154.

[148] R. S. Mulliken, "A new electroaffinity scale; together with data on valence states and on valence ionization potentials and electron affinities," *The Journal of Chemical Physics* 2 (11) (1934) 782-793.

[149] H. Chermette et R. Lissillour, "Une vieille notion toujours d'actualité : l'électronégativité, et sa relation avec le concept de dureté-mollesse des acides et bases," *L'actualité Chimique, Le Journal de la Société Chimique de France* (1985) 59-69.

- [150] R. G. Pearson, "Hard and soft acids and bases, HSAB, part II: Underlying theories," *Journal of Chemical Education* 45 (10) (1968) 643-648.
- [151] R. G. Parr, L. Szentpaly et S. Liu, "Electrophilicity index," *Journal of the American Chemical Society* 121 (19) (1999) 1922-1924.
- [152] R. G. Pearson, "Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1: Fundamental principles," *Journal of Chemical Education* 45 (9) (1968) 581.
- [153] P. Perez, A. Toro-Labbé et R. Contreras, "Solvent effects on electrophilicity," *Journal of the American Chemical Society* 123 (23) (2001) 5527-5531.
- [154] J. Olah, F. De Proft, T. Veszpremi et P. Geerlings, "Hard– Soft Acid– Base Interactions of Silylenes and Germynes," *The Journal of Physical Chemistry A* 109 (8) (2005) 1608-1615.
- [155] R. K. Roy, V. Usha, J. Paulovic et K. Hirao, "Are the local electrophilicity descriptors reliable indicators of global electrophilicity trends?," *The Journal of Physical Chemistry A* 109 (20) (2005) 4601-4606.
- [156] R. G. Parr et W. Yang, "Density-functional theory of atoms and molecules," Oxford University Press and Clarendon Press : New York and Oxford (1989) 51.
- [157] J. G. Malone, "The electric moment as a measure of the ionic nature of covalent bonds," *The Journal of Chemical Physics* 1 (3) (1933) 197-199.
- [158] L. Pauling, "The Nature of the Chemical Bond," Ithaca NY: Cornell University Press, 260 (1960) 80.
- [159] J. E. Huheey, "The electronegativity of groups," *The Journal of Physical Chemistry* 69 (10) (1965) 3284-3291.
- [160] S. Gutiérrez-Oliva, P. Jaque et A. Toro-Labbé, "Using Sanderson's principle to estimate global electronic properties and bond energies of hydrogen-bonded complexes," *The Journal of Physical Chemistry A* 104 (39) (2000) 8955-8964.
- [161] R. Dennington, T. Keith et J. Millam, "GaussView, Version 5," Semichem Inc., Shawnee Mission KS, (2009).

- [162] N. M. O'boyle, A. L. Tenderholt et K. M. Langner, "Cclib: a library for package-independent computational chemistry algorithms," *Journal of Computational Chemistry* 29 (5) (2008) 839-845.
- [163] Y. Tadjouteu Assatse, G. W. Ejuh, R. A. Yossa Kamsi, F. Tchoffo et J. M. B. Ndjaka, "Theoretical studies of nanostructures modeled by the binding of uracil derivatives to functionalized (5,5) carbon nanotubes," *Chemical Physics Letters* 731 (2019) 136602.
- [164] I. M. L. Billas, C. Massobrio, M. Boero, M. Parrinello, W. Branz, F. Tast, N. Malinowski, M. Heinebrodt et T. P. Martinet "First principles calculations of Si doped fullerenes: Structural and electronic localization properties in $C_{59}Si$ and $C_{58}Si_2$," *The Journal of Chemical Physics* 111 (15) (1999) 6787-6796.
- [165] Y. Tadjouteu Assatse, G. W. Ejuh, F. Tchoffo et J. M. B. Ndjaka, "DFT studies of nanomaterials designed by the functionalization of modified carboxylated carbon nanotubes with biguanide derivatives for nanomedical, nonlinear and electronic applications," *Chinese Journal of Physics* 58 (2019) 253-262.
- [166] J. B. Foresman et A. Frisch, "Exploring chemistry with electronic structure methods 2nd ed.," Gaussian Inc, Pittsburgh, PA, (1996) 1-302.
- [167] M. K. Shukla et J. Leszczynski. "A density functional theory study on the effect of shape and size on the ionization potential and electron affinity of different carbon nanostructures," *Chemical Physics Letters* 428 (2006) 317-320.
- [168] R. S. Borges, J. P. Oliviera, R. F. Matos, A. M. J. C. Neto, A. S. Carneiro et M. C. Monteiro, "Involvement of electron and hydrogen transfers through redox metabolism on activity and toxicity of the nimesulide," *Journal of Molecular Modelling* 21 (2015) 166.
- [169] M. K. Ihsan, "DFT analysis of diclofenac activity and cation type on the theoretical parameters," *Journal of Molecular Structure : THEOCHEM* 761 (2006) 151-157.
- [170] R. A. Yossa Kamsi, G. W. Ejuh, Y. Tadjouteu Assatse, C. A. Njeumen, F. Tchoffo et J. M. B. Ndjaka, "Computational study of reactivity and solubility of Rubescin D and E molecules in gas phase and in solvent media using Hartree-Fock and DFT methods," *Chinese Journal of Physics* 60 (2019) 1-11.

- [171] M. V. Veloso, A. G. Souza Filho, J. Mendes Filho, S. B. Fagan et R. Mota, "Ab initio study of covalently functionalized carbon nanotubes," *Chemical Physics Letters* 430 (1-3) (2006) 71-74.
- [172] A. Favila, M. Gallo et D. Glossman-Mitnik, "CHIH-DFT determination of the molecular structure infrared spectra, UV spectra and chemical reactivity of three antitubercular compounds: Rifampicin, Isoniazid and Pyrazinamide," *Journal of Molecular Modelling* 13 (2007) 505-518.
- [173] M. Karabacak, E. Kose et M. Kurt, "FT-Raman, FT-IR spectra and DFT calculations on monomeric and dimeric structures of 5-fluoro- and 5-chloro-salicylic acid," *Journal of Raman Spectroscopy* 41 (2010) 1085-1097.
- [174] M. Ibrahim, A. Nada et D. E. Kamal, "Density functional theory and FTIR spectroscopic study of carboxyl group," *India Journal of Pure and Applied Physics* 43 (2005) 911-917.
- [175] M. Karabacak et M. Kurt, "The spectroscopic (FT-IR and FT-Raman) and theoretical studies of 5-bromo-salicylic acid," *Journal of Molecular Structure* 919 (2009) 215-222.
- [176] Y. Tadjouteu Assatse, G. W. Ejuh, F. Tchoffo et J. M. B. Ndjaka, "Computational Studies on the Molecule 1-(2-Hydroxyethyl)-5-Fluorouracil in Gas Phase and Aqueous Solution and Prediction of Its Confinement inside Capped Nanotubes," *Advances in Condensed Matter Physics* (2019) 1-14.
- [177] A. Zafar et J. Reynisson, "Hydration free energy as a molecular descriptor in drug design: a feasibility study," *Molecular Informatics* 35 (5) (2016) 207-214.
- [178] M. Arivazhagan et J. S. Kumar, "Vibrational assignment, HOMO-LUMO, first-hyperpolarizability and Mulliken's charge analysis of 2, 7-dinitrofluorene," *India Journal of Pure Applied Physics* 50 (2012) 363-373.
- [179] F. Kayadibi, S. Sagdinc et S. Zor, "Theoretical and Experimental Study of the Acid Corrosion Inhibition of Copper by Aspirin (Acetylsalicylic Acid)," *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces* 56 (1) (2020) 202-213.

[180] E. E. Ebenso, D. A. Isabirye et N. O. Eddy, "Potentials of Some Thiosemicarbazides for the Corrosion of Mild Steel in Acidic Medium," *International Journal of Molecular Science* 11 (2010) 2473-2498.

[181] R. A. Yossa Kamsi, G. W. Ejuh, P. Mkounga et J. M. B. Ndjaka, "Study of the molecular structure, electronic and chemical properties of Rubescin D molecule," *Chinese Journal of Physics* 63 (2020) 104-121.

LISTE DES PUBLICATIONS

1. **Christian Aimé Njeumen**, Geh Wilson Ejuh, Yannick Tadjouteu Assatse, Richard Arnaud Yossa Kamsi, and Jean Marie Bienvenu Ndjaka, “ Computational studies of reactivity descriptors, electronic and non linear optical properties of multifunctionalized fullerene ylide with acetylsalicylic acid.”, *Journal of Molecular Modeling* 27 (2021), 165. <https://doi.org/10.1007/s00894-021-04785-2>

Projet

1. **Christian Aimé Njeumen**, Geh Wilson Ejuh, Yannick Tadjouteu Assatse, Richard Arnaud Yossa Kamsi, and Jean Marie Bienvenu Ndjaka, “ DFT studies of physico-chemical, electronic and non linear properties of interaction of fullerenes with non-steroidal anti-inflammatory drugs.”, (*On Revision status at Physica B : Condensed Matter*).



Computational studies of reactivity descriptors, electronic and nonlinear optical properties of multifunctionalized fullerene ylide with acetylsalicylic acid

Christian Aimé Njeumen¹ · Geh Wilson Ejuh^{2,3} · Yannick Tadjouteu Assatse¹ · Richard Arnaud Yossa Kamsi¹ · Jean Marie Bienvenu Ndjaka¹

Received: 26 February 2021 / Accepted: 3 May 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Abstract

DFT calculations were performed to study the nanostructures obtained by the multifunctionalization of one and two acetylsalicylic acid radicals on fullerene ylide. The increase in the number of aspirin molecules functionalized on fullerene ylide increases the stability of the formed nanostructures. The analysis of the vibrational spectra of these nanostructures shows that the formed systems are stable and present some vibrational modes in accordance with the experimental data. The degree of solubility and polarity of these nanostructures increases with the number of functionalized molecules. Multifunctionalization considerably improves the nonlinear optical properties of the modeled nanostructures. With functionalization of isolated aspirin molecule, the electronic properties are very improved, not too much passing to multifunctionalization. The formed nanostructures are soft, more electrophilic, and more reactive than the aspirin molecule, but with multifunctionalization the charge transfer decreases.

Keywords Multifunctionalization · Fullerene ylide · Nanostructures · Acetylsalicylic acid

Introduction

Fullerenes as well as carbon nanotubes, graphenes, sp-sp² graphynes, and many other synthetic allotropic forms are the latest discoveries in the family of carbonaceous elements [1]. All these carbon nanotropes are now widely used and have opened up a wide range of applications in the field of nanotechnology and nanomedicine. Experimental techniques such as chemical vapor deposition and high-temperature combustion have been developed for the synthesis of these nanotropes [2]. In recent work, these nanomaterials have had multiple applications,

such as targeted drug delivery, magnetic resonance imaging (MRI), optical imaging, photodynamic therapy, and miniaturization of electronic components [3–5]. For example, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in therapy for their antipyretic, analgesic, or anti-inflammatory effects [6]; excessive use can cause gastrointestinal problems, including irritation, bleeding, and ulceration [7]. Mainly for acetylsalicylic acid (ASA), better known as aspirin, which is one of the most widely used drugs in the world. Many pharmaceutical investigations show that aspirin can be used as an anti-thrombotic agent; it also may help treat coronary heart and Alzheimer's diseases, and possibly have cancer prevention properties [8, 9]. Therefore, further studies on targeting acetylsalicylic acid are required to avoid its bad effects on the body, which is why we think of transport of it by fullerenes as nanovectors. In order to improve the stability, solubility, and load-bearing capacity of the drug, we have chosen to multifunctionalize acetylsalicylic acid molecules on fullerene ylide, as demonstrated by recent studies. Gallo et al. [10] have reported on research in which they showed the DFT study of functionalized carbon nanotubes and fullerenes as nanovectors for drug delivery of antitubercular compounds. Prow et al.

✉ Christian Aimé Njeumen
njeumenac@gmail.com

¹ Faculty of Science, Department of Physics, Materials Science Laboratory, University of Yaoundé I, P. O. Box 812, Yaoundé, Cameroon

² IUT Bandjoun, Department of General and Scientific Studies, University of Dschang, P. O. Box 134, Bandjoun, Cameroon

³ National Higher Polytechnic Institute, Department of Electrical and Engineering, University of Bamenda, P. O. Box 39, Bambili, Cameroon

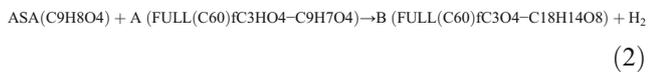
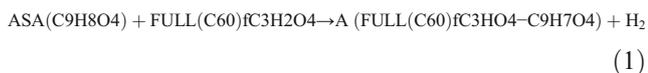
[11] have worked on nano- and microparticles for skin drug delivery. Zhang et al. [12] have experimentally showed the synthesis of C60 fullerene with the end-capped polystyrene, while Wang et al. [13] have investigated the novel cycloaddition reaction of fullerene C60 with carbonyl ylides generated from epoxides.

For this work, we used the Bingel reaction [14], which consists in the deprotonation by NaH of a α -bromomalonate on the carbon sphere of the fullerene. Then, the anion generated on the fullerene will perform an intramolecular nucleophilic substitution to give cyclopropane and the mono-additional fullerene ylide derivative. After synthesis of the nanovectors, covalent functionalization of aspirin drug molecules can be performed experimentally by grafting, hydrogenolysis, or cyclopropration [15, 16].

The aim of this work is to improve the targeted transfer of acetylsalicylic acid and to form new nanostructures for nanotechnology applications. To do so, the global reactivity descriptors, and structural, nonlinear, electronic, and optical properties of these molecular systems have been studied. All this research was carried out by DFT studies.

Methodology

Our systems were consisted of fullerene (FULL) C60 previously functionalized with carbonyl ylide (C3H2O4) by 1,3-dipolar cycloaddition to give fullerene ylide (FULL(C60)fC3H2O4) as a nanovector. They were then bonded to one aspirin molecule radical (C9H8O4) and two aspirin molecule radicals (C18H16O8) to form respectively nanostructure A (FULL(C60)fC3HO4-C9H7O4) and nanostructure B (FULL(C60)fC3O4-C18H14O8) according to Eqs. (1) and (2):



All these systems were previously optimized using the Becke three-parameter exchange functional and the Lee, Yang, and Parr functional (B3LYP) [17, 18] with the 6-31G base implemented in Gaussian code 09W [19]. This level of theory was chosen because in previous work on nanomaterials, its results are very similar to experimental results [20]. The systems were visualized with GaussView 5 [21]. From the results, the binding energies (E_b) between the ASA molecule and the nanovectors have been calculated from Eqs. (3) and (4) as follows [22–25]:

$$E_b^A = E(\text{FULL}(\text{C60})\text{fC3HO4-C9H7O4}) - E(\text{FULL}(\text{C60})\text{fC3HO4}) - E(\text{C9H7O4}) + E(\text{BSSE}) \quad (3)$$

$$E_b^B = E(\text{FULL}(\text{C60})\text{fC3O4-C18H14O8}) - E(\text{FULL}(\text{C60})\text{fC3O4}) - 2E(\text{C9H7O4}) + E(\text{BSSE}) \quad (4)$$

where $E(\text{FULL}(\text{C60})\text{fC3HO4-C9H7O4})$ and $E(\text{FULL}(\text{C60})\text{fC3O4-C18H14O8})$ are respectively the electronic energies of fullerene ylide functionalized with one aspirin molecule radical and fullerene ylide functionalized with two aspirin molecule radicals. $E(\text{FULL}(\text{C60})\text{fC3HO4})$ and $E(\text{FULL}(\text{C60})\text{fC3O4})$ are the electronic energies of fullerene ylide radicals. $E(\text{C9H7O4})$ is the electronic energy of an aspirin molecule radical. Calculations of the binding energy have been corrected by the basis set superposition error $E(\text{BSSE})$, calculated from the counterpoise method of Boys and Bernardi [26]. Due to the insufficiency of gas phase results to describe the influence of solvents, the solvation effect was studied using water ($\epsilon = 78.4$) with the formalism of the Integral Equation Polarized Continuum Model (IEFPCM) [27]. The SMD continuum model of Marenich et al. [28] was used to correct the total energies in water, based on the corrections of the polarized continuum model ($E_{\text{corr}}^{\text{PCM}}$), from which we determined Gibbs free energies of solvation (ΔG_{sol}).

Non-linear optics (NLO) parameters, such as mean polarizability, first-order static hyperpolarizability, and dipole moment, were calculated using equations found in the literature [29, 30]. The molecular orbital data used to plot the density of states (DOS) were obtained using GaussSum 2.2 software [31]. Electronegativity (χ) and hardness (η) are respectively related to chemical potential (μ) and softness (S). The electrophilicity index (ω) is derived from the values of μ and η . All these global descriptors of molecular reactivity were calculated from ionization potential (IP) and electronic affinity (EA) using the equations reported in the literature [32]. The fractional number of electrons transferred from system X (aspirin molecule) to system Y (one of the two nanostructures A or B) was calculated by the parameter ΔN [33] using Eq. (5):

$$\Delta N = (\mu_Y - \mu_X) / 2(\eta_X + \eta_Y) \quad (5)$$

where μ_X and μ_Y are the chemical potentials of X and Y systems, while η_X and η_Y are hardnesses of X and Y systems. The parameter ΔN shows the overall interaction between X and Y molecular systems. X acts as an electron acceptor if ΔN is positive and charges flow from Y to X; inversely, X acts as an electron donor if ΔN is negative and charges flow from X to Y.

Results and discussions

Optimized molecular structures, binding energies, vibrational analyses, and Gibbs free energy of the studied molecular structures

The optimized geometries of the aspirin molecule, fullerene ylide, nanostructures A and B are shown graphically in Fig. 1. Some bond lengths and angles of the aspirin radicals of the studied molecular structures are shown in Table 1.

The results of bond lengths and angles of the simulated aspirin radical are slightly different from the experimental values given by the work of Yunfeng Ye et al. [34]. These differences are due to the fact that the simulations are carried out on isolated molecules, whereas the experimental work is carried out on package of molecules in solid phase. During the first functionalization on nanostructure A, the maximum change between the bond lengths of the isolated aspirin molecule and the aspirin radical on nanostructure A is about 0.036 Å and corresponds to the O1-C12 bond. For the bond angles, the maximum change between the isolated aspirin molecule and the aspirin radical on the nanostructure A is about 4.737° and is found on the C6-C5-O1 bond angle. During the second functionalization on nanostructure B, the differences between the lengths and bond angles of the first aspirin radical on nanostructure A and the second aspirin

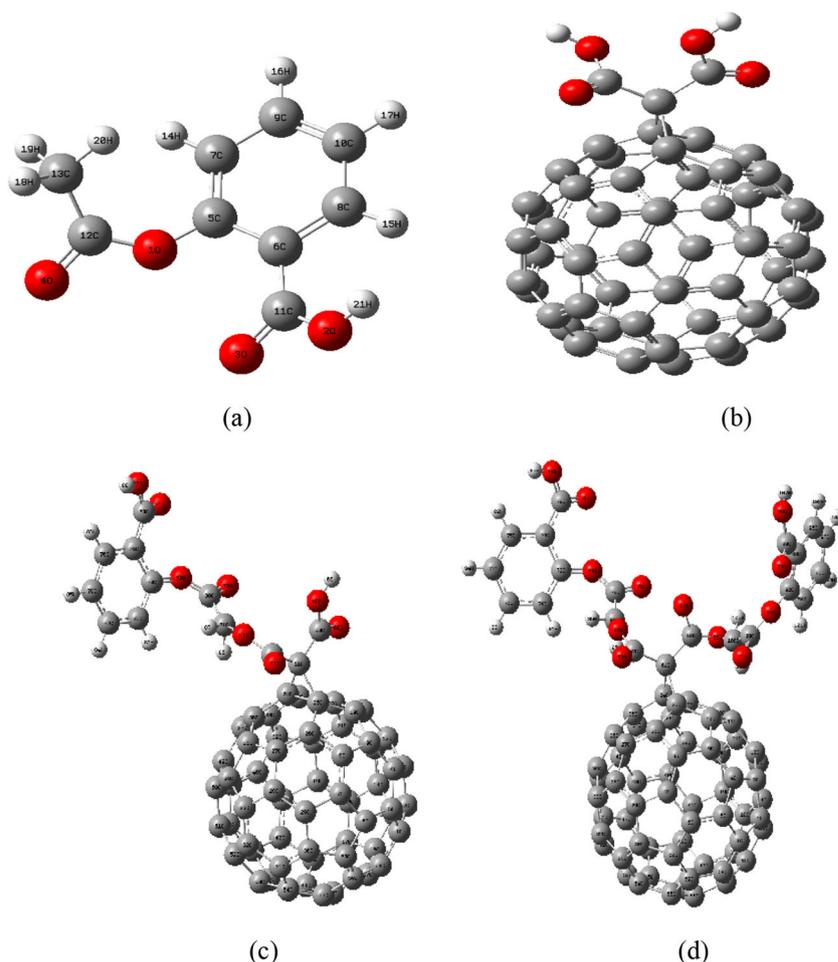
radical on nanostructure B are reduced, due to the passage of one to two functionalized molecules. Fullerene (C60) undergoes a slight distortion of the lengths of the C-C bonds at the site of covalent functionalization with the carbonyl ylide functional group. This distortion is coherent with the results presented by Veloso et al. [35]. The change in hybridization from sp² to sp³ at the site of functionalization leads to a change in the length of the C-C bond [6] (hexagonal bond) of the fullerene from 1.38 to 1.58 Å for both nanostructures.

The stability of nanostructures A and B is determined by calculating the binding energies between the aspirin molecule radical, the fullerene ylide radicals, and the two nanovectors as presented in Eqs. (3) and (4). Table 2 shows the binding energies (E_b) of nanostructures A and B in the gas phase and in aqueous solution. As shown in Table 2, all values of the binding energies are negative, which means that the functionalizations of the aspirin radicals on the nanostructures are energetically favorable. The binding energies of nanostructures A and B in the gas phase are -63.346 and -111.587 kcal/mol, respectively, while in aqueous solution these values are -50.236 and -98.628 kcal/mol, respectively. The order of the BSSE corrections on the binding energies of nanostructures A and B is respectively about 8.249 and 16.776 kcal/mol and this is very significant during the formation process of our nanostructures. From these results, it can be concluded that the formation process of nanostructure B is

Table 1 Molecular geometrical parameters in gas phase of the studied acetylsalicylic acid molecule and acetylsalicylic acid radicals functionalized on nanostructures

	ASA (B3LYP 6-31G)	Nanostructure A (B3LYP 6-31G)	Nanostructure B (B3LYP 6-31G)	ASA experimental [34]	
Bond lengths (Å)					
C6-C11	1.490	1.494	1.491	1.493	1.498
C11-O3	1.229	1.231	1.241	1.244	1.235
C11-O2	1.390	1.379	1.385	1.355	1.287
C5-O1	1.396	1.414	1.414	1.411	1.402
O1-C12	1.418	1.382	1.385	1.401	1.364
C12-O4	1.218	1.224	1.224	1.217	1.183
Bond angles (°)					
C5-C6-C11	121.9	122.4	123.5	121.9	124.6
C5-C6-C8	117.6	118.0	118.1	117.3	117.7
C11-C6-C8	120.3	119.5	118.3	120.6	117.7
C6-C5-O1	124.3	119.6	119.9	124.4	121.6
C7-C5-O1	114.9	118.7	118.6	114.3	117.3
C6-C11-O3	125.2	125.1	124.7	122.2	119.1
C6-C11-O2	116.6	115.0	116.0	118.5	118.1
O3-C11-O2	118.0	119.7	119.0	119.1	122.9
C5-O1-C12	127.8	126.4	124.9	125.4	115.7
O1-C12-O4	116.9	119.3	119.6	119.9	122.9
O1-C12-C13	117.8	121.0	120.0	114.8	110.7
O4-C12-C13	125.1	119.5	120.2	124.0	126.4

Fig. 1 Optimized geometries of (a) acetylsalicylic acid (ASA), (oxygen atoms are colored red, carbon gray, and hydrogen white); (b) FULL(C60)fC3H2O4 (fullerene ylide); (c) FULL(C60)fC3HO4 – C9H7O4 (nanostructure A); and (d) FULL(C60)fC3O4 – C18H14O8 (nanostructure B) in gas phase



energetically more favorable than that of nanostructure A. The increase in the number of functionalized aspirin molecules on the nanovector increases the stability of the formed nanostructures.

In order to confirm the stability of the nanostructures, calculations of vibrational frequencies were performed. Figure 2 shows the IR and Raman vibrational spectra of the aspirin molecules and the nanostructures A and B. From the vibrational spectra, no imaginary frequency appears, which proves that the nanostructures are stable and that the minima found are local minima. Some vibrational modes of these nanostructures have been studied and compared to experimental values listed in the literature, as shown in Table 3. The O-H stretching vibration is experimentally observed at 3480 cm^{-1} in the literature [36]. In the vibrational spectra of the aspirin molecule

and of the nanostructures A and B, the peaks at 3654 cm^{-1} , 3605 cm^{-1} , and 3454 cm^{-1} correspond respectively to those of the O-H vibration. The C-H stretching vibration is experimentally observed at 3090 cm^{-1} in the literature [37]. This C-H stretching vibration is observed at 3154 cm^{-1} , 3112 cm^{-1} , and 3110 cm^{-1} respectively on the aspirin molecule and the nanostructures A and B. It is reported in the literature that the experimental value of the C=O stretching vibration is in the range [1658.4–1748.4] cm^{-1} [38]. The C=O stretching vibrations are theoretically observed in the regions [1753.3–1793.8] cm^{-1} , [1749.1–1760.2] cm^{-1} , and [1664.1–1730.4] cm^{-1} in the aspirin molecule and nanostructures A and B, respectively. The C=C stretching vibrations are experimentally observed at 1606 cm^{-1} in the literature [39]. This C=C stretching vibration is theoretically observed at 1658 cm^{-1} ,

Table 2 Binding energies (E_b) of covalent attachment of acetylsalicylic acid radical to the nanovector in gas phase and aqueous solution

	Nanostructure A		Nanostructure B	
	Gas phase	Aqueous solution	Gas phase	Aqueous solution
Binding energy, E_b (in kcal/mol)	-63.34	-50.23	-111.58	-98.62

Table 3 Vibrational frequencies and assignments of some modes of the studied molecular structures

Computed vibrational frequencies (cm ⁻¹)			Experimental vibrational frequencies (cm ⁻¹)	Assignments
ASA	Nanostructure A	Nanostructure B		
3654	3605	3454	3480 ^a	O-H stretching
3154	3112	3110	3090 ^b	C-H stretching
1753.3–1793.8	1749.1–1760.2	1664.1–1730.4	1658.4–1748.4 ^c	C=O stretching
1658	1635	1631	1606 ^d	C=C stretching

^a From Ref. [36]^b From Ref. [37]^c From Ref. [38]^d From Ref. [39]

1635 cm⁻¹, and 1631 cm⁻¹ respectively for the aspirin molecule and nanostructures A and B. All these values are in agreement with the experimental values if one takes into account the scale factor of 0.9613 appropriate for vibrational analysis with the B3LYP/6-31G(d) method [40].

The degree of solubility of a substance can be predicted by the Gibbs free energy of solvation (ΔG_{sol}). The degree of solubility increases with decreasing ΔG_{sol} and the molecular system is more soluble if ΔG_{sol} is more negative [41]. The calculated values of the total energies $E_{\text{corr}}^{\text{PCM}}$ after correction are -648.5, -3349.1, and -3996.4 Hartree for the aspirin molecule and nanostructures A and B, respectively. The

ΔG_{sol} values are -23.65, -40.14, and -56.45 kcal/mol for the aspirin molecule and nanostructures A and B, respectively. According to the work of Zafar et al. [42], good therapeutic molecules should have a value of ΔG_{sol} below -12 kcal/mol. According to Table 4, all these systems are good candidates for therapeutic effect. Furthermore, by passing from the aspirin molecule to the nanostructure A, ΔG_{sol} decreases by about -16.49 kcal/mol; this reflects the fact that functionalization increases the solubility of a molecule. Also, when moving from nanostructure A to nanostructure B, ΔG_{sol} decreases by about -16.31 kcal/mol; this reflects the fact that multifunctionalization makes molecules more soluble.

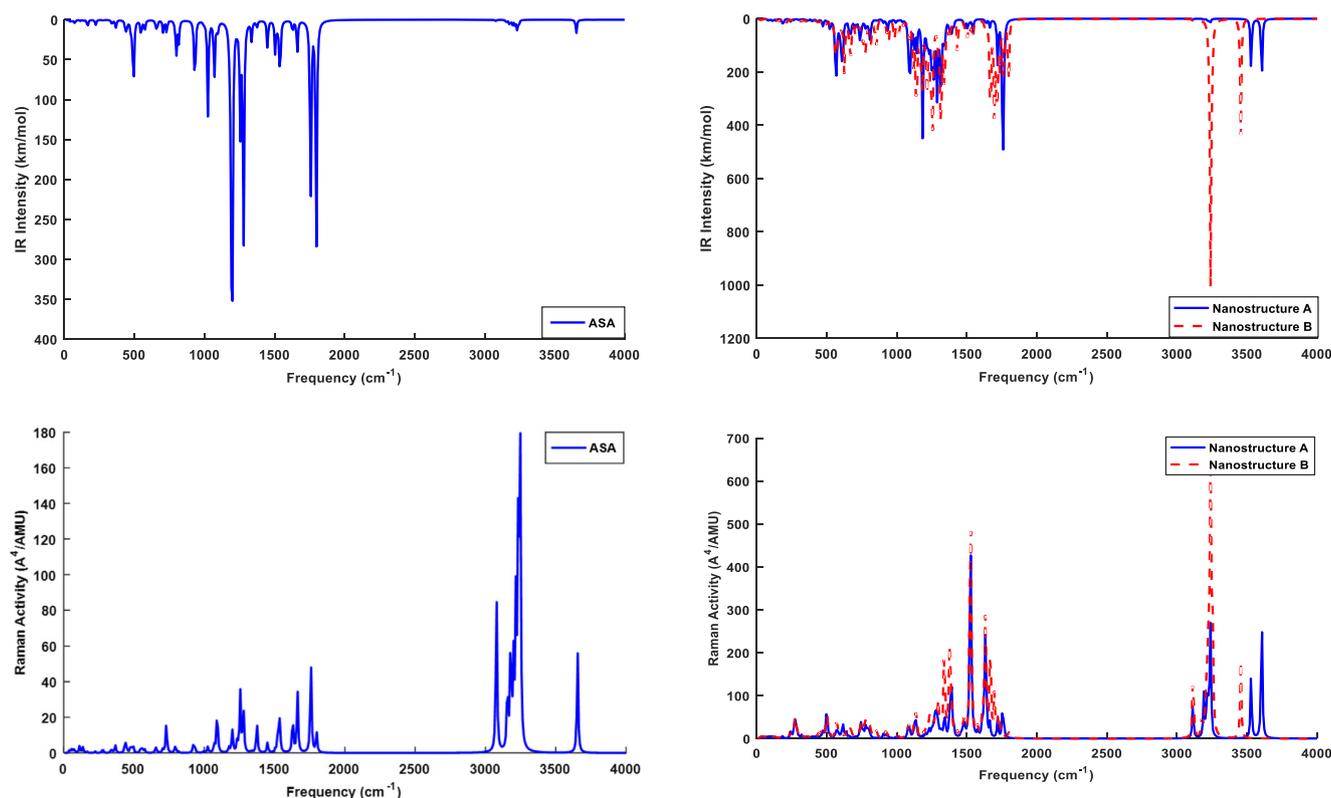
**Fig. 2** Vibrational IR and Raman spectra of the acetylsalicylic acid molecule, nanostructures A and B

Table 4 Gibbs free energy of solvation of the studied molecular structures

	ASA	Nanostructure A	Nanostructure B
Total energy after PCM correction, $E_{\text{corr}}^{\text{PCM}}$ (in Hartree)	-648.5	-3349.1	-3996.4
Gibbs free energy of solvation, ΔG_{sol} (in kcal/mol)	-23.65	-40.14	-56.45

Non-linear optical and electronic properties of molecular structures

According to Table 5, all non-linear electronic and optical properties of molecular systems increase more in aqueous solution than those in the gas phase. As the data in Table 5 clearly show, when aspirin is adsorbed on the surface of the fullerene ylide, the dipole moment increases from 11.85 to 12.500 D for nanostructures A and from 11.85 to 20.53 D for nanostructures B in aqueous solution. Therefore, the solubility and bioavailability of aspirin increase significantly when it is adsorbed on the surface of fullerene ylide [25]. According to Table 5, the theoretical values of the first-order static hyperpolarizability of nanostructures A and B are 1881.4×10^{-53} and $1899.6 \times 10^{-53} \text{ C}^3\text{m}^3\text{J}^{-2}$ in gas phase, and 4980.0×10^{-53} and $6435.6 \times 10^{-53} \text{ C}^3\text{m}^3\text{J}^{-2}$ in aqueous solution, respectively. The first-order static hyperpolarizabilities of nanostructures A and B are respectively of the order of 2.267 and 2.289 times greater than those of the aspirin molecule in the gas phase and 3.404 and 4.399 times greater in aqueous solution.

Urea is an organic molecule generally considered as a reference for the comparison of good nonlinear optical properties [43]. The first-order static hyperpolarizability of nanostructures A and B in aqueous solution is respectively 35.991 and 46.512 times greater than that of urea ($\beta_0=138.36 \times 10^{-53} \text{ C}^3\text{m}^3\text{J}^{-2}$). This shows that these nanostructures are good candidates as materials for applications in nonlinear optics. In addition, multifunctionalization significantly improves the nonlinear optical properties of nanomaterials.

The total densities of states (DOS) and HOMO and LUMO orbitals of the simulated gas phase molecular structures are shown in Figs. 3 and 4. The molecular orbitals of nanostructures A and B are mainly distributed on fullerenes (see Fig. 4). This region is therefore more active for electrophilic and nucleophilic sites. Similarly, functionalization improves the energy gap (E_{gap}) of the aspirin molecule during adsorption on fullerene ylide, from 5.16 to 2.70 eV for nanostructure A and 2.69 eV for nanostructure B in the gas phase (see Table 5). In aqueous solution, the energy gap (E_{gap}) increases from 5.37 eV for the aspirin molecule to 2.71 eV for nanostructure A and 2.70 eV for nanostructure B. Consequently, the solvation effect slightly increases the energy gaps of the studied molecules. The passage of the functionalization of one aspirin molecule (nanostructure A) and two aspirin molecules (nanostructure B) slightly varies the energy gap. Multifunctionalization makes the electronic properties of the modeled nanostructures vary very slightly. Moreover, the calculated energy gap values of nanostructures A and B are slightly better than those of the pristine fullerene (2.77 eV), as published by Shukla and Leszczynski [44].

Quantum molecular descriptors of the studied molecular structures

According to Table 6, all the values of the global reactivity descriptors EA, IP, χ , μ , η , and ω of the aspirin molecule are in agreement with the results published in the literature by Kayadibi et al. [45] using the same method. Nanostructures A and B have high EA and IP values, which means that they

Table 5 Non-linear optical and electronic properties (dipole moment μ_0 ($\times 10^{-30}$ Cm), mean polarizability α_0 ($\times 10^{-41} \text{ C}^2\text{m}^2\text{J}^{-1}$), static first-order hyperpolarizability β_0 ($\times 10^{-53} \text{ C}^3\text{m}^3\text{J}^{-2}$), HOMO and LUMO energy E_{HOMO} and E_{LUMO} (eV) and energy gap E_{gap} (eV)) of the studied systems in gas phase and aqueous solution

Properties	ASA		Nanostructure A		Nanostructure B	
	Gas phase	Aqueous solution	Gas phase	Aqueous solution	Gas phase	Aqueous solution
μ_0	8.47	11.85	8.86	12.50	9.36	20.53
α_0	164.6	209.7	1014.4	1640.3	1199.7	1881.9
β_0	829.7	1462.7	1881.4	4980.0	1899.6	6435.6
E_{HOMO}	-7.26	-7.29	-6.26	-6.01	-6.11	-6.01
E_{LUMO}	-2.09	-1.92	-3.56	-3.30	-3.41	-3.30
E_{gap}	5.16	5.37	2.70	2.71	2.69	2.70

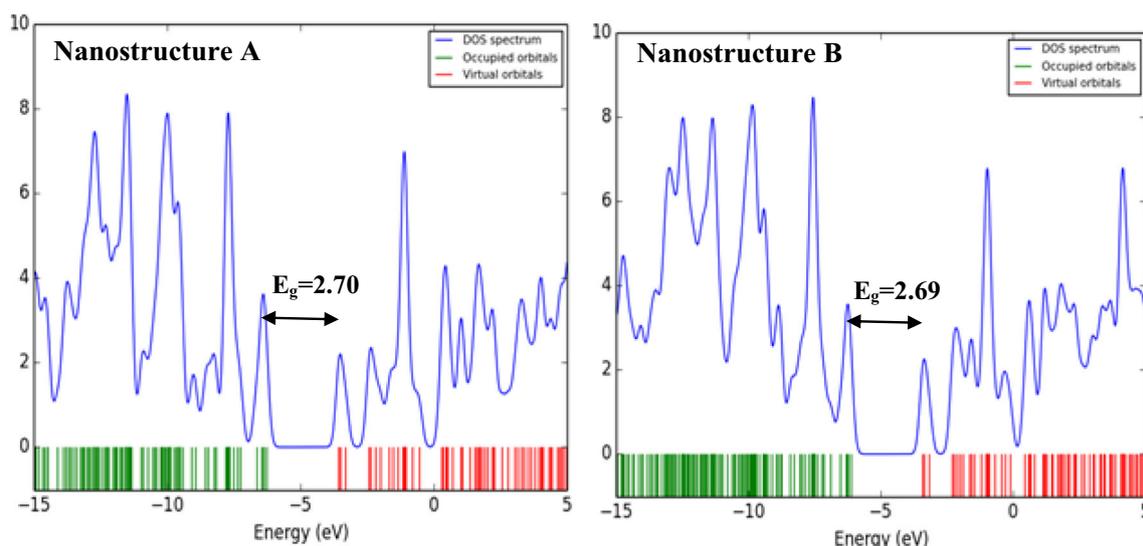


Fig. 3 Densities of states of the studied nanostructures in gas phase

are good electron acceptors and donors. A soft molecule is more reactive than a hard molecule because the hard molecule has a large energy difference [46]. According to Table 6, nanostructures A and B are softer than the aspirin molecule because their chemical hardness (η) is lower and their softness (S) is greater; and therefore, they are more reactive. The electrophilic index (ω) indicates the stabilization energy of a molecular system at the time of reception of electrons from the environment, and a high or low value of ω means a good electrophilic or nucleophilic compound, respectively [47]. Nanostructures A and B have a higher electrophilicity index (ω) than the aspirin molecule and are therefore more electrophilic. In nanostructures A and B, the values of ΔN are negative, so the aspirin molecule radicals act as electron donors to the nanovector, and the charges are transferred from the

aspirin molecule radical to the nanovector. When switching from nanostructure A to nanostructure B through multifunctionalization, the amount of charges transferred decreases because instead of one aspirin molecule radical adsorbed on fullerene ylide, there are now two radicals.

Figure 5 shows the distribution over the surface of the total electron density represented with the electrostatic potential of nanostructures A and B. The potential increases in the following order: red < orange < yellow < green < blue. Atoms located in the red region are negative potential sites and participate in electrophilic reactions, while atoms located in the blue regions are positive and participate in nucleophilic reactions. Oxygen atoms are sites with a more negative potential and participate in electrophilic reactions. Carbon and hydrogen atoms are positive potential sites and participate in

Fig. 4 HOMO and LUMO molecular orbital diagrams of the studied molecular structures

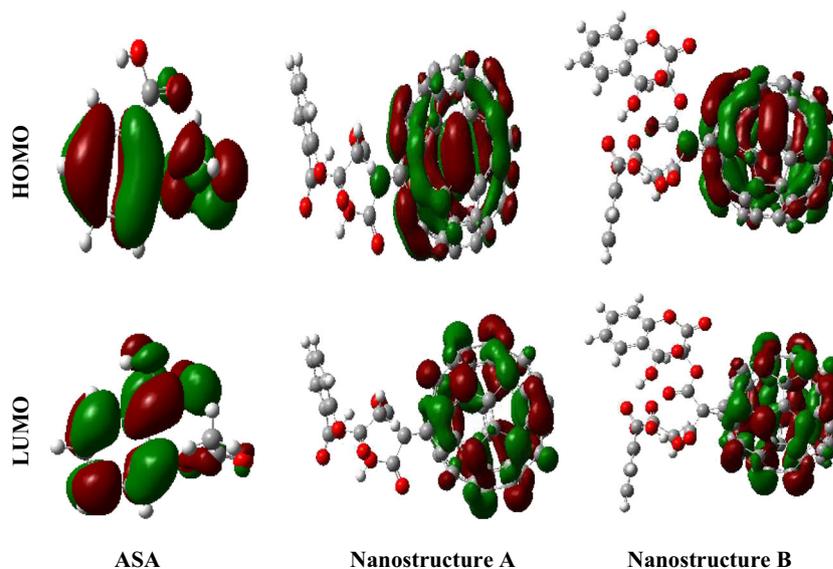


Table 6 Quantum molecular descriptors of the studied molecular structures in gas phase and aqueous solution

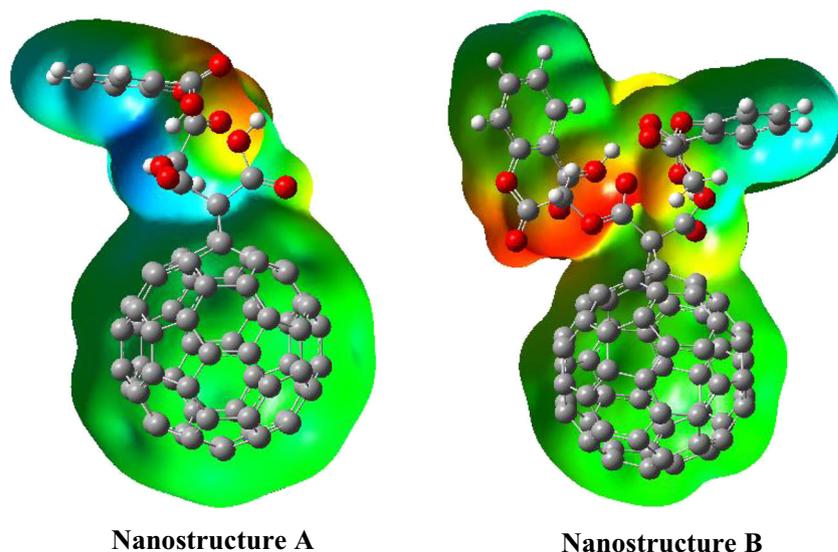
Quantum molecular descriptors	Nanostructure A		Nanostructure B		ASA		ASA (theoretical) [45] Gas phase
	Gas phase	Aqueous solution	Gas phase	Aqueous solution	Gas phase	Aqueous solution	
EA/eV	3.561	3.309	3.418	3.307	2.099	1.921	1.380
IP/eV	6.261	6.019	6.111	6.013	7.264	7.298	7.052
χ /eV	4.911	4.664	4.765	4.660	4.681	4.609	4.216
μ /eV	-4.911	-4.664	-4.765	-4.660	-4.681	-4.609	-
η /eV	1.349	1.355	1.346	1.352	2.582	2.688	2.836
S/eV ⁻¹	0.740	0.737	0.742	0.739	0.387	0.371	0.353
ω /eV	8.936	8.029	8.432	8.028	4.244	3.952	3.130
$\Delta N/e$	-0.029	-0.006	-0.010	-0.006	-	-	-

nucleophilic reactions. Thus, the functionalization reaction was carried out on two suitable sites, namely oxygen (electrophilic for the fullerene ylide) with the carbon of the methyl group (nucleophilic for the aspirin radical).

Conclusion

We have performed DFT calculations on nanostructures A and B obtained respectively by the functionalization on fullerene ylide of an acetylsalicylic acid (ASA) or aspirin molecule and two aspirin molecules. The results show us that the process of formation of these nanostructures is energetically favorable. The increase in the number of aspirin molecules functionalized on fullerene ylide increases the stability of the formed nanostructures. The analysis of the vibrational spectra of these nanostructures shows the non-existence of imaginary frequencies. Thus, the formed systems are stable and present

some vibrational modes in accordance with the experimental data. The process of solvation in water of these systems is spontaneous. Moreover, the degree of solubility of these nanostructures increases with the number of functionalized molecules. Multifunctionalization considerably improves the non-linear optical properties and allows obtaining nanostructures that can be good candidates as materials for nonlinear optical applications. By functionalizing an isolated aspirin molecule for nanostructure A, the energy gap is considerably reduced, but by passing to multifunctionalization, the electronic properties of nanostructure B vary very slightly compared to those of nanostructure A. Nanostructures A and B are soft, more electrophilic, and more reactive than the aspirin molecule. During the functionalization of nanostructures A and B, charges are transferred from the aspirin molecule radical to the nanovector. However, the amount of charges transferred decreases when multifunctionalization is performed because instead of one aspirin molecule radical adsorbed on fullerene

Fig. 5 Total electron densities mapped with electrostatic potential of modeled nanostructures

ylide, there are now two radicals. The sites of the oxygen atoms are electrophilic, while the sites of the carbon and hydrogen atoms are nucleophilic.

Acknowledgements We are thankful to the Council of Scientific and Industrial Research (CSIR), India, for financial support through Emeritus Professor scheme (grant no. 21(0582)/03/EMR-II) to Late Prof. A.N. Singh of the Physics Department, Bahamas Hindu University, India, which enabled him to purchase the Gaussian software. We are most grateful to late Emeritus Prof. A.N. Singh for donating this software to one of us Prof. Geh Wilson Ejuh and to the Materials Science Laboratory of the University of Yaoundé I for enabling us use their computing facilities.

Code availability The calculations have been carried out using Gaussian 09 and GaussView Version 5 provided by Gaussian, Inc.

Author contribution There were equal contributions of the authors to the completion of this work.

Data availability N/A

Declarations

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

References

- Hirsch A (2010) The era of carbon allotropes. *Nat Mater* 9:868–871. <https://doi.org/10.1038/nmat2885>
- Chiashi S, Murakami Y, Miyauchi Y, Maruyama S (2004) Cold wall CVD generation of single-walled carbon nanotubes and in situ Raman scattering measurements of the growth stage. *Chem Phys Lett* 386:89–94. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2003.12.126>
- Tripathi AC, Saraf SA, Saraf SK (2015) Carbon nanotopes : a contemporary paradigm in drug delivery. *Materials* 8:3068–3100
- Partha R, Conyers JL (2009) Biomedical applications of functionalized fullerene-based nanomaterials. *Int J Nanomed* 4:231–275
- Shuttle CG, Hamilton R, O'Regan BC, Nelson J, Durrant JR (2010) Charge-density-based analysis of the current-voltage response of polythiophene/fullerene photovoltaic devices. *Proc Natl Acad Sci* 107:16448–16452. <https://doi.org/10.1073/pnas.1004363107>
- Michaux C, Charlier C, Julémont F, De Leval X, Dogne JM, Pirrotte B, Durant F (2005) A new potential cyclooxygenase-2 inhibitor, pyridinic analogue of nimesulide. *Eur J Med Chem* 40:1316–1324. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2005.08.003>
- Tenenbaum J (1999) The epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Can J Gastroenterol* 13. <https://doi.org/10.1155/1999/361651>
- Blain H, Jouzeau JY, Netter P, Jeandel C (2000) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives La revue de médecine interne 21:978–988. [https://doi.org/10.1016/s0248-8663\(00\)00254-x](https://doi.org/10.1016/s0248-8663(00)00254-x)
- Wirth HP, Hürlimann R, Flückiger T (2006) Les AINS et les inhibiteurs de la COX-2: principaux effets indésirables. In: *Forum Médical Suisse*. EMH Media 6:284–290
- Gallo M, Favila A, Glossman-Mitnik D (2007) DFT studies of functionalized carbon nanotubes and fullerenes as nanovectors for drug delivery of antitubercular compounds. *Chem Phys Lett* 447: 105–109. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2007.08.098>
- Prow TW, Grice JE, Lin LL, Faye R, Butler M, Becker W, Wurm EM, Yoong C, Robertson TA, Soyer HP, Roberts MS (2011) Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 63:470–491. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.01.012>
- Zhang WB, Tu Y, Ranjan R, Van Horn RM, Leng S, Wang J, Polce MJ, Wesdemiotis C, Quirk RP, Newkome GR, Cheng SZD (2008) “Clicking” fullerene with polymers : synthesis of [60] fullerene end-capped polystyrene. *Macromolecules* 41:515–517. <https://doi.org/10.1021/ma702345r>
- Wang GW, Yang HT, Wu P, Miao CB, Xu Y (2006) Novel cycloaddition reaction of [60] fullerene with carbonyl ylides generated from epoxides. *J Org Chem* 71:4346–4348. <https://doi.org/10.1021/jo060427+>
- Bingel C (1994) Cyclopropylation of fullerenes. *Cheminform* 25: 1957–1959. <https://doi.org/10.1002/cber.19931260829>
- Peyghan AA, Noel M, Tabar MB (2013) A large gap opening of graphene induced by the adsorption of co on the Al-doped site. *J Mol Model* 19:3007–3014. <https://doi.org/10.1007/s00894-013-1832-x>
- Chen RJ, Zhang Y, Wang D, Dal H (2001) Noncovalent sidewall functionalization of single-walled carbon nanotubes for protein immobilization. *J Am Chem Soc* 123:3838–3839. <https://doi.org/10.1021/ja010172b>
- Becke AD (1992) Density-functional thermochemistry.I. the effect of the exchange-only gradient correction. *J Chem Phys* 96:2155–2160. <https://doi.org/10.1063/1.462066>
- Lee C, Yang W, Parr RG (1988) Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys Rev B* 37:785. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>
- Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato LX, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery Jr JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Keith T, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M KJE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas O, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ (2013) Gaussian 09, revision D.01. Gaussian, Inc., Wallingford CT
- Jalali SMR, Roya A, Behnam FR (2020) Procarbazine adsorption on the surface of single walled carbon nanotube : DFT studies. *Chem Rev Lett* 3:175–179. <https://doi.org/10.22034/CRL.2020.110451>
- Dennington R, Keith T, Millam J (2009) GaussView. Version 5. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS
- Tadjouteu Assatse Y, Ejuh GW, Yossa Kamsi RA, Tchoffo F, Ndjaka JMB (2019) Theoretical studies of nanostructures modeled by the binding of uracil derivatives to functionalized (5,5) carbon nanotubes. *Chem Phys Lett* 731:136602. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2019.136602>
- Zanella I, Fagan SB, Mota R, Fazzio A (2007) Ab initio study of pristine and Si-doped capped carbon nanotubes interacting with nimesulide molecules. *Chem Phys Lett* 439:348–353. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2007.03.102>
- Babanezhad E, Abolghasem B (2018) The possibility of selective sensing of the straight-chain alcohols (including methanol to n-pentanol) using the C20 fullerene and C18NB nano cage. *Chem Rev Lett* 1:82–88. <https://doi.org/10.22034/crl.2018.85212>

25. Sarvestani MRJ, Zohreh D (2020) Fullerene (C₂₀) as a potential sensor for thermal and electrochemical detection of amitriptyline : A DFT study. *J Chem Lett* 1:63–68. <https://doi.org/10.22034/JCHEMLETT.2020.119493>
26. Boys SF, Bernadi F (1970) The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. *Mol Phys* 19:553–566. <https://doi.org/10.1080/00268977000101561>
27. Yossa Kamsi RA, Ejeh GW, Tadjouteu Assatse Y, Njeumen CA, Tchhoffo F, Ndjaka JMB (2019) Computational study of reactivity and solubility of Rubescin D and E molecules in gas phase and in solvent media using Hartree-Fock and DFT methods. *Chin J Phys* 60:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.cjph.2019.04.020>
28. Marenich AV, Cramer CJ, Truhlar DG (2009) Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *Phys Chem* 113:6378–6396. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>
29. Ejeh GW, Nouemo S, Tchangnwa Nya F, Ndjaka JMB (2016) Computational determination of the electronic and nonlinear optical properties of the molecules 2-(4-aminophenyl) quinoline, 4-(4-aminophenyl) quinoline, anthracene, anthraquinone and phenanthrene. *Mater Lett* 178:221–226. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2016.04.097>
30. Fankam Fankam JB, Ejeh GW, Tchangnwa Nya F, Ndjaka JMB (2020) Study of electronic structure, optoelectronics, linear and nonlinear optical properties and chemical descriptors of Dibromodinitrofluorescein isomers in gas phase and solvent media using ab initio and DFT methods. *Chin J Phys* 66:461–473. <https://doi.org/10.1016/j.cjph.2020.05.015>
31. O'Boyle NM, Tenderholt AL, Langner KM (2008) CcLib : a library for package-independent computational chemistry algorithms. *J Comput Chem* 29:839–845. <https://doi.org/10.1002/jcc.20823>
32. Tadjouteu Assatse Y, Ejeh GW, Tchhoffo F, Ndjaka JMB (2019) DFT studies of nanomaterials designed by the functionalization of modified carboxylated carbon nanotubes with biguanide derivatives for nanomedical, nonlinear and electronic applications. *Chin J Phys* 58:253–262. <https://doi.org/10.1016/j.cjph.2019.01.014>
33. Parr RG, Szentpaly L, Liu S (1999) Electrophilicity index. *J Am Chem Soc* 121:1922–1924. <https://doi.org/10.1021/ja983494x>
34. Ye Y, Tang G, Han Y, Culnane LF, Zhao J, Zhang Y (2016) DFT studies on the vibrational and electronic spectra of acetylsalicylic acid. *Opt Spectrosc* 120:680–689. <https://doi.org/10.1134/S0030400X1605026X>
35. Veloso MV, Souza Filho AG, Mendes Filho J, Fagan SB, Mota R (2006) Ab initio study of covalently functionalized carbon nanotubes. *Chem Phys Lett* 430:71–74. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2006.08.082>
36. Favila A, Gallo M, Glossman-Mitnik D (2007) CHIH-DFT determination of the molecular structure infrared spectra, UV spectra and chemical reactivity of three antitubercular compounds. *J Mol Model* 13:505–518. <https://doi.org/10.1007/s00894-007-0170-2>
37. Karabacak M, Kose E, Kurt M (2010) FT-Raman, FT-IR spectra and DFT calculations on monomeric and dimeric structures of 5-fluoro-and 5-chloro-salicylic acid. *J Raman Spectrosc* 41:1085–1097. <https://doi.org/10.1002/jrs.2551>
38. Ibrahim M, Nada A, Kamal DE (2005) Density functional theory and FTIR spectroscopic study of carboxyl group. *Ind J Pure App Phys* 43:911–917. doi: 123456789/8906
39. Karabacak M, Kurt M (2009) The spectroscopic (FT-IR and FT-Raman) and theoretical studies of 5-bromo-salicylic acid. *J Mol Struct* 919:215–222. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2008.09.012>
40. Foresman JB, Frish E (1996) Exploring chemistry with electronic structure methods. Pittsburg, USA, Gaussian Inc
41. Tadjouteu Assatse Y, Ejeh GW, Tchhoffo F, Ndjaka JMB (2019) Computational studies on the molecule 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracil in gas phase and aqueous solution and prediction of its confinement inside capped nanotubes. *Adv Cond Mat Phys* 2019: 1–14. <https://doi.org/10.1155/2019/1706926>
42. Zafar A, Reynisson J (2016) Hydration free energy as a molecular descriptor in drug design : a feasibility study. *Mol Inf* 35:207–214. <https://doi.org/10.1002/minf.201501035>
43. Arivazhagan M, Kumar JS (2012) Vibrational assignment, HOMO-LUMO, first-hyperpolarizability and Mulliken's charge analysis of 2, 7-dinitrofluorene. *Ind J Pure App Phys* 50:363–373. doi: 123456789/14178
44. Shukla MK, Leszczynski J (2006) A density functional theory study on the effect of shape and size on the ionization potential and electron affinity of different carbon nanostructures. *Chem Phys Lett* 428:317–320. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2006.06.108>
45. Kayadibi F, Sagdinc S, Zor S (2020) Theoretical and experimental study of the acid corrosion inhibition of copper by aspirin (acetylsalicylic acid). *Prot Met Phys Chem Surf* 56:202–213. <https://doi.org/10.1134/S2070205120010104>
46. Ebenso EE, Isabirye DA, Eddy NO (2010) Adsorption and quantum chemical studies on the inhibition potentials of some thiosemicarbazides for the corrosion of mild steel in acidic medium. *Int J Mol Sci* 11:2473. <https://doi.org/10.3390/ijms11062473>
47. Yossa Kamsi RA, Ejeh GW, Mkounga P, Ndjaka JMB (2020) Study of the molecular structure, electronic and chemical properties of Rubescin D molecule. *Chin J Phys* 63:104–121. <https://doi.org/10.1016/j.cjph.2019.10.016>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.