

REPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix – Travail – Patrie

UNIVERSITE DE YAOUNDE I
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE PHYSIQUES

CENTRE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN
SCIENCES,
TECHNOLOGIES ET GEOSCIENCE
LABORATOIRE DE MECANIQUE,
MATERIAUX ET STRUCTURES



REPUBLIC OF CAMEROUN

Peace – Work – Fatherland

UNIVERSITY OF YAOUNDE I
FACULTY OF SCIENCE
DEPARTMENT OF PHYSICS

POSTGRADUATED SCHOOL OF
SCIENCES, TECHNOLOGIES
AND
GEOSCIENCES
MECHANICAL, MATERIALS
AND STRUCTURES
LABORATORY

**SIMULATIONS ATOMISTIQUES DE LA
FONCTIONNALISATION DES NANOTUBES
DE CARBONE PAR DES DERIVES DU
BIGUANIDE ET DE L'URACILE**

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

Par : **TADJOUTEU ASSATSE Yannick**
Master en Physique

Sous la direction de
NDJAKA Jean-Marie Bienvenu
Professeur
Université de Yaoundé I

Année Académique : 2020





DÉPARTEMENT DE PHYSIQUE
DEPARTMENT OF PHYSICS

ATTESTATION DE CORRECTION DE LA THÈSE DE
DOCTORAT/PhD

Nous, Professeur **NJANDJOCK NOUCK Philippe** et Professeur **TCHAWOUA Clément**, respectivement Examineur et Président du jury de la Thèse de Doctorat/PhD de Monsieur **TADJOUTEU ASSATSE Yannick**, Matricule **06W514**, préparée sous la supervision du Professeur **NDJAKA Jean-Marie Bienvenu**, intitulée : « **SIMULATIONS ATOMISTIQUES DE LA FONCTIONNALISATION DES NANOTUBES DE CARBONE PAR DES DERIVES DU BIGUANIDE ET DE L'URACILE** », soutenue le **Mardi, 14 Juillet 2020**, en vue de l'obtention du grade de Docteur/PhD en Physique, Spécialité **Mécanique, Matériaux et Structures**, Option **Sciences des Matériaux**, 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.

Fait à Yaoundé le

16 JUL 2020

Examineur

Le Président du jury

Le Chef de Département de Physique

Pr NJANDJOCK NOUCK Philippe

Pr TCHAWOUA Clément

Pr NDJAKA Jean-Marie Bienvenu



DEDICACE

Je dédie cette thèse :

à mon père ASSATSE Pascal et à ma mère MAGUEGUIM Justine.

*Je vous remercie pour votre soutien
quotidien, vos encouragements et vos
sacrifices durant toutes les années de
mes études.*

REMERCIEMENTS

Je rends tout d'abord grâce au **Seigneur Dieu Tout Puissant**, qui me soutient, m'accompagne et me guide toujours.

- Je remercie tous les membres du jury qui ont accepté de participer à la soutenance de cette thèse et d'examiner ces travaux de recherche.
- Je remercie **Pr NDJAKA Jean-Marie Bienvenu**, Chef de Département de Physique, pour avoir accepté de superviser mon initiation à la recherche en cycle de Master et de diriger mes travaux de recherche en cycle de Doctorat. Professeur, je vous serai toujours reconnaissant pour vos enseignements, votre encadrement, vos conseils, votre immense compréhension, votre paternité et votre grande disponibilité. Je vous remercie également pour le matériel du Laboratoire de Sciences des Matériaux qui a permis que nous puissions mener jusqu'au bout nos travaux de thèse.
- Je remercie **Pr TCHAWOUA Clément**, pour ses enseignements et pour avoir accepté de présider le jury de soutenance de cette thèse.
- Je remercie **Pr ZEKENG Serge Sylvain**, pour ses enseignements depuis le cycle de Licence jusqu'au cycle de Doctorat. Je vous remercie également pour vos conseils, vos encouragements et pour avoir accepté d'examiner cette thèse.
- Je remercie **Pr ESSIMBI ZOBO Bernard**, pour ses conseils, ses encouragements et pour avoir accepté d'examiner cette thèse.
- Je remercie **Pr NJANDJOCK NOUCK Philippe**, pour ses enseignements en cycle de Licence, ses encouragements et pour avoir accepté d'examiner cette thèse.
- Je remercie **Pr TCHANGNWA NYA Fridolin**, pour avoir accepté de participer à ce jury de soutenance et d'examiner ces travaux de thèse.
- Je remercie **Dr TCHOFFO Fidèle**, pour avoir guidé mes premiers pas dans la recherche en cycle de Master et avoir continué à me soutenir en cycle de Doctorat. Je vous remercie également pour m'avoir partagé votre grande expérience et vos connaissances à travers vos enseignements.

- Je remercie **Pr Geh Wilson EJUH**, tout d'abord pour l'usage du programme Gaussian, ensuite, pour avoir accepté de me soutenir ; malgré la distance, vous avez contribué énormément à ces travaux de thèse. Vous avez été en quelque sorte un co-encadreur de cette thèse. Je vous remercie de m'avoir considéré comme un petit frère.
- Je remercie **Dr EDONGUE Hervais**, pour ses enseignements en cycle de Master, ses conseils et ses encouragements.
- Je remercie **Pr MAPONGMETSEM Pierre Marie**, pour ses encouragements et ses conseils.
- Je remercie tous les enseignants du Département de Physique de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé 1, particulièrement tous ceux qui ont contribué à ma formation à travers leurs enseignements.
- Je remercie tous les Docteurs et Doctorants du Laboratoire de Sciences des Matériaux de l'Université de Yaoundé 1, notamment **Dr OTTOU ABE Martin Thierry**, **Dr TEYOU NGOUPO Ariel**, **Dr YOSSA KAMSI Richard Arnaud**, **Dr GUIRDJEBAYE Innocent**, **NJEUMEN Christian Aimé**, **MBOPDA TCHEUM Gabin Landry**, pour le soutien, les encouragements et la fraternité.
- Je remercie mes sœurs **Mme MAPONGMETSEM Rachel**, **Mme FOMATATI Mireille**, **MAGOUTSACK Chanceline**, **MAMIAFO Nadine** ; je remercie également mes frères **WAGUE Achille**, **Dr TEIKEU ASSATSE William**, **MADOPSI Sidoine**, **DJEUTSOP Wilfred**. Je vous remercie pour votre soutien quotidien, vos encouragements et vos sacrifices durant toutes les années de mes études.
- Je remercie tous mes amis (es) pour le soutien, les encouragements, les conseils et la fraternité.
- Je remercie tous les membres de ma famille et tous ceux qui de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail. Daignez considérer ici l'expression de ma profonde considération.

TABLE DES MATIERES

DEDICACE.....	i
REMERCIEMENTS	ii
TABLE DES MATIERES	iv
LISTE DES ABREVIATIONS	ix
LISTE DES FIGURES.....	xi
LISTE DES TABLEAUX.....	xiv
RESUME.....	xvi
ABSTRACT	xvii
INTRODUCTION GENERALE.....	1
CHAPITRE 1 : REVUE DE LA LITTERATURE	5
1.1. Formes allotropiques du carbone	5
1.2. Les nanotubes de carbone.....	7
1.2.1. Classification des nanotubes de carbone	7
1.2.2. Structure des nanotubes de carbone	9
1.2.3. Synthèse des nanotubes de carbone	11
1.2.3.1. Synthèse par arc électrique.....	12
1.2.3.2. Synthèse par ablation laser	13
1.2.3.3. Synthèse par dépôt chimique catalytique en phase vapeur (CCVD).....	13
1.2.4. Purification des nanotubes de carbone	15
1.2.4.1. Purification par la voie humide	15
1.2.4.2. Purification par la voie sèche	15
1.2.5. Toxicité des nanotubes de carbone.....	16
1.2.6. Propriétés et applications des nanotubes de carbone	16
1.2.6.1. Propriétés mécaniques et applications.....	16
1.2.6.2. Propriétés thermiques et applications.....	17
1.2.6.3. Propriétés chimiques et applications	17
1.2.6.4. Propriétés biomédicales et applications	18
1.2.6.5. Propriétés électroniques et applications	19
1.2.6.6. Propriétés optiques et applications	20

1.3. Les dérivés du biguanide et de l'uracile	22
1.3.1. Les dérivés du biguanide	22
1.3.2. Les dérivés de l'uracile	25
1.4. Fonctionnalisation des nanotubes de carbone	27
1.4.1. Fonctionnalisation covalente	27
1.4.1.1. Estérification-amidation	27
1.4.1.2. Cycloaddition	28
1.4.1.3. Addition radicalaire	29
1.4.2. Fonctionnalisation non-covalente.....	29
1.5. Remplissage ou encapsulation des nanotubes de carbone.....	30
1.6. Caractérisation des systèmes moléculaires par diffractométrie aux rayons X, spectroscopie infrarouge (IR) et spectroscopie Raman	32
1.6.1. Diffractométrie aux rayons X.....	32
1.6.2. Spectroscopie infrarouge (IR)	33
1.6.3. Spectroscopie Raman.	33
CHAPITRE 2 : FONDEMENTS THEORIQUES ET METHODOLOGIE NUMERIQUE ...	35
2.1. Modélisation par les méthodes de mécanique quantique	36
2.1.1. Approximation de Born-Oppenheimer.....	37
2.1.2. Approximation de Hartree.....	38
2.1.3. Approximation de Hartree-Fock	38
2.1.4. Théorie de la fonctionnelle de la densité.....	39
2.1.4.1. Le premier théorème de Hohenberg et Kohn	40
2.1.4.2. Le deuxième théorème de Hohenberg et Kohn	40
2.1.4.3. Formulation et équations de Kohn-Sham.....	40
2.1.4.4. Approximations de l'énergie d'échange-corrélation.....	42
2.1.4.4.1. Approximation de la densité locale (LDA)	42
2.1.4.4.2. Approximation du gradient généralisé (GGA).....	43
2.1.4.4.3. Les fonctionnelles hybrides.....	44
2.1.4.5. Les fonctions de base, de polarisation et de diffusion.....	45
2.1.4.6. Erreur de superposition des bases	49
2.1.4.7. Le cycle auto-cohérent	50
2.1.5. Optimisation géométrique des structures moléculaires.....	51
2.2. Modélisation par la mécanique moléculaire.....	53
2.2.1. Le champ de force	53

2.2.1.1. Energies d'élongation des liaisons et de distorsion des angles de valence	54
2.2.1.2. Energie de torsion.....	54
2.2.1.3. Energie de déformation des angles dièdres impropres.....	55
2.2.1.4. Energie électrostatique	55
2.2.1.5. Energie d'interaction de Van der Walls	56
2.2.2. Paramétrisation et types de champ de force	56
2.2.3. Minimisation de l'énergie totale.....	57
2.2.3.1. La méthode de la plus grande pente	57
2.2.3.2. La méthode du gradient conjugué	57
2.2.3.3. La méthode de Newton-Raphson	58
2.3. Modélisation par les méthodes hybrides	58
2.3.1. L'approche ONIOM.....	59
2.4. Méthodes de solvation.....	61
2.4.1. Les modèles de champ de réaction de solvation	61
2.4.2. L'énergie libre de Gibbs de solvation	63
2.5. Méthodologie de détermination des propriétés thermodynamiques	65
2.5.1. Contributions translationnelles.....	66
2.5.2. Contributions électroniques.....	67
2.5.3. Contributions rotationnelles	67
2.5.4. Contributions vibrationnelles	68
2.6. Méthodologie de détermination des fréquences vibrationnelles des spectres IR et Raman.....	69
2.7. Méthodologie de détermination des intensités infrarouges (IR)	71
2.8. Méthodologie de détermination des intensités Raman	73
2.9. Méthodologie de détermination des propriétés non-linéaires	76
2.10. Méthodologie de détermination des Propriétés électroniques.....	78
2.11. Méthodologie de détermination des descripteurs moléculaires quantiques de réactivité.	79
2.12. Programmes de simulation utilisés.....	81
CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSIONS	84
3.1. Etude des nanomatériaux modélisés par la fonctionnalisation des nanotubes de carbone avec des dérivés du biguanide via le chlorure d'acyle	84
3.1.1. Energies des réactions de synthèse, structures moléculaires, analyse vibrationnelle et énergies libres de Gibbs de solvation des nanomatériaux modélisés	85

3.1.1.1. Energies des réactions de synthèse.....	85
3.1.1.2. Structures moléculaires et analyse vibrationnelle	86
3.1.1.3. Energies libres de Gibbs de solvation	89
3.1.2. Propriétés non-linéaires, propriétés électroniques et descripteurs moléculaires quantiques de réactivité des nanomatériaux modélisés	90
3.1.2.1. Propriétés non-linéaires	90
3.1.2.2. Propriétés électroniques	92
3.1.2.3. Descripteurs moléculaires quantiques de réactivité	94
3.2. Etude des nanostructures modélisées par la liaison des dérivés de l'uracile à des nanotubes de carbone (5,5) fonctionnalisés par cycloaddition d'ylure d'azomethine	97
3.2.1. Structures moléculaires optimisées, énergies de liaison, analyse vibrationnelle et énergies libres de Gibbs de solvation des nanostructures modélisées.....	98
3.2.1.1. Structures moléculaires	98
3.2.1.2. Energies de liaison et analyse vibrationnelle	100
3.2.1.3. Energies libres de Gibbs de solvation	102
3.2.2. Propriétés thermodynamiques, non-linéaires et électroniques et descripteurs moléculaires quantiques de réactivité des structures moléculaires modélisées	103
3.2.2.1. Propriétés thermodynamiques	103
3.2.2.2. Propriétés non-linéaires	107
3.2.2.3. Propriétés électroniques	108
3.2.2.4. Descripteurs moléculaires quantiques de réactivité	110
3.3. Etude de la molécule 1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile en phase gazeuse et en solution aqueuse et prédiction de son encapsulation à l'intérieur des nanotubes de carbone	113
3.3.1. Etude de la molécule 1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile (composé 2)	113
3.3.1.1. Structure optimisée de la molécule 1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile en phase gazeuse, en solution aqueuse et à l'intérieur des nanotubes de carbone fermés..	113
3.3.1.2. Analyse vibrationnelle du composé 2 en phase gazeuse et en solution aqueuse	116
3.3.1.3. Energie libre de Gibbs de solvation du composé 2	119
3.3.1.4. Propriétés thermodynamiques standards du composé 2.....	120
3.3.1.5. Propriétés non-linéaires du composé 2.....	121
3.3.1.6. Propriétés électroniques du composé 2	122
3.3.1.7. Descripteurs moléculaires quantiques de réactivité du composé 2	123

3.3.2. Prédiction de l'encapsulation du composé 2 dans des nanotubes de carbone : étude de la stabilité thermodynamique des nanostructures hybrides modélisées	126
CONCLUSION GENERALE	131
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	136
LISTE DES PUBLICATIONS ISSUES DE CETTE THESE	152

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
AE	Affinité électronique
AMBER	Méthode assistée de construction et raffinement (Assisted method building and refinement)
AMPK	Adénosine monophosphate
ARN	Acide ribonucléique
B3LYP	Fonctionnelle hybride d'échange-corrélation, à trois paramètres, de Becke (B) combinée avec la fonctionnelle de corrélation de Lee, Yang et Parr (LYP)
B3PW91	Fonctionnelle hybride d'échange-corrélation, à trois paramètres, de Becke (B) combinée avec la fonctionnelle de corrélation de Perdew et Wang (PW91)
B88	Fonctionnelle d'échange de Becke développée en 1988
BSSE	Erreur de superposition des bases (basis set superposition error)
BUFH	Buformine
CCVD	Dépôt chimique catalytique en phase vapeur (catalytic chemical vapor deposition)
CVD	Dépôt chimique en phase vapeur (chemical vapor deposition)
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité (density functional theory)
DPD	Dihydropyrimidine déshydrogénase
5-FU	5-fluorouracile
GGA	Approximation du gradient généralisé (generalized gradient approximation)
HF	Hartree Fock
HH	Demie et demie (half and half)
HiPCO	Dépôt chimique en phase vapeur à haute pression (high-pressure carbon monoxide)
HOMO	Plus haute orbitale moléculaire occupée (highest occupied molecular orbital)
IEFPCM	Modèle de continuum polarisé utilisant le formalisme des équations intégrales (polarized continuum model using the integral equation formalism)
IPCM	Modèle de continuum polarisé d'isodensité (isodensity polarized continuum model)
IR	Infrarouge

IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée (international union of pure and applied chemistry)
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)
LYP	Fonctionnelle de corrélation de Lee, Yang et Parr
MEB	Microscopie électronique à balayage
MET	Microscopie électronique à transmission
METFH	Metformine
MM	Mécanique moléculaire
MQ	Mécanique quantique
MWNT	Nanotube de carbone multi-parois (multi-walled carbon nanotube)
NLO	Non-linéaires
NSH	Nano-système hybride
OA	Orbitale atomique
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONIOM	Méthode hybride de modélisation de N couches intégrant les orbitales moléculaires et la mécanique moléculaire (our own N-layered integrated molecular orbital and molecular mechanics)
PCM	Modèle de continuum polarisé (polarized continuum model)
PI	Potentiel d'ionisation
PW91	Fonctionnelle de corrélation de Perdew et Wang développée en 1991
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SCF	Cycle auto-cohérent (self-consistent field)
SCIPCM	Modèle de continuum polarisé à isodensité auto-cohérent (self-consistent isodensity polarized continuum model)
SCRf	Champ de réaction auto-cohérent (self-consistent reaction field)
SMD	Modèle de solvation basé sur la densité électronique du soluté (solvation model based on the electronic density of the solute)
STO	Orbitale de type Slater (Slater type orbital)
SWNT	Nanotube de carbone mono-paroi (single-walled carbon nanotube)
UFF	Champ de force unie (united force field)
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : (a) Structure du diamant ; (b) structure du graphite ; (c) structure du fullerène [19]	6
Figure 1.2 : (a) Représentation schématique d'un nanotube mono-paroi (SWNT) ; (b) image par microscopie électronique à balayage (MEB) d'un fagot de SWNT en coupe transversale [22]	8
Figure 1.3 : (a) Représentation schématique d'un nanotube de carbone multi-paroi (MWNT) ; (b) image par microscopie électronique à transmission (MET) des nanotubes de carbone multi-parois [20]	8
Figure 1.4 : Schéma d'enroulement du plan de graphène illustrant la structure d'un nanotube de carbone : (a) nanotube de carbone obtenu après enroulement du feuillet de graphène ; (b) feuillet de graphène enroulé [23]	9
Figure 1.5 : Schéma des différentes hélicités de nanotubes de carbone mono-parois : (a) nanotube zigzag ; (b) nanotube armchair ; (c) nanotube chiral	11
Figure 1.6 : Schéma du principe de la synthèse de nanotubes de carbone par arc électrique [24]	12
Figure 1.7 : Schéma du principe de la synthèse de nanotubes de carbone par ablation laser [25]	13
Figure 1.8 : Schéma du principe de la synthèse de nanotubes de carbone par CVD par la technique HiPCO [27]	14
Figure 1.9 : Images MET de nanotubes de carbone mono-parois synthétisés par la méthode HiPCO [27]	14
Figure 1.10 : Représentation schématique de la densité d'états électroniques et illustration du processus de fluorescence [58]	20
Figure 1.11 : (a) Galega officinalis ; (b) structure chimique de la metformine (en bleue) et des molécules apparentées [75]	23
Figure 1.12 : Résumé des principaux effets de la metformine [75]	24
Figure 1.13 : Structure chimique de l'uracile et du 5-fluorouracile (5-FU)	25
Figure 1.14 : Structures chimiques des dérivés fluorés de l'uracile isolés d'une source maritime (éponge « Phakellia fusca Schmidt »). La molécule 1 représente le 5-fluorouracile (5-FU) ; la molécule 4 représente le 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracile (1-(2-hydroxyethyl)-5-FU) [76]	26
Figure 1.15 : Fonctionnalisation covalente des molécules de metformine sur un nanotube de carbone [80]	28
Figure 1.16 : Fonctionnalisation covalente par cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylures d'azométhine sur un nanotube de carbone [86]	29

Figure 1.17 : Description du processus de délivrance ciblée de médicaments : (a) encapsulation des principes actifs et fonctionnalisation des récepteurs chimiques ; (b) fermeture du nanotube ; (c) ingestion et localisation au site ciblé ; (d) intériorisation de la capsule par la cellule ; (e) ouverture ou dégradation du dôme dans la cellule ; (f) délivrance ciblée à l'intérieur de la cellule des molécules thérapeutiques [102].....	31
Figure 1.18 : Les transitions électroniques pour les spectroscopies infrarouges et Raman	34
Figure 2.1 : Les zones à traiter dans la conception d'une base [122]	48
Figure 2.2 : Schéma général de la procédure auto-cohérente du calcul de la densité électronique de l'état fondamental	51
Figure 2.3 : Schéma d'optimisation géométrique par le programme Gaussian	52
Figure 2.4 : Décomposition d'un système en deux couches [126]	59
Figure 2.5 : Principe du calcul de l'énergie par la méthode ONIOM2 [126]	60
Figure 2.6 : (a) Modèle d'Onsager (dipôle et sphère) ; (b) modèle PCM de Tomasi ; (c) modèle d'isodensité ; (d) modèle auto-cohérent d'isodensité [133]	63
Figure 3.1 : Structures moléculaires optimisées des nanomatériaux modélisés en phase gazeuse: (a) SWCNT(5,5) fonctionnalisé via le groupe fonctionnel -COCl avec une molécule de metformine (SWCNT(5,5)/COMETF (A et C)) ; (b) SWCNT(5,5) fonctionnalisé via le groupe fonctionnel -COCl avec une molécule de buformine (SWCNT(5,5)/COBUF (B et D))	87
Figure 3.2 : Spectres vibrationnels IR et Raman des nanomatériaux modélisés (SWCNT(5,5)/COMETF et SWCNT(5,5)/COBUF) par simulation DFT	88
Figure 3.3 : Courbes des densités d'états et représentations graphiques des orbitales HOMO et LUMO des nanomatériaux modélisés en phase gazeuse: (a) SWCNT(5,5)/COMETF (A et C) ; (b) SWCNT(5,5)/COBUF (B et D).....	93
Figure 3.4 : Densités électroniques totales cartographiées avec le potentiel électrostatique moléculaire des nanomatériaux modélisés en phase gazeuse: (a) SWCNT(5,5)/Cometf (A et C) ; (b) SWCNT(5,5)/COBUF (B et D).....	97
Figure 3.5 : Géométries optimisées de (a) 5-fluorouracile (composé 1), (b) 1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile (composé 2), (c) SWCNT(5,5)/C ₂ H ₄ N-N ₂ O ₂ FH ₂ C ₄ (nanostructure A) et (d) SWCNT(5,5)/C ₂ H ₄ N-O ₃ N ₂ FH ₆ C ₆ (nanostructure B) en phase gazeuse	98
Figure 3.6 : Spectres vibrationnels IR et Raman des composés et des nanostructures modélisés par simulation DFT	102
Figure 3.7 : Courbes de corrélation de l'enthalpie standard H_m^0 , de l'énergie libre de Gibbs standard G_m^0 et de l'entropie standard S_m^0 avec les températures des composés et des nanostructures modélisés (100–900 K).....	105
Figure 3.8 : Courbes de la variation d'enthalpie (ΔH_T), de la variation d'énergie libre de Gibbs (ΔG_T) et de la variation d'entropie (ΔS_T) avec les températures (T) des	

nanostructures modélisées.....	107
Figure 3.9 : Spectres des densités d'états des composés et des nanostructures modélisés en phase gazeuse	109
Figure 3.10 : Représentations graphiques des orbitales moléculaires HOMO et LUMO des composés et des nanostructures modélisés	110
Figure 3.11 : Densités électroniques totales cartographiées avec le potentiel électrostatique moléculaire des composés et des nanostructures modélisés	112
Figure 3.12 : (a) Projection 2D des nanotubes de carbone fermés SWCNT(12,0), SWCNT(14,0) et SWCNT(16,0); (b) structure géométrique moléculaire du dérivé du fluorouracile considéré (1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile) en phase gazeuse; (c) nanostructures hybrides modélisées par l'encapsulation du dérivé du fluorouracile considéré dans la cavité des nanotubes de carbone SWCNT(12,0), SWCNT(14,0) et SWCNT(16,0).....	116
Figure 3.13 : Spectres vibrationnels IR et Raman du composé 2 en phase gazeuse et en solution aqueuse obtenus par simulation DFT avec la B3LYP/6-31+G(d).....	119
Figure 3.14 : Courbes de corrélation (obtenues en incluant les fonctions de diffusion) de l'enthalpie standard H_m^0 , de l'énergie libre de Gibbs standard G_m^0 et de l'entropie standard S_m^0 avec les températures (50–950 K) du composé 2.....	121
Figure 3.15 : Orbitales moléculaires HOMO et LUMO obtenues avec la B3LYP/6-31+G(d) du composé 2 en phase gazeuse	123
Figure 3.16 : Spectre de densité d'états obtenu avec la B3LYP/6-31+G(d) du composé 2 en phase gazeuse	123
Figure 3.17 : Densité électronique totale cartographiée avec le potentiel électrostatique moléculaire du composé 2 en utilisant la B3LYP/6-31+G(d).....	125
Figure 3.18 : Courbes de la variation d'enthalpie, de la variation d'énergie libre de Gibbs, de la variation d'entropie et de la constante de stabilité des nanostructures hybrides modélisées à des températures comprises entre 100 et 900 K	127

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 3.1 : Energies des réactions de synthèse E_r^A , E_r^B , E_r^C et E_r^D des nanomatériaux A, B, C et D.....	86
Tableau 3.2 : Fréquences vibrationnelles et descriptions des modes de vibration des nanomatériaux modélisés.....	88
Tableau 3.3 : Energie libre de Gibbs de solvation de la metformine (METFH), de la buformine (BUFH) et des nanotubes fonctionnalisés (SWCNT(5,5)/COMETF et SWCNT(5,5)/COBUF)	89
Tableau 3.4 : Propriétés non-linéaires (moment dipolaire μ_0 (D), composantes du tenseur de polarisabilité α_{ij} (au), polarisabilité moyenne α_0 ($\times 10^{-24}$ esu), composantes du tenseur d'hyperpolarisabilité de premier ordre β_{ijk} (au) et hyperpolarisabilité statique de premier ordre β_0 ($\times 10^{-30}$ cm ⁵ /esu) des nanomatériaux A, B, C et D en phase gazeuse et liquide (eau).....	91
Tableau 3.5 : Propriétés électroniques (énergie HOMO E_H (eV), énergie LUMO E_L (eV), gap d'énergie E_{gap} (eV) et niveau de Fermi E_{FL} (eV)) des nanomatériaux A, B, C et D en phase gazeuse et liquide (eau)	94
Tableau 3.6 : Descripteurs moléculaires quantiques de réactivité des nanomatériaux A, B, C et D en phase gazeuse et liquide (eau).....	95
Tableau 3.7 : Paramètres géométriques moléculaires des composés et des nanostructures modélisés en phase gazeuse et en solution aqueuse	99
Tableau 3.8 : Energies de liaison (E_b) de la fixation covalente des radicaux des composés 1 et 2 au nanovecteur modélisé en phase gazeuse et en solution aqueuse	100
Tableau 3.9 : Fréquences vibrationnelles et descriptions de certains modes de vibration des composés et des nanostructures modélisés	102
Tableau 3.10 : Energie libre de Gibbs de solvation des composés et des nanostructures modélisés	103
Tableau 3.11 : Enthalpie standard H_m^0 (kJ/mol), énergie libre de Gibbs standard G_m^0 (kJ/mol), et entropie standard S_m^0 (J/mol/K) des composés et des nanostructures modélisés à des températures comprises entre 100 et 900 K	104
Tableau 3.12 : Variation d'enthalpie ΔH_T (kJ/mol), variation d'énergie libre de Gibbs ΔG_T (kJ/mol) et variation d'entropie ΔS_T (J/mol/K) des nanostructures A et B à des températures comprises entre 100 et 900 K	106

Tableau 3.13 : Propriétés non-linéaires (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) des composés et des nanostructures modélisés en phase gazeuse et en solution aqueuse	108
Tableau 3.14 : Propriétés électroniques (énergie HOMO E_H (eV), énergie LUMO E_L (eV) et gap d'énergie E_{gap} (eV)) des composés et des nanostructures modélisés en phase gazeuse et en solution aqueuse	109
Tableau 3.15 : Descripteurs moléculaires quantiques de réactivité des composés et des nanostructures modélisés en phase gazeuse et en solution aqueuse	112
Tableau 3.16 : Paramètres géométriques moléculaires du composé 2 en phase gazeuse, en solution aqueuse et dans la cavité des nanotubes de carbone SWCNT(12,0), SWCNT(14,0) et SWCNT(16,0) calculés avec la B3LYP/6-31+G(d)	115
Tableau 3.17 : Fréquence vibrationnelle (cm^{-1}), intensité IR (km/mol), activité Raman ($\text{Å}^4/\text{AMU}$) et descriptions des modes de vibration du composé 2 en phase gazeuse et en solution aqueuse	118
Tableau 3.18 : Valeurs standards calculées (en incluant les fonctions de diffusion) de l'enthalpie H_m^0 (kJ/mol), de l'énergie libre de Gibbs G_m^0 (kJ/mol) et de l'entropie S_m^0 (J/mol/K) du composé 2 à des températures comprises entre 50 et 950 K	120
Tableau 3.19 : Valeurs calculées avec la B3LYP/6-31+G(d) du moment dipolaire μ_0 (D), de la polarisabilité moyenne α_0 (Å^3) et de l'hyperpolarisabilité statique de premier ordre β_0 ($\times 10^{-30}$ cm ⁵ /esu) du composé 2 en phase gazeuse et en solution aqueuse.....	122
Tableau 3.20 : Valeurs calculées avec la B3LYP/6-31+G(d) de l'énergie HOMO E_H , de l'énergie LUMO E_L (eV) et du gap d'énergie HOMO-LUMO E_{gap} (eV) du composé 2 en phase gazeuse et en solution aqueuse.....	123
Tableau 3.21 : Descripteurs moléculaires quantiques de réactivité obtenus avec la B3LYP/6-31+G(d) du composé 2 en phase gazeuse et en solution aqueuse	124
Tableau 3.22 : Variation d'enthalpie ΔH_T (kcal/mol), Variation d'énergie libre de Gibbs ΔG_T (kcal/mol), Variation d'entropie ΔS_T (cal/mol/K) et constante de stabilité $\text{Log}(K)$ de la réaction d'encapsulation des nanostructures hybrides modélisées à des températures comprises entre 100 et 900 K.....	126

RESUME

L'objectif principal de cette thèse est l'élaboration et l'étude de nouvelles nanostructures hybrides avancées pour des applications en nano-médecine (transfert ciblé et thérapie) et nanotechnologie (applications électroniques et non-linéaires). Ces travaux de recherche sont effectués par simulations atomistiques à l'aide des méthodes de modélisation quantique (théorie de la fonctionnelle de la densité, DFT) et la méthode ONIOM (méthode hybride de modélisation, mécanique quantique/mécanique moléculaire). Nous avons tout d'abord étudié des nanomatériaux modélisés par la fonctionnalisation de deux dérivés du biguanide (la metformine et la buformine) à l'extrémité des nanotubes de carbone mono-feuillets SWCNT(5,5) via le chlorure d'acyle. Ensuite, nous avons fonctionnalisé deux dérivés de l'uracile (5-fluorouracile et 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracile) sur la paroi des nanotubes de carbone mono-feuillets SWCNT(5,5) par l'intermédiaire de la cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine. Les résultats des énergies de réaction, des énergies de liaison, des analyses vibrationnelles et des propriétés thermodynamiques montrent que ces structures moléculaires nanométriques modélisées sont stables et qu'il est possible de les synthétiser. Les valeurs des énergies libres de Gibbs de solvation montrent que leur dissolution dans l'eau est thermodynamiquement favorable et leur degré de dissolution est supérieur à ceux des dérivés du biguanide et de l'uracile ; ceci favorise la nano-délivrance de ces nanomatériaux. Les résultats obtenus des gaps d'énergie et des réponses non-linéaires notamment les hyperpolarisabilités révèlent que ces nanomatériaux sont des matériaux prometteurs pour des applications non-linéaires et électroniques. Ces nanostructures sont fortement réactives et électrophiles. Enfin, nous avons effectué une étude plus précise en phase gazeuse et en solution aqueuse de la molécule thérapeutique 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracile et la prédiction de son encapsulation dans des nanotubes de carbone fermés. Cette molécule est plus soluble dans l'eau et plus réactive que la molécule 5-fluorouracile (5-FU), qui est une molécule anticancéreuse bien connue dans l'industrie pharmaceutique. L'analyse des propriétés structurales et thermodynamiques permet de prédire que cette molécule thérapeutique peut être encapsulée dans des nanotubes de carbone. Les résultats obtenus en solution aqueuse montrent que la solvation a des effets sur toutes les propriétés de ces structures moléculaires modélisées.

Mots-clés : Dérivés du biguanide, Dérivés de l'uracile, Nanotubes de carbone, Fonctionnalisation et encapsulation, DFT, Méthode ONIOM, Nanomatériaux.

ABSTRACT

The main objective of this thesis is the development and study of new advanced hybrid nanostructures for applications in nano-medicine (targeted transfer and therapy) and nanotechnology (electronic and non-linear applications). This research work is carried out by atomistic simulations using quantum modeling methods (density functional theory, DFT) and the ONIOM method (hybrid modeling method, quantum mechanics/molecular mechanics). We first studied nanomaterials modeled by the functionalization of two biguanide derivatives (metformin and buformin) at the end of the single-walled carbon nanotubes SWCNT(5,5) via acyl chloride. Next, we functionalized two uracil derivatives (5-fluorouracil and 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracil) on the wall of the single-walled carbon nanotubes SWCNT(5,5) via 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylide. The results of the reaction energies, binding energies, vibrational analyses and thermodynamic properties show that these modeled nanometric molecular structures are stable and can be synthesized. The values of Gibbs free energies of solvation show that their dissolution in water is thermodynamically favorable and their degree of dissolution is greater than those of the biguanide and uracil derivatives; this favors the nano-delivery of these nanomaterials. The results obtained from energy gaps and non-linear responses especially the hyperpolarizabilities reveal that these nanomaterials are promising materials for non-linear and electronic applications. These nanostructures are highly reactive and electrophile. Finally, we carried out a more precise study in gas phase and aqueous solution of the therapeutic molecule 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracil and the prediction of its encapsulation in capped carbon nanotubes. This molecule is more soluble in water and more reactive than the 5-fluorouracil (5-FU) molecule, which is a well-known anticancer molecule in the pharmaceutical industry. The analysis of the structural and thermodynamic properties predicts that this therapeutic molecule can be encapsulated in carbon nanotubes. The results obtained in aqueous solution show that solvation has effects on all the properties of these modeled molecular structures.

Keywords: Biguanide derivatives, Uracil derivatives, Carbon nanotubes, Functionalization and encapsulation, DFT, ONIOM method, Nanomaterials.

INTRODUCTION GENERALE

En 2013, l'organisation mondiale de la santé (OMS) [1] a lancé son plan d'action mondial pour la lutte contre les maladies non transmissibles, qui vise à réduire de 25% d'ici 2025, la mortalité prématurée due au diabète et au cancer. L'une des mesures de ce plan d'action consiste à produire de nouvelles connaissances et diffuser celles qui existent déjà, pour faciliter la mise en œuvre de méthodes de lutte antidiabétique et anticancéreuse. L'OMS prévoit que le diabète sera la septième cause de décès en 2030 [2]. Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, ou lorsque le corps ne peut pas utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Selon les dernières données de 2016 de l'OMS [3], environ 422 millions d'adultes sont infectés par le diabète mellitus dans le monde. Près d'un décès sur 6 dans le monde est dû au cancer, lequel constitue la deuxième cause mondiale de décès. Le nombre de nouveaux cas était de 14,1 millions en 2012 et devrait passer à 22 millions dans les deux prochaines décennies [4]. Le cancer apparaît à partir de la transformation de cellules normales en cellules tumorales, généralement causée par des interactions entre les facteurs génétiques propres au sujet et des agents extérieurs tels que les cancérogènes physiques, chimiques ou biologiques. Certes, le nombre de cancers ne cesse d'augmenter mais, le risque de mortalité diminue, fruit du labeur acharné des chercheurs. Malgré les progrès de la médecine, le combat est loin d'être achevé et les traitements anticancéreux restent d'une pénibilité sans égale, avec des effets secondaires parfois sévères. En effet, dans les chimiothérapies actuelles, seuls 5 à 10% du médicament atteignent les cellules tumorales, d'où la nécessité de développer des molécules plus spécifiques pour améliorer l'efficacité des traitements. Plusieurs médicaments ont été synthétisés pour éradiquer ces maladies.

La thérapie communément utilisée pour le diabète repose sur un ensemble de médicaments appartenant à la classe des biguanides, notamment la metformine et la buformine. La metformine, connue sous le nom de 1,1-diméthylbiguanide, est l'un des antidiabétiques les plus connus et utilisés dans le traitement du diabète de type 2. Des études récentes ont également montré que la metformine est bénéfique pour les patients atteints de certains types de cancer [5]. Le traitement avec la metformine diminue le risque de cancer du colon, du poumon et du foie, mais n'affecte pas le développement des cancers du sein, du pancréas ou de l'estomac [6]. La buformine est connue chimiquement sous le nom de 1-butylbiguanide et a également un effet inhibiteur sur le développement du cancer [7].

Plusieurs mécanismes d'action ont été proposés pour expliquer les effets antitumoraux de la metformine et de la buformine [8]. Le principal effet de ces médicaments antidiabétiques au niveau moléculaire est l'activation d'une enzyme appelée protéine kinase, activée par l'adénosine monophosphate (AMPK) qui joue un rôle important dans l'insuline [9]. La propriété anticancéreuse de ces médicaments est due à leur capacité à perturber l'effet de Warburg et à rétablir la glycolyse cytosolique caractéristique des cellules cancéreuses en une oxydation normale du pyruvate par la mitochondrie [10].

La molécule d'uracile qui est un élément constitutif des matériaux génétiques tel que l'acide ribonucléique (ARN), joue un rôle essentiel dans les processus biologiques basiques. Elle est utilisée dans la synthèse des médicaments anti-tumoraux [11] et des médicaments anti-VIH (virus de l'immunodéficience humaine) [12]. La molécule 5-fluorouracile et son dérivé 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracile sont deux molécules anti-tumorales, dérivés de l'uracile, employées pour le traitement des tumeurs solides, en particulier ceux du tractus gastro-intestinal, du sein, du cerveau, du foie ou du pancréas [13,14].

De plus en plus d'études visent à localiser le traitement directement dans les zones requises par différentes stratégies, afin d'amplifier l'efficacité thérapeutique et limiter les effets secondaires. En effet, l'introduction d'un principe actif dans l'organisme peut voir ses effets limités soit par des barrières naturelles, ou parce qu'il est hydrophobe par exemple [15]. De plus, les principes actifs sont souvent stockés dans différents organes ou éliminés trop rapidement par différents mécanismes. Ces problèmes majeurs ont pour conséquence une activité thérapeutique insuffisante sur la zone ciblée, impliquant des injections plus concentrées en médicaments qui conduisent à une toxicité importante pour l'organisme [16]. Face aux résistances observées, la compréhension des propriétés des principes actifs existants, la synthèse de nouveaux principes actifs et le développement de nouveaux moyens de traitement ciblé sont d'une grande envergure. Les nanotechnologies appliquées à la santé ont pour principal objectif de remédier à ces problèmes.

Les nanotubes de carbone, structures tubulaires nanométriques aux propriétés physiques, chimiques, électroniques et optiques remarquables, sont d'excellents candidats potentiels pour des applications en nanotechnologie, particulièrement en nano-médecine. La nano-médecine est l'application des nanotechnologies à la santé et la médecine. Cette discipline s'appuie sur les propriétés physiques, chimiques et biologiques de la matière à l'échelle nanométrique, pour le développement d'outils de diagnostic, de traitement et de suivi des maladies. Au regard de ses impacts potentiels importants, que ce soit en termes de

bien-être pour la population ou de retombées économiques, ce champ de recherche présente une importance stratégique pour l'humanité. Il est impératif de contrôler les propriétés physiques des nanotubes, mais aussi de les moduler par la création d'un nano-système hybride (NSH). Plus précisément, le principe consiste en une fonctionnalisation à la surface ou à l'extrémité du nanotube ou une encapsulation de molécules à l'intérieur du tube. Les systèmes hybrides obtenus par fonctionnalisation peuvent intervenir dans le ciblage et la thérapie, tandis que les systèmes hybrides obtenus par encapsulation peuvent intervenir dans le diagnostic et la thérapie. Les nanotubes peuvent donc ainsi être utilisés comme nano-vecteurs, offrant un contrôle spatio-temporel d'agents actifs, capables d'améliorer le diagnostic et l'efficacité thérapeutique. En greffant des groupes fonctionnels soigneusement choisis, on peut rendre les vecteurs furtifs ou invisibles au système immunitaire ; ils peuvent circuler dans l'organisme avec un minimum d'interaction pour atteindre les organes ciblés. Les progrès récents et actuels concernant l'élaboration des nanotubes bruts et des nano-systèmes hybrides (NSH) rendent aujourd'hui ce projet crédible.

Les études théoriques jouent un rôle crucial dans la conception et le développement de nouveaux matériaux pour l'électronique et l'optique non-linéaire. En modélisant les propriétés électroniques et optiques non-linéaires d'un nouveau composé, il est possible d'éliminer le coût élevé associé à l'exploration synthétique qui est longue et coûteuse. Au cours des dernières décennies, le développement des procédures et paquets quantiques a considérablement favorisé l'essor des nanotechnologies pour des applications électroniques et non-linéaires. La recherche de la miniaturisation étant un souci primordial dans le domaine électronique, les systèmes nanométriques purs et hybrides sont largement utilisés dans des composants électroniques. Ainsi, les nanomatériaux modélisés par fonctionnalisation des nanotubes paraissent aujourd'hui de bons candidats en tant que conducteurs unidimensionnels intégrés à de futurs composants électroniques de taille nanométrique. Des recherches sont de plus en plus effectuées pour étudier différents types de nanomatériaux, afin de concevoir d'excellents matériaux non-linéaires qui pourraient être utilisés dans les technologies de communication moderne, de stockage de données et de traitement optique des signaux. En effet, les matériaux optiques non-linéaires organiques se sont révélés très prometteurs dans le domaine de la photonique, en raison de leurs excellentes propriétés de réponse électrique, tels que la susceptibilité électrique au niveau macroscopique et l'hyperpolarisabilité au niveau microscopique.

L'objectif principal de cette thèse est l'élaboration et l'étude de nouvelles nanostructures hybrides avancées pour des applications en nano-médecine (transfert ciblé et thérapie) et nanotechnologie (applications électroniques et non-linéaires). Spécifiquement, nous nous sommes fixés les objectifs suivants : tout d'abord, étudier des nanomatériaux modélisés par fonctionnalisation de deux dérivés du biguanide (la metformine et la buformine) à l'extrémité des nanotubes de carbone mono-feuillets ; ensuite, fonctionnaliser deux dérivés de l'uracile (5-fluorouracile et 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracile) à la surface des nanotubes de carbone mono-feuillets par l'intermédiaire de la cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine ; étudier les propriétés des nanostructures obtenues et faire une comparaison avec celles des dérivés de l'uracile considérés ; enfin, faire une étude plus précise de la molécule thérapeutique 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracile (parce que dans le meilleur de nos connaissances, aucune étude théorique n'a encore été rapportée dans la littérature sur cette molécule) et prédire son encapsulation dans des nanotubes de carbone. Cette thèse s'appuie sur une synergie entre les compétences développées sur la modélisation et les simulations atomistiques des molécules thérapeutiques, des nanotubes et les méthodes d'obtention des nanostructures hybrides. Elle s'articule en 3 chapitres, comme suit :

Le chapitre 1 porte sur une **revue de la littérature** des nanotubes de carbone et des méthodes d'obtention des nanomatériaux hybrides. Nous y présentons l'état de l'art des nanotubes de carbone, des dérivés du biguanide et de l'uracile, de la fonctionnalisation et le remplissage des nanotubes, tout en donnant un aperçu de certains travaux de recherche déjà effectués en nano-médecine et nanotechnologie.

Le chapitre 2 se focalise sur **les fondements théoriques et la méthodologie numérique**. Dans ce chapitre, nous présentons les méthodes de modélisation moléculaire basées sur la mécanique quantique et la mécanique moléculaire classique, les méthodes de solvatation et les méthodes hybrides de modélisation moléculaire. Par la suite, nous présentons succinctement les outils de simulation atomistique utilisés et la démarche employée pour déterminer les propriétés de nos structures moléculaires.

Le chapitre 3 rapporte les **résultats et discussions** des structures moléculaires modélisées.

Nous terminons cette thèse par une conclusion générale et des perspectives.

CHAPITRE 1

REVUE DE LA LITTERATURE

Parmi les éléments constitutifs de l'univers matériel dans lequel nous évoluons, le carbone occupe une place privilégiée : il forme le squelette architectural des composés organiques sur lesquels repose le monde du vivant et est rencontré sur plusieurs formes allotropiques. Jusqu'en 1985, trois formes allotropiques du carbone étaient connues : le diamant, le graphite et les fullerènes. C'est en 1991 que Sumio Iijima découvrit par hasard la quatrième forme allotropique du carbone qui reçut le nom de nanotube de carbone. Du fait de leur fascinantes propriétés, tels que les propriétés mécaniques, électroniques et optiques, les nanotubes ce sont largement implantés dans les nanotechnologies modernes. Les investigations poussées des propriétés chimiques ont révélé la possibilité de fonctionnaliser les nanotubes et aussi d'encapsuler ou remplir divers atomes et molécules au sein de leur cavité interne. Ceci à conduit à développer la nanomédecine.

Nous commençons ce chapitre par la présentation des formes allotropiques du carbone. Spécifiquement, nous présentons une revue bibliographique sur les nanotubes de carbone, notamment leur classification et structure, leurs méthodes de synthèse et purification, leur toxicité, et leurs propriétés et applications. Ensuite, nous exposons une revue de la littérature des dérivés du biguanide et de l'uracile, les méthodes de fonctionnalisation des nanotubes de carbone et le remplissage. Nous terminons ce chapitre par présenter quelques techniques de caractérisation des systèmes moléculaires.

1.1. Formes allotropiques du carbone

Le carbone constitue l'un des atomes les plus répandus dans le monde du vivant puisqu'il est la base de la plupart des molécules biologiques (protéines, acides nucléiques, lipides, etc.). Cependant, le carbone existe également à l'état naturel sous d'autres formes cristallines ou moléculaires. Celles-ci sont appelées formes allotropiques et se divisent en

deux catégories en fonction de leur provenance (naturelle ou synthétique). Le graphite [17] et le diamant [18] sont les deux formes allotropiques (naturelles) les plus connues du carbone cristallin. Le diamant (figure 1.1. a) est un arrangement polyédrique d'atomes de carbone hybridés sp^3 . Le graphite (figure 1.1. b), quant à lui, est formé d'une superposition de feuillets de graphène qui sont constitués d'un réseau hexagonal d'atomes de carbone sp^2 (structure en nid d'abeille). Les atomes de carbone sont reliés entre eux, au sein d'un même feuillet de graphène, par liaison covalente (longueur de liaison de 1,4 Å), alors que ce sont des interactions faibles de type π - π stacking qui assurent la cohésion des feuillets de graphène entre eux (distance inter-feuillets de 3,4 Å). Ce sont ces interactions faibles qui rendent le graphite peu résistant et permettent ainsi une exfoliation des feuillets de graphène. Deux autres formes allotropiques du carbone, de nature artificielle, ont été découvertes à partir des années 80. Le fullerène (ou buckminsterfullerene) (figure 1.1. c) fut découvert accidentellement par le groupe de Kroto et al. [19] en 1985 lors d'une expérience de vaporisation laser d'un plan de graphite dans le but d'étudier la formation de clusters et de chaînes de carbone. La spectrométrie de masse montra que le fullerène est une espèce chimique stable grâce à sa configuration en pentagone. Le fullerène, avec sa forme en ballon de football, est composé de pentagones et d'hexagones formant une structure fermée en forme de cage où chaque atome de carbone est lié à trois autres atomes de carbone. Néanmoins, le fullerène n'est pas aromatique et se comporte plus comme un alcène pauvre en électrons. Cette propriété lui permet de réagir avec des molécules riches en électrons. Ainsi, de par sa structure particulière, le fullerène est une espèce très stable et constitue la troisième forme allotropique connue du carbone (non naturelle).

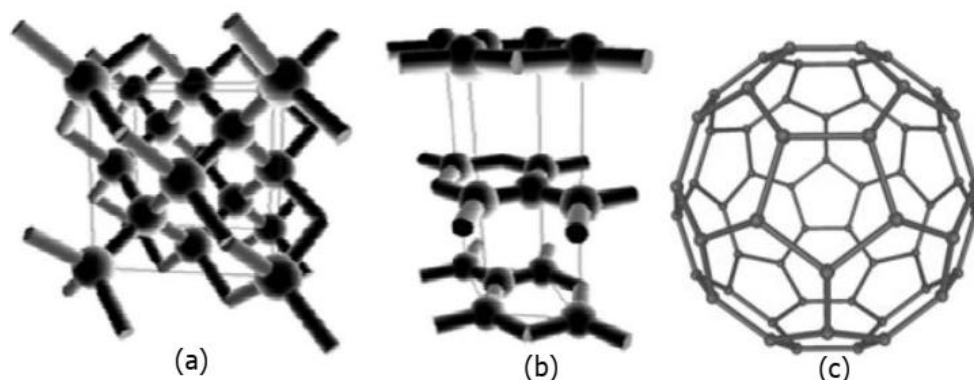


Figure 1.1 : (a) Structure du diamant ; (b) structure du graphite ; (c) structure du fullerène [19].

Six ans plus tard, lors d'une tentative de synthèse à grande échelle de fullerènes en 1991, le scientifique japonais Sumio Iijima [20] observa les suies prélevées dans son réacteur par microscopie électronique à transmission (MET) et y distingua de longues structures enchevêtrées ne contenant que des atomes de carbone. Bien que des structures appelées fibres de carbone étaient déjà connues à cette époque et largement utilisées dans l'industrie, ces nouvelles structures différaient notablement des fibres car elles ne présentaient pas de plans de graphène perpendiculaires à l'axe de la fibre. Il s'agissait donc d'une autre structure dans laquelle les plans de graphène s'enroulent de manière à former des tubes coaxiaux emboîtés à la façon des poupées russes : ce fut la découverte du nanotube de carbone. Ainsi, le nanotube de carbone constitue la quatrième et dernière forme allotropique connue du carbone (non naturelle).

1.2. Les nanotubes de carbone

Les nanotubes de carbone sont des macromolécules carbonées dont la forme se caractérise par une structure tubulaire, creuse et généralement close, de dimension nanométrique : c'est une forme allotropique unidimensionnelle du carbone. Leur diamètre varie de 0,6 nm à environ 200 nm, tandis que leur longueur peut atteindre plusieurs dizaines de microns.

1.2.1. Classification des nanotubes de carbone

On peut classer les nanotubes en deux groupes : les nanotubes mono-parois et les nanotubes multi-parois. L'amélioration progressive des procédés de synthèse, et notamment en diminuant la taille des particules catalytiques, permet un contrôle assez fin du nombre de parois des nanotubes multi-parois.

Un nanotube de carbone mono-paroi (voir figure 1.2. a), nommé également mono-feuillet ou mono-couche (en anglais single-walled carbon nanotube : SWNT) peut être défini comme un feuillet de graphène enroulé sur lui-même formant ainsi un cylindre constitué seulement d'atomes de carbone [21]. Les nanotubes de carbone mono-parois se regroupent lors de leur synthèse sous forme de fagots (figure 1.2. b), aussi appelés faisceaux, à la manière des cordes. Dans chaque faisceau, les tubes s'empilent de façon compacte et constituent un arrangement périodique de symétrie triangulaire [22].

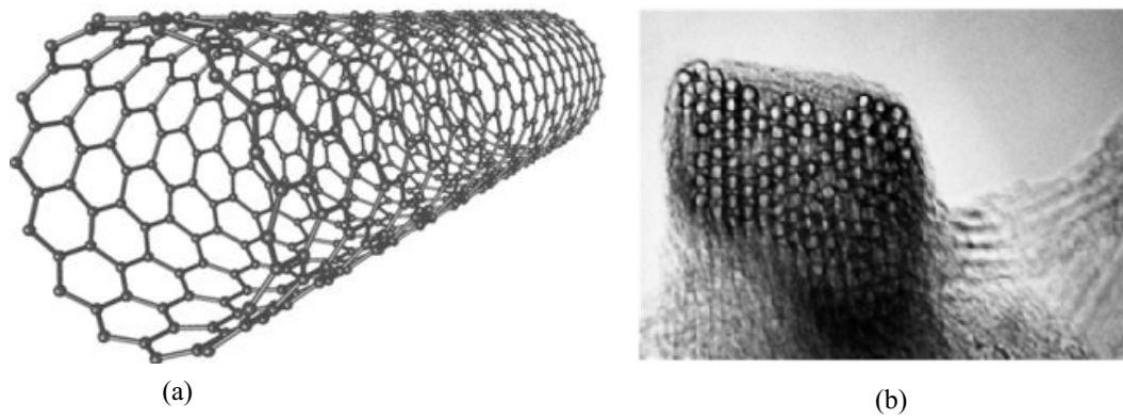


Figure 1.2 : (a) Représentation schématique d'un nanotube mono-paroi (SWNT) ; (b) image par microscopie électronique à balayage (MEB) d'un fagot de SWNT en coupe transversale [22].

Un nanotube de carbone multi-parois (voir figure 1.3), nommé également multi-feuillets ou multi-couches (en anglais multi-walled carbon nanotube : MWNT) est constitué de plusieurs feuillets de graphène (de 2 à 100) enroulés les uns autour des autres [20]. Sa description peut se faire suivant deux modèles :

- Le modèle poupée russe : les plans de graphène sont arrangés en cylindres concentriques.
- Le modèle parchemin : un seul feuillet est enroulé sur lui-même, comme une spirale.

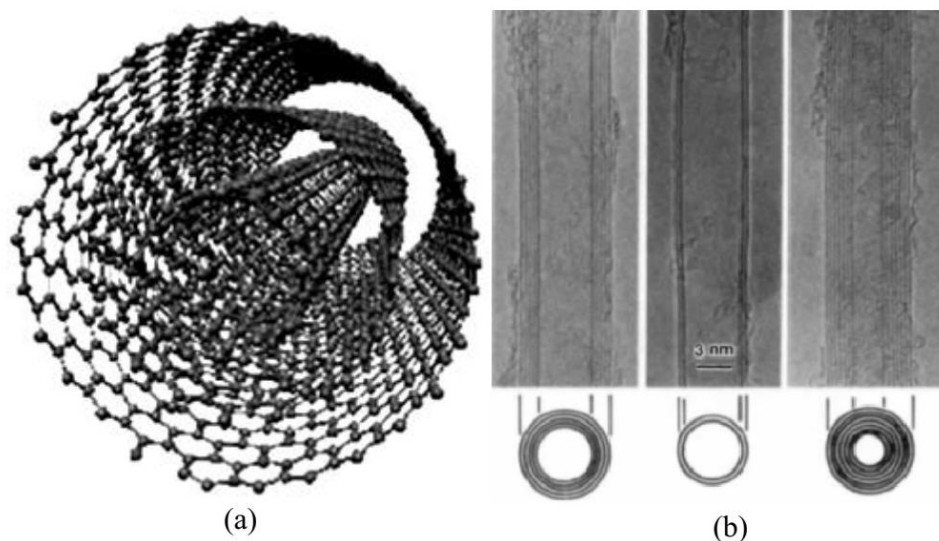


Figure 1.3 : (a) Représentation schématique d'un nanotube de carbone multi-parois (MWNT) ; (b) image par microscopie électronique à transmission (MET) des nanotubes de carbone multi-parois [20].

1.2.2. Structure des nanotubes de carbone

La structure atomique d'un nanotube de carbone est régie par 3 paramètres : le rayon (r), la longueur du cylindre (l), et l'angle de chiralité (θ) qui détermine l'orientation de l'enroulement du feuillet de graphène par rapport à l'axe du nanotube (figure 1.4). Il existe de nombreuses manières d'enrouler le feuillet de graphène, ce qui entraîne la formation de cylindres à la surface desquels l'arrangement des atomes de carbone est différent. Ces différentes configurations sont appelées « hélicités » des nanotubes de carbone.

On définit un couple d'indices (n,m) , appelé indice de Hamada ou de chiralité, permettant de paramétrer complètement l'enroulement du feuillet de graphène [23]. En chacun des sommets des hexagones qui pavent le plan est placé un atome de carbone. On définit deux vecteurs de base \vec{a}_1 et \vec{a}_2 du réseau hexagonal formant un angle de 60° . Le couple (n,m) définit un vecteur chiral \vec{C}_h qui joint deux points équivalents du plan de graphène défini par

$$\vec{C}_h = n\vec{a}_1 + m\vec{a}_2. \quad (1.1)$$

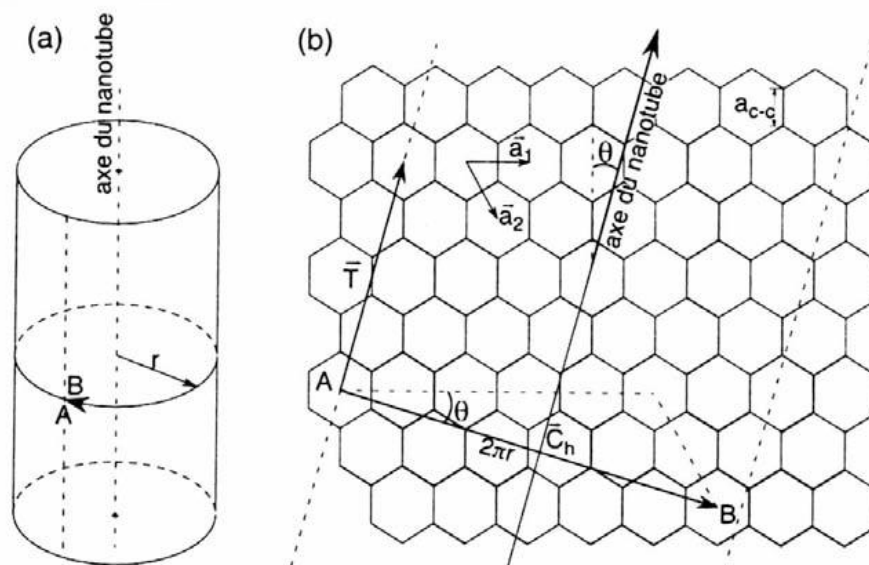


Figure 1.4 : Schéma d'enroulement du plan de graphène illustrant la structure d'un nanotube de carbone : (a) nanotube de carbone obtenu après enroulement du feuillet de graphène ; (b) feuillet de graphène enroulé [23].

La figure 1.4 représente l'exemple d'un vecteur chiral d'indice de Hamada (5,2) joignant les deux points équivalents A et B : sa norme représente donc le périmètre du nanotube. Le repliement du feuillet de graphène se fait perpendiculairement à ce vecteur

chiral, de manière à ce que les points A et B coïncident à l'issue du repliement, et que les deux lignes parallèles matérialisées par des tirets se superposent. L'axe du tube ainsi formé se trouve donc perpendiculaire au cercle délimité par le vecteur \vec{C}_h replié, et passe en son centre.

La période du nanotube de carbone se définit par un vecteur de translation \vec{T} , colinéaire à l'axe du tube, joignant les deux atomes équivalents les plus proches dans cette direction. Ce vecteur de translation est relié au couple d'indice (n,m) par la relation :

$$\vec{T} = \frac{2m+n}{d_R} \vec{a}_1 - \frac{2n+m}{d_R} \vec{a}_2 \quad (1.2)$$

avec

$$d_R = \text{pgcd}(2n+m, 2m+n). \quad (1.3)$$

Ce vecteur \vec{T} définit la hauteur de la maille hexagonale du nanotube de carbone. Ce dernier peut donc être décrit comme l'empilement régulier de ces mailles les unes sur les autres. Le nombre d'atomes de carbone N_C contenu dans chacune des mailles peut s'écrire

$$N_C = \frac{4(n^2 + m^2 + nm)}{d_R}. \quad (1.4)$$

Le diamètre d des nanotubes de carbone peut aussi être déduit des indices de Hamada par :

$$d = \frac{\|\vec{C}_h\|}{\pi} = a_{C-C} \frac{\sqrt{3(n^2 + m^2 + nm)}}{\pi}, \quad (1.5)$$

où a_{C-C} est la distance carbone-carbone dans un plan de graphène, soit environ 1,42 Å.

L'angle de chiralité θ entre les vecteurs \vec{C}_h et \vec{a}_1 est défini par

$$\theta = \arctan\left(\frac{m\sqrt{3}}{2n+m}\right) \quad (1.6)$$

avec

$$0 \leq \theta \leq \frac{\pi}{6}. \quad (1.7)$$

On peut déterminer complètement la structure d'un nanotube de carbone par la donnée du couple d'indice (n, m) , ou de manière équivalente par la donnée de d et θ . Ainsi, suivant les valeurs de ces paramètres, on distingue 3 conformations de nanotube de carbone (figure 1.5) :

- Si $\theta = 0^\circ$ ou $m = 0$, les hexagones de carbone décrivent un cercle perpendiculaire à l'axe du tube : le nanotube est appelé nanotube zigzag.
- Si $\theta = 30^\circ$ ou $m = n$, les hexagones de carbone sont alignés parallèlement à l'axe du tube : le nanotube est appelé nanotube chaise (armchair).
- Si $0 < \theta < 30^\circ$, on a un nanotube chiral.

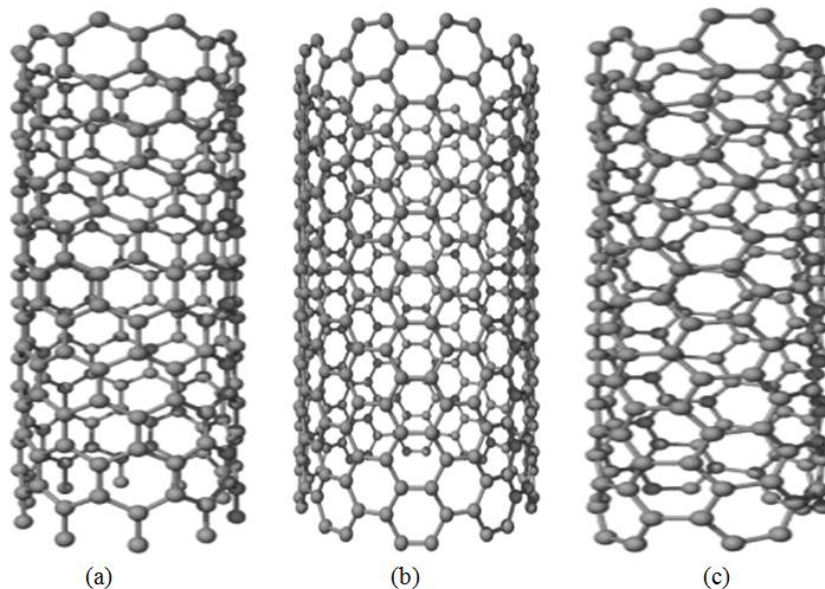


Figure 1.5 : Schéma des différentes hélicités de nanotubes de carbone mono-parois : (a) nanotube zigzag ; (b) nanotube chaise ; (c) nanotube chiral.

1.2.3. Synthèse des nanotubes de carbone

De nombreuses méthodes ont été mises au point pour synthétiser les nanotubes de carbone, cependant elles sont toutes basées sur le même principe nécessitant : une source carbonée sous forme solide ou gazeuse, de l'énergie sous forme de chaleur et/ou de pression et un catalyseur. Ce sont les techniques de synthèse, les conditions opératoires, les types de source carbonée et de catalyseur utilisés qui vont déterminer la nature (SWNT ou MWNT), la chiralité, la qualité et la pureté des nanotubes de carbone synthétisés. Les trois techniques principales de synthèse des nanotubes de carbone sont les suivantes : synthèse par arc

électrique, synthèse par ablation laser et synthèse par dépôt chimique catalytique en phase vapeur (CCVD).

1.2.3.1. Synthèse par arc électrique

La technique par arc électrique est la méthode la plus ancienne et la plus communément utilisée pour la synthèse de nanotubes de carbone. Elle a permis de synthétiser les premiers nanotubes multifeuillets mis en évidence par Sumio Iijima en 1991 [20]. Le principe (figure 1.6) consiste à créer un arc électrique, entre deux électrodes de graphite sous atmosphère d'hélium, qui engendre la formation d'un plasma d'une température proche de 6000°C sublimant le graphite de l'anode. La température à la cathode étant inférieure à la température de sublimation du graphite, le carbone sublimé se dépose à cette électrode sous forme de nanotubes de carbone et de carbone amorphe. L'utilisation de graphite pur a permis la synthèse des nanotubes multi-parois [20], et l'utilisation de graphite contenant des catalyseurs métalliques comme le fer, le cobalt ou le nickel, a permis la synthèse des nanotubes mono-parois [24]. Ce procédé, peu coûteux et facilement réalisable, permet d'obtenir des nanotubes avec très peu de défauts de structure. L'inconvénient de cette méthode réside dans le faible rendement de synthèse, du fait de la présence d'une grande quantité d'impuretés : fullerènes, carbone amorphe ou catalyseurs métalliques (dans la synthèse des nanotubes mono-parois).

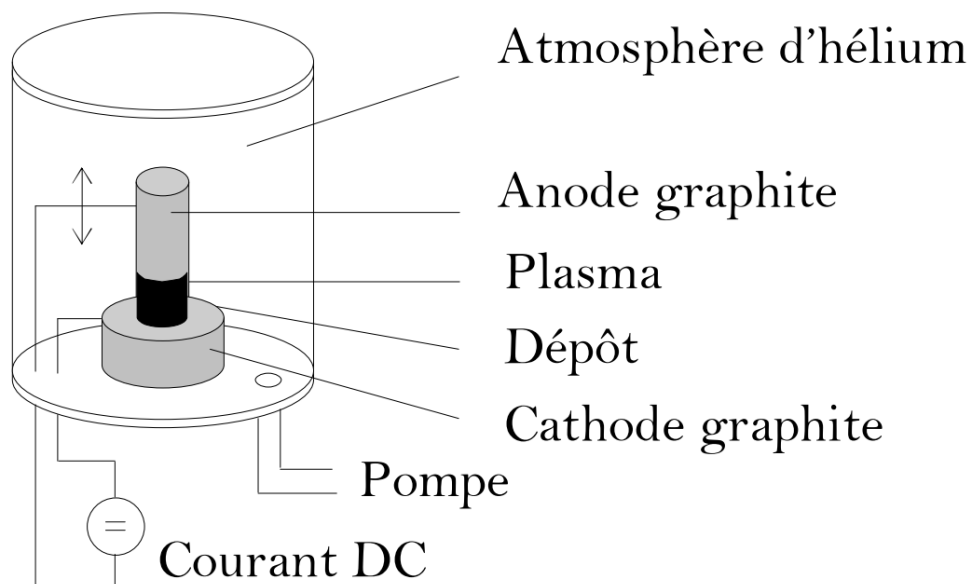


Figure 1.6 : Schéma du principe de la synthèse de nanotubes de carbone par arc électrique [24].

1.2.3.2. Synthèse par ablation laser

La technique par ablation laser, utilisée pour la première fois pour la synthèse des fullerènes par Kroto et al. à l'Université de Rice en 1985 [19], fut employée pour synthétiser des nanotubes de carbone en 1995 [25]. Le principe (figure 1.7) consiste à viser une pastille de graphite placée dans une enceinte chauffée à 1200°C par un rayonnement laser de forte énergie (en continu ou pulsé), dans le but de sublimer ou d'expulser du carbone, qui vient se condenser sous forme de nanotubes de carbone, sur une tige de cuivre refroidie par de l'eau glacée. Cette méthode est similaire à la technique par arc électrique, puisque la vaporisation de la cible graphitique se fait dans une atmosphère inerte et en présence de graphite contenant un catalyseur métallique. Néanmoins, cette technique est plus onéreuse du fait du coût élevé du laser utilisé et de la puissance requise pour vaporiser le graphite. Les nanotubes de carbone obtenus sont uniquement des nanotubes de carbone mono-parois avec un diamètre contrôlé et une pureté importante.

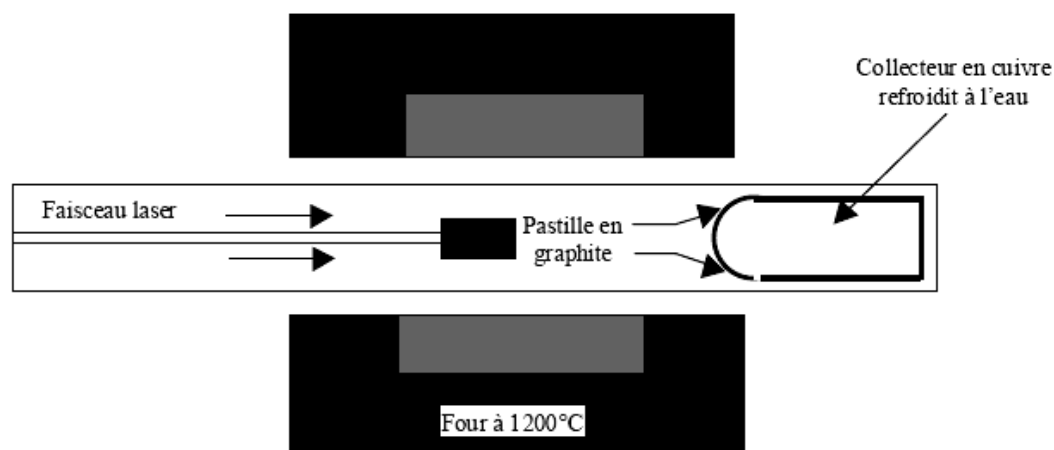


Figure 1.7 : Schéma du principe de la synthèse de nanotubes de carbone par ablation laser [25].

1.2.3.3. Synthèse par dépôt chimique catalytique en phase vapeur (CCVD)

La méthode par dépôt chimique catalytique en phase vapeur a été utilisée pour la première fois en 1993 pour synthétiser des nanotubes multi-parois par décomposition catalytique d'acétylène sur des particules de fer à 700°C [26]. Cette méthode a permis d'obtenir des nanotubes d'une longueur d'environ 50 µm pour un diamètre compris entre 5 et 50 nm. Le principe de cette méthode consiste à décomposer un gaz carboné (acétylène, méthane ou monoxyde de carbone) dans un four à haute température (entre 600 et 1200°C) en

présence d'un catalyseur. Néanmoins, cette méthode ne peut produire que quelques milligrammes à quelques grammes de nanotubes mono-parois.

Pour synthétiser des nanotubes de carbone à plus grande échelle, une méthode de croissance de nanotubes par dépôt chimique en phase vapeur à haute pression (« HiPCO ») a été mise au point par Nikolaev et al. [27]. Ce procédé consiste à décomposer sous haute pression du monoxyde de carbone en présence de métallocène ou de $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (figure 1.8) et permet de synthétiser en continu des nanotubes mono-parois.

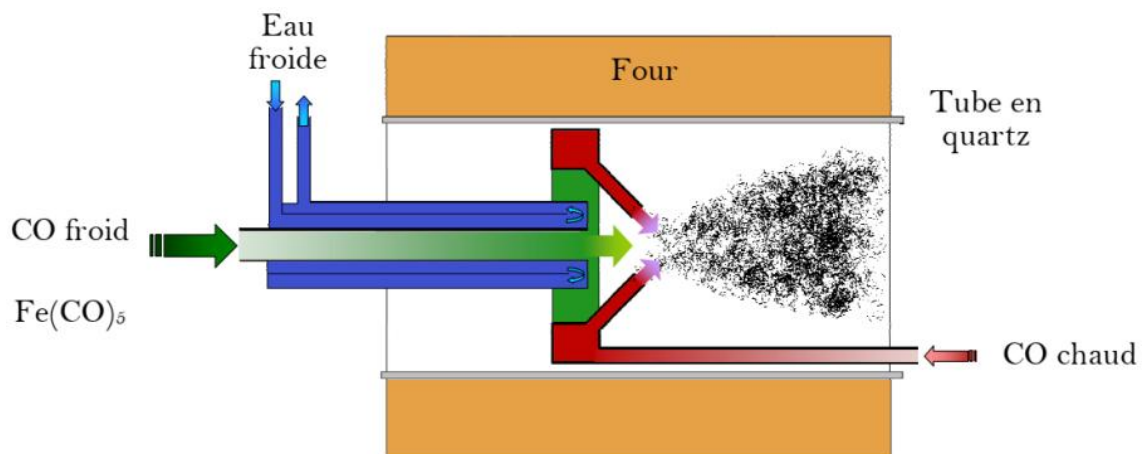


Figure 1.8 : Schéma du principe de la synthèse de nanotubes de carbone par CVD par la technique HiPCO [27].

Les nanotubes synthétisés par cette méthode présentent une distribution en diamètre de 0,7 à 1,4 nm et un fort rayon de courbure (figure 1.9)

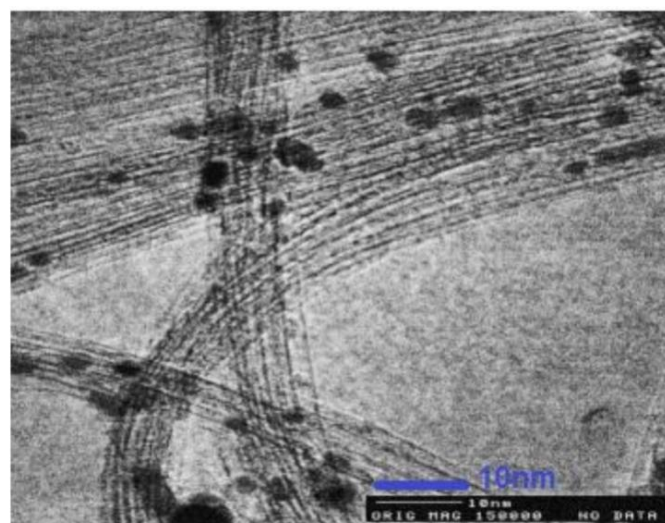


Figure 1.9 : Images MET de nanotubes de carbone mono-parois synthétisés par la méthode HiPCO [27].

1.2.4. Purification des nanotubes de carbone

Les nanotubes de carbone ne sont jamais synthétisés à l'état pur et les premières études sur leur purification ont commencé très rapidement après les premiers rapports parus sur leur synthèse. Les principales impuretés peuvent être classées en deux catégories : des produits secondaires du carbone (carbone amorphe, fragments graphitiques) et des résidus catalytiques.

1.2.4.1. Purification par la voie humide

La plupart des techniques de purification implique des traitements par oxydation en solution. Les traitements adoptés par la plus grande partie des chercheurs sont le plus couramment à base de solution de HNO_3 seul ou en mélange concentré avec la solution de H_2SO_4 . Les traitements utilisant des solutions de HNO_3 sur des SWNTs éliminent les nanoparticules métalliques provenant du catalyseur [28]. Hu et al. [29] ont également rapporté une évaluation sur l'utilisation de HNO_3 en tant que méthode de purifications des SWNTs. En outre, Worsley et al. [30] ont montré que les échantillons de nanotubes de carbone oxydés avec une solution de HNO_3 , puis lavés dans une solution basique produisent des échantillons de haute qualité de nanotubes de carbone fonctionnalisés avec des groupements carboxyliques. Les mélanges en acides concentrés $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ont également montré leur efficacité pour éliminer les impuretés de carbone amorphe et les particules métalliques du catalyseur sur des échantillons de MWNTs [31].

1.2.4.2. Purification par la voie sèche

D'autres techniques de purification des nanotubes de carbone ont été explorées, mais en travaillant sur des échantillons secs. Osswald et al. [32] ont proposé une méthode de purification des nanotubes de carbone par un traitement thermique sous air. Les molécules oxydantes présentes dans l'air (O_2) vont attaquer plus facilement sous l'effet de la chaleur les sites portant les carbones les plus réactifs (C sp^3) situés au niveau des carbones amorphes, des extrémités des nanotubes de carbone, mais également au niveau des défauts des parois. La purification démarre à 370°C et devient de plus en plus efficace en augmentant la température. Cette méthode de purification permet d'éliminer tout le carbone amorphe présent dans les nanotubes de carbone bruts, ainsi que les métaux lorsqu'elle est suivie d'un lavage au HCl . Shao et al. [33] ont proposé une méthode permettant d'ouvrir les extrémités de SWNTs à l'aide de NaOH ou de KOH en éliminant les impuretés contenus aux extrémités des nanotubes

de carbone. Cette méthode consiste à mélanger les SWNTs broyés avec du NaOH ou du KOH, puis verser le tout dans une ampoule qui est ensuite scellée sous vide. Le mélange est alors chauffé entre 300 et 508°C en fonction du point de fusion de l'hydroxyde sélectionné. Au terme de leurs expériences, ces chercheurs avaient obtenus des SWCNTs ouverts qu'ils pouvaient alors remplir avec des composés moléculaires.

1.2.5. Toxicité des nanotubes de carbone

L'une des préoccupations majeures liée à l'utilisation des nanotubes de carbone concerne la toxicité de ces nanoparticules *in vivo*. Les résidus catalytiques (nanoparticules métalliques) [34] peuvent s'avérer toxiques pour l'organisme. En effet, les résidus de fer peuvent entraîner la formation de radicaux libres ($\text{OH}\cdot$) et ainsi endommager les protéines, les lipides et le matériel génétique contenus dans les cellules. Les résidus de cobalt également peuvent conduire à des défauts au niveau des chromosomes. La tendance des nanotubes de carbone à s'agglomérer, du fait de leur composition et leur structure, dans les milieux aqueux pourrait rapidement devenir problématique, en rendant leur élimination difficile. La modification chimique des parois des nanotubes de carbone (type et taux de fonctionnalisation) peut fortement influencer leur toxicité potentielle [35]. Les parois des nanotubes de carbone étant directement au contact avec le milieu, elles vont conditionner l'intégration des nanotubes de carbone dans les milieux biologiques et les interactions avec les cellules et les tissus. De manière générale, plus les nanotubes de carbone ont un taux de fonctionnalisation élevé, plus ils sont dispersés et individualisés en solution et plus ils sont éliminés facilement à travers les reins [36]. La fonctionnalisation des nanotubes de carbone joue par conséquent un rôle crucial sur leur toxicité. D'une part, elle est essentielle afin d'éliminer au mieux toutes les nanoparticules métalliques résiduelles pouvant entraîner une perte de l'intégrité de l'information génétique, et d'autre part, elle permet d'individualiser et de raccourcir les nanotubes de carbone permettant ainsi de les éliminer plus facilement.

1.2.6. Propriétés et applications des nanotubes de carbone

1.2.6.1. Propriétés mécaniques et applications

La structure et la forme tubulaire confèrent aux nanotubes de carbone des propriétés mécaniques exceptionnelles. Les nanotubes ont des modules de Young très élevés qui leur confèrent une excellente rigidité, environ 100 fois supérieure à celle de l'acier, à section égale, bien qu'étant plus léger [37]. Malgré leur rigidité élevée, les nanotubes de carbone ont

une facilité à subir des flexions réversibles jusqu'à un angle critique de 110° [38]. Du fait de la flexibilité du feuillet de graphène, les nanotubes peuvent subir des déformations extrêmes, sans montrer de signes de déformation plastique ou de rupture fragile. Ces propriétés font des nanotubes de carbone de très bons candidats comme additifs à des matériaux composites utilisés dans les domaines de l'aérospatial et de l'automobile.

1.2.6.2. Propriétés thermiques et applications

L'étude des propriétés thermiques des nanotubes de carbone est un domaine assez peu exploré, en partie à cause des difficultés expérimentales. Différents facteurs sont à prendre en compte dans la détermination de la conductivité thermique des nanotubes de carbone à savoir : le type de nanotube (SWNT ou MWNT), le nombre de parois et la méthode de mesure ou le type de modélisation. De nombreuses études faites par modélisation ont été publiées et donnent des valeurs variant de 200 [39] à $6\,600\text{ W m}^{-1}\text{ K}^{-1}$ [40] à température ambiante. En comparaison à la valeur de la conductivité thermique du diamant ($2\,300\text{ W m}^{-1}\text{ K}^{-1}$ à température ambiante), les nanotubes de carbone possèdent également des propriétés thermiques remarquables. Ce sont ainsi les meilleurs conducteurs thermiques connus. Leur utilisation dans des matériaux composites en tant que dissipateurs de chaleur constitue l'une des nombreuses applications potentielles des nanotubes de carbone. En outre, les nanotubes de carbone pourraient accroître fortement la conductivité thermique de composites à fibres discontinues.

1.2.6.3. Propriétés chimiques et applications

Les nanotubes de carbone possèdent des propriétés chimiques [41] très attrayantes. Ils sont très peu réactifs et une modification de leur surface fait souvent appel à des espèces fortement réactives (oxydants forts, réducteurs forts, espèces radicalaires). On peut ainsi ouvrir les extrémités des nanotubes en les attaquant avec de l'acide. On peut également fonctionnaliser leur surface par greffage moléculaire. Les nanotubes de carbone sont des structures creuses, qui peuvent être remplies avec d'autres composés chimiques, ce qui en fait des récipients clos à l'échelle nanométrique. On peut y encapsuler des atomes ou des molécules à l'intérieur d'un nanotube mono-paroi, entre les nanotubes mono-parois d'un faisceau (intercalation inter-tubulaire), ainsi qu'entre les différentes parois d'un nanotube multi-parois (intercalation inter-planaire). Les nanotubes ont des forces de capillarités suffisantes pour stocker des fluides. On peut ainsi, remplir par capillarité le canal central des nanotubes de carbone mono et multi-parois par des atomes ou des composés cristallins de

façon à obtenir des nanofils encapsulés. La surface spécifique des nanotubes de carbone est de surcroît élevée et leur confère une très bonne capacité d'absorption. La possibilité de fonctionnaliser les nanotubes de carbone et de remplir leur cavité centrale à favoriser le développement de nombreuses applications chimiques [42]. Les nanotubes de carbone peuvent être utilisés pour le stockage de l'énergie, notamment pour des applications électrochimiques en vue de la réalisation d'accumulateurs par insertion de Li ou de piles à combustion par absorption de H₂.

1.2.6.4. Propriétés biomédicales et applications

Un grand intérêt a été porté aux nanotubes de carbone ces dernières années dans les domaines de la biologie et de la recherche médicale. Du fait de leur taille nanométrique et de leur surface spécifique élevée, les nanotubes de carbone ont rapidement été considérés comme des systèmes de vectorisation d'espèces biologiquement actives au sein de l'organisme [43]. En effet, les nanotubes de carbone permettraient de surmonter certaines limitations associées aux médicaments : solubilité limitée, désactivation rapide, biodistribution limitée. Les nanotubes de carbone peuvent être remplis par des molécules ou nanoparticules, et leurs parois externes peuvent être fonctionnalisées de façon covalente ou non-covalente afin d'améliorer leur biocompatibilité, leur stabilité en solution, faciliter leur biodégradation [44] et les orienter vers des cibles prédéfinies [45]. Des médicaments peuvent également être vectorisés par le biais des nanotubes de carbone. L'un des problèmes avec les molécules anticancéreuses utilisées à ce jour est le manque de ciblage et donc des effets secondaires et indésirables sur les cellules saines de l'organisme. Le plus important et sérieux effet secondaire des biguanides est l'acidose lactique [46]. La buformine est plus susceptible de causer une acidose que la metformine. En outre, la limitation des effets thérapeutiques des molécules antidiabétiques, dû fait des barrières biologiques, entraîne une activité thérapeutique insuffisante. Ceci implique par conséquent des injections plus concentrées en médicaments pouvant conduire à un risque d'acidose fatale. Il est donc devenu impératif de mettre au point des vecteurs de médicaments pour un traitement ciblé et plus efficace des maladies.

Les applications biomédicales nécessitent une fonctionnalisation ou un remplissage des nanotubes de carbone. La vectorisation de principes actifs des nanotubes de carbone fonctionnalisés sert à la délivrance des médicaments. Elle est beaucoup utilisée actuellement en industrie pharmaceutique [47]. L'imagerie médicale représente un champ important des

applications médicales des nanotubes de carbone. Les nanotubes de carbone peuvent être utilisés comme agents de contraste en imagerie médicale. Ainsi, l'utilisation de SWCNTs fonctionnalisés avec un peptide tumoral spécifique a permis la détection de cette tumeur dans un modèle murin [48]. Les nanotubes de carbone fonctionnalisés peuvent être utilisés pour le dépistage et le diagnostic thérapeutique. Les nanotubes de carbone fonctionnalisés avec un anticorps spécifique d'une hémagglutinine virale ont aidé à la détection du virus de la grippe [49]. La nano-délivrance des médicaments par les nanotubes de carbone est une nouvelle approche du traitement des maladies. Des études sur la nano-délivrance des médicaments anti-tumoraux [50,51], anti-tuberculeux [52,53] et anti-inflammatoires [54] ont été publiées dans la littérature.

1.2.6.5. Propriétés électroniques et applications

Les propriétés électroniques des nanotubes sont principalement liées aux deux nombres entiers n et m qui définissent l'hélicité du tube, ainsi qu'au diamètre. Les calculs théoriques [55] des courbes de dispersion électronique des nanotubes monocouches infinis, réalisés dans le cadre du modèle des liaisons fortes, permettent de recenser les trois cas de figure suivants :

- ✓ Les nanotubes de configuration chaise (n, m) sont métalliques.
- ✓ Les nanotubes (n, m) avec n, m multiples de 3 et non nul, sont des semi-conducteurs de faible gap.
- ✓ Les autres nanotubes sont des semi-conducteurs à large gap ou des isolants.

D'une manière générale, seuls les nanotubes pour lesquels $\frac{m+2n}{3}$ est un nombre entier sont métalliques. Dans le cas contraire, ils sont semi-conducteurs.

Les nanotubes de carbone peuvent transporter des densités de courant supérieures à 10^9 A/cm², donc 100 fois supérieures à celles transportées par les métaux couramment utilisés tels que le cuivre ou l'argent [56].

Les nanotubes de carbone présentent un grand potentiel dans le domaine de la microélectronique. Ils peuvent être utilisés comme conducteurs unidimensionnels intégrés dans la miniaturisation des composants électroniques. Les propriétés semi-conductrices des nanotubes de carbone ont ouvert la voie au développement de diodes et transistors à effet de champs performants.

1.2.6.6. Propriétés optiques et applications

Les propriétés optiques des nanotubes de carbone sont moins mises en avant que leurs propriétés électroniques ou mécaniques, mais se révèlent tout aussi intéressantes. Dans cette partie, nous nous intéresserons dans un premier temps aux propriétés optiques linéaires des nanotubes, avant de décrire leurs propriétés optiques non-linéaires.

➤ Propriétés optiques linéaires

La photoluminescence ou fluorescence des nanotubes mono-feuillets est un sujet d'actualité. Elle a été observée pour la première fois de façon intense par O'Connell et al. [57], en 2002. Il s'agit d'un processus en trois étapes, qui met en jeu des transitions entre singularités de Van Hove. Ce processus est schématisé sur la figure 1.10. Un photon d'énergie E_{22} est absorbé. L'électron passé dans la bande de conduction va se désexciter de manière non radiative pour se retrouver sur la singularité d'ordre inférieur. A ce stade, l'électron va se désexciter de manière radiative, en se recombinant avec un trou, et en émettant un photon d'énergie E_{11} . L'étude complète de la photo-émission des nanotubes est donc un outil très puissant pour la caractérisation de la structure des nanotubes. C'est en utilisant cette méthode que Bachilo et al. [58] sont parvenus à déterminer la composition détaillée d'un échantillon de nanotubes HiPCO, en termes de distribution de diamètre des nanotubes et d'angle chiral.

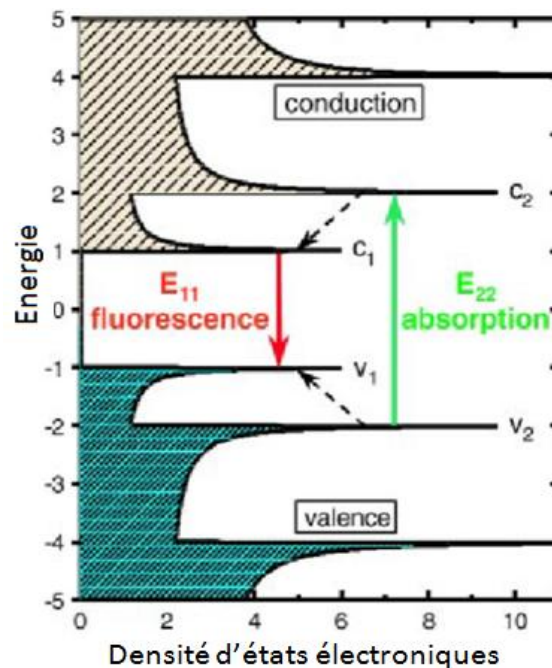


Figure 1.10 : Représentation schématique de la densité d'états électroniques et illustration du processus de fluorescence [58].

➤ **Propriétés optiques non-linéaires**

Les nanotubes de carbone présentent également des propriétés optiques non-linéaires intéressantes. Les processus non-linéaire se produisent quand un milieu est soumis à un champ électrique intense $\vec{\mathcal{E}}$, qui polarise le milieu. La polarisation induite \vec{P} est reliée au champ électrique $\vec{\mathcal{E}}$ par l'équation $\vec{P} = \varepsilon\chi\vec{\mathcal{E}}$, où χ est la susceptibilité électrique du matériel. La susceptibilité est un paramètre inhérent d'un matériau. En général, la susceptibilité est une fonction du champ électrique appliqué au milieu ; ainsi, en présence d'un champ électrique intense, la polarisation induite peut être écrite comme une expansion en série de Taylor comme suit :

$$\vec{P} = \varepsilon_0\chi\vec{\mathcal{E}} \cong \varepsilon_0 \left[\chi^{(1)} + \chi^{(2)}\vec{\mathcal{E}} + \chi^{(3)}\vec{\mathcal{E}}^2 + \dots \right] \vec{\mathcal{E}}, \quad (1.8)$$

où $\chi^{(j)}$ ($j=1,2,3,\dots$) est la susceptibilité d'ordre j . La susceptibilité de premier ordre $\chi^{(1)}$ détermine la partie linéaire de la polarisation \vec{P}^L , qui est donnée par

$$\vec{P}^L = \varepsilon_0\chi^{(1)}\vec{\mathcal{E}}. \quad (1.9)$$

La susceptibilité de second ordre $\chi^{(2)}$, la susceptibilité de troisième ordre $\chi^{(3)}$ et les autres susceptibilités d'ordre supérieur déterminent la polarisation non-linéaire \vec{P}^{NL} , donnée par

$$\vec{P}^{NL} = \varepsilon_0 \left[\chi^{(2)}\vec{\mathcal{E}} + \chi^{(3)}\vec{\mathcal{E}}^2 + \dots \right] \vec{\mathcal{E}}. \quad (1.10)$$

En outre, un moment dipolaire peut être induit par la polarisabilité électrique α sous l'influence d'un champ électrique externe $\vec{\mathcal{E}}$, au niveau microscopique. Pour un champ électrique intense $\vec{\mathcal{E}}_i(\omega)$, le moment dipolaire peut être écrit comme une expansion en série de Taylor induite par le champ :

$$\mu_i(\vec{\mathcal{E}}) = \mu_0 + \sum_j \alpha_{ij}\vec{\mathcal{E}}_j + \sum_{j,k} \beta_{ijk}\vec{\mathcal{E}}_j\vec{\mathcal{E}}_k + \sum_{j,k,l} \gamma_{ijkl}\vec{\mathcal{E}}_j\vec{\mathcal{E}}_k\vec{\mathcal{E}}_l + \dots, \quad (1.11)$$

où μ_0 est le moment dipolaire permanent ; α_{ij} , β_{ijk} et γ_{ijkl} sont respectivement les composantes de la polarisabilité, de l'hyperpolarisabilité de premier ordre et de l'hyperpolarisabilité de second ordre. β et γ constituent les réponses non-linéaires de la molécule.

La détermination de l'hyperpolarisabilité est largement utilisée dans la recherche des bons matériaux optiques non linéaires prometteurs [59,60]. Ejuh et al. [61] ont montré que la susceptibilité électrique d'un matériau peut être déterminée par la connaissance du moment

dipolaire et de la polarisabilité. En outre, le moment dipolaire et la polarisabilité sont également très importants pour le calcul d'autres propriétés optoélectroniques d'un matériau, tels que la constante diélectrique, l'indice de réfraction et la polarisation électrique [62].

Les nanotubes de carbone individuels chaises et zigzags sont centro-symétriques. Leur susceptibilité d'ordre 2 ($\chi^{(2)}$) est nulle. En revanche, la délocalisation des électrons π le long de l'axe du nanotube laisse espérer d'importantes susceptibilités non linéaires d'ordre 3 ($\chi^{(3)}$). En effet, les études théoriques ont très tôt prédit des susceptibilités du troisième ordre très importantes pour les tubes individuels, de l'ordre de 10^{-7} esu [63]. Cette valeur est supérieure à celle d'autres matériaux couramment utilisés en optique non linéaire, comme le GaAs (10^{-11} esu) ou les polydiacétylènes (10^{-10} esu). Plusieurs études expérimentales des effets non-linéaires dans les nanotubes ont été menées à la suite des calculs théoriques. Nous pouvons notamment citer l'étude des effets Kerr optiques [64] et la génération de troisième harmonique [65]. Ces études confirment l'existence de non linéarités très fortes dans les nanotubes de carbone, autour de 10^{-8} esu.

Ces propriétés montrent que les nanotubes de carbone sont d'excellents matériaux optiques linéaires et non-linéaires très prometteurs dans le domaine de la photonique [66]. Ils pourraient être utilisés dans les technologies de communication moderne, de stockage de données et de traitement optique des signaux.

1.3. Les dérivés du biguanide et de l'uracile

1.3.1. Les dérivés du biguanide

L'histoire des biguanides et en particulier de la metformine [67] remonte au moyen âge en Europe avec l'utilisation du galéga officinal (*Galega officinalis*) (figure 1.11. a). Cette plante médicinale est utilisée pour soigner, entre autres, les manifestations du diabète sucré chez l'homme et pour augmenter la production de lait (propriété galactogène) chez le bétail [67]. Dès le XIX^e siècle, les fleurs et les graines du galéga sont utilisées spécifiquement pour leurs effets antihyperglycémiant. Les principes actifs hypoglycémiant de la plante sont la guanidine et l'isoamylène guanidine (galégine) (figure 1.11. b) isolée par le pharmacien français Georges Tanret [68] en 1914. Bien que la galégine ait été utilisée avec succès, elle fut rapidement délaissée à cause de sa toxicité. Ensuite, les diguanidines, molécules contenant deux guanidines reliées par une chaîne alkyl de longueur variable, sont produites dans les années 1920. Deux diguanidines, les synthalines A et B (décaméthylène diguanidine et

dodécaméthylène diguanidine) (figure 1.11. b), ont été utilisées cliniquement, mais elles seront abandonnées rapidement car leur effet thérapeutique n'a pas pu être dissocié de leur toxicité. Les biguanides, composés issus de la condensation de deux molécules de guanidine avec élimination d'une molécule d'ammoniac, sont synthétisés à la même époque. La metformine (1,1-diméthylbiguanide) (figure 1.11. b) est produite pour la première fois en 1922 à Dublin par Werner et Bell [69]. En 1929, ses propriétés hypoglycémiantes sont mises en évidence par deux équipes allemandes [70,71]. Toutefois, ces découvertes sont éclipsées par la découverte de l'insuline en 1921, et il faudra attendre la fin des années 1950 pour redécouvrir le potentiel clinique des biguanides dans le traitement du diabète. En 1957, Jean Sterne, un médecin français, réalisa les premiers essais cliniques chez l'homme de la metformine utilisée comme agent antidiabétique oral. Il démontra que, de tous les autres biguanides testés, la metformine possédait le meilleur rapport bénéfice/risque [72]. En 1958, la phenformine (phényl- éthylbiguanide) et la buformine (1-butylbiguanide) (figure 1.11. b) sont privilégiées comme agents antidiabétiques [73,74]. Ces deux biguanides étaient plus actifs que la metformine, mais à cause d'un risque d'acidose fatale important, elles ont été retirées du marché. Unique représentante de la classe des biguanides, la metformine est aujourd'hui l'antidiabétique oral de référence pour traiter le diabète de type 2.

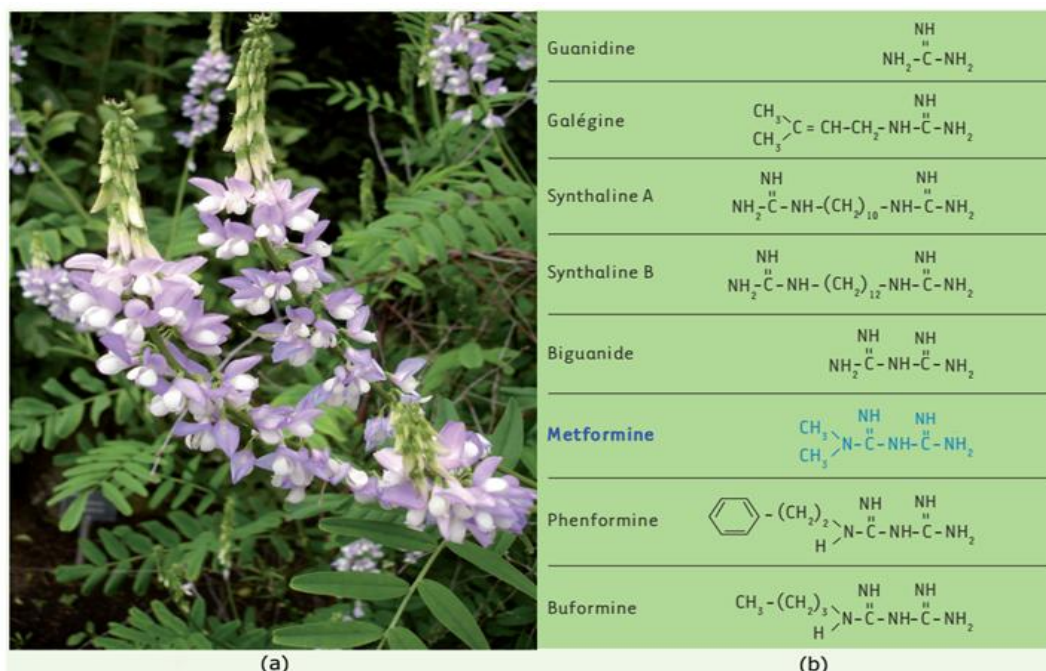


Figure 1.11 : (a) *Galega officinalis* ; (b) structure chimique de la metformine (en bleu) et des molécules apparentées [75].

La figure 1.12 montre les principaux effets de la metformine in vivo. La metformine exerce ses effets antidiabétiques principalement au niveau du foie par l'inhibition de la gluconéogenèse et, dans une moindre mesure, au niveau de l'intestin et du muscle, pour aboutir à une diminution de l'hyperglycémie et des lipides circulants, ainsi qu'à une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Ces améliorations procurent de manière indirecte une protection cardiovasculaire et un effet antitumoral. De plus, la metformine réduit de manière directe le risque de maladies cardiovasculaires par des actions affectant à la fois les systèmes macro- et micro vasculaires, et produit une action antitumorale directement sur les cellules cancéreuses. Par ailleurs, la metformine aurait un effet neuroprotecteur dans les pathologies neurodégénératives. Les effets bénéfiques de la metformine s'apparentent à ceux observés au cours de la restriction calorique, lesquels concourent à prolonger l'espérance de vie. Ainsi, la metformine peut être considérée comme un mimétique de la restriction calorique qui pourrait avoir des propriétés anti-âge.

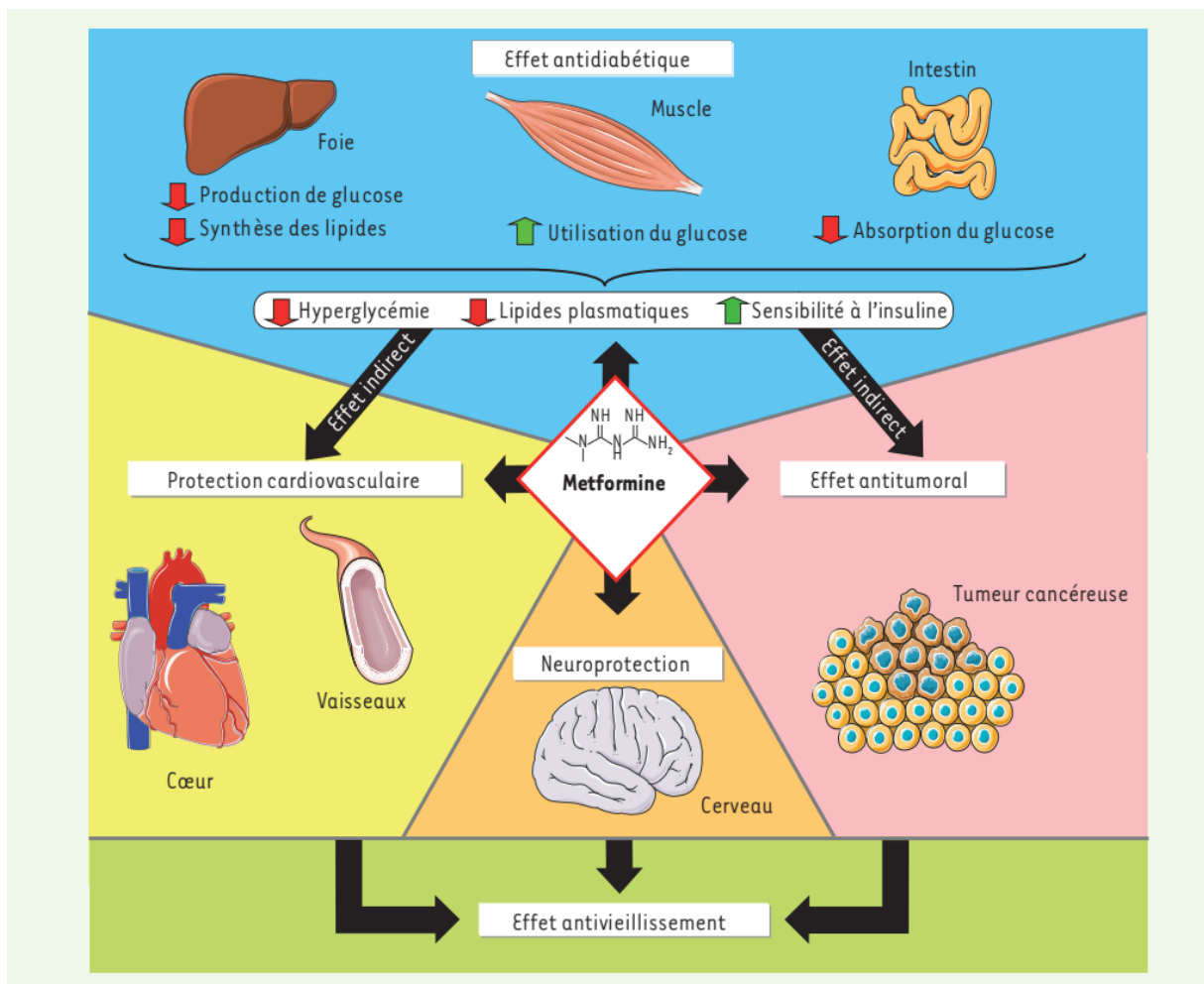


Figure 1.12 : Résumé des principaux effets de la metformine [75].

1.3.2. Les dérivés de l'uracile

L'uracile (usuellement noté "U") est une base nucléique (base pyrimidique) qui joue un rôle essentiel dans les processus biologiques basiques. C'est un élément constitutif des matériaux génétiques tels que l'acide ribonucléique (ARN) et l'acide désoxyribonucléique (ADN) sous sa forme dérivée 5-méthyluracile (thymine). Il est utilisé dans la synthèse des médicaments anti-tumoraux [11], en particulier les dérivés fluorés de l'uracile tel que le 5-fluorouracile.

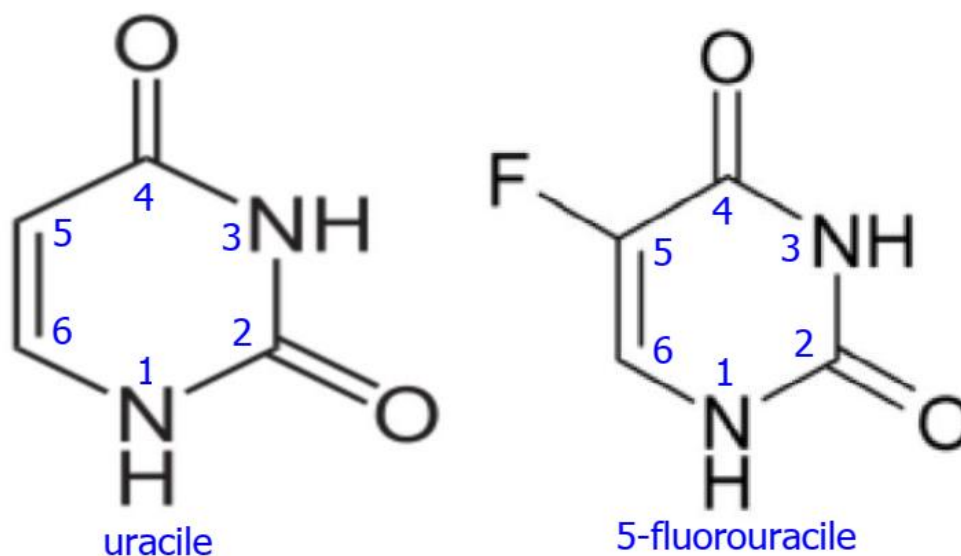


Figure 1.13 : Structure chimique de l'uracile et du 5-fluorouracile (5-FU).

Le 5-fluorouracile (5-FU) (figure 1.13) est une molécule très ancienne qui a fait ses débuts en chimiothérapie depuis plus de 62 ans et reste très utilisé dans l'arsenal thérapeutique anticancéreux d'aujourd'hui. Cette molécule anticancéreuse a été synthétisée pour la première fois en 1957 par Charles Heidelberger à l'université du Wisconsin (États-Unis) [13]. C'est une des plus anciennes molécules anticancéreuses, administrée encore à ce jour en chimiothérapie. En 2003, l'équipe de recherche Chinoise de l'Université de Nankai, Xiao-Hua Xu et al. [76] ont synthétisé et caractérisé par diffraction des rayons X la molécule 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracile (1-(2-hydroxyethyl)-5-FU) qui est un dérivé du 5-FU. Cet équipe fut la première à isoler les molécules 5-FU et 1-(2-hydroxyethyl)-5-FU, ainsi que d'autres dérivés fluorés de l'uracile (voir figure 1.14) d'une source maritime, notamment l'éponge marine « *Phakellia fusca* Schmidt » [76]. En effet, il est bien connu que les composés organohalogénés naturels sont abondants dans les plantes, les champignons, les micro-organismes et en particulier les invertébrés marins [77].

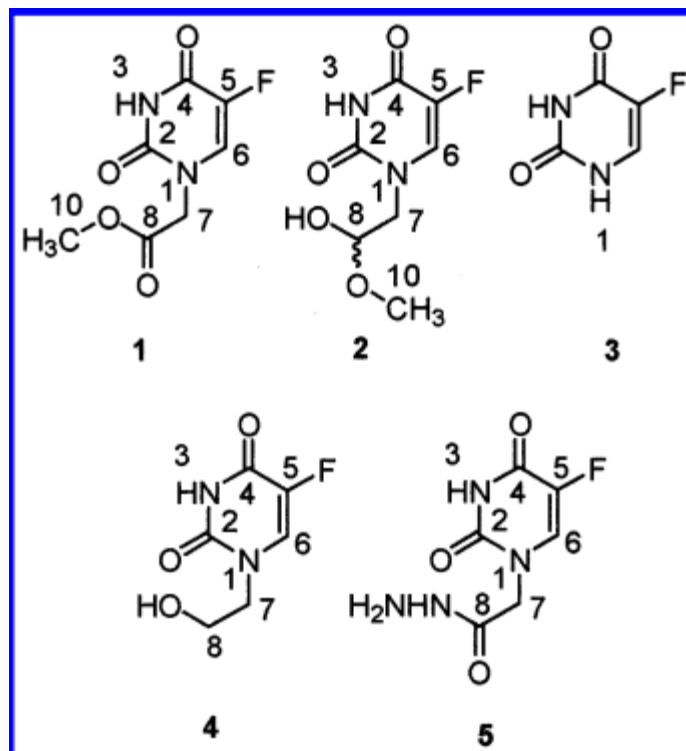


Figure 1.14 : Structures chimiques des dérivés fluorés de l'uracile isolés d'une source maritime (éponge « *Phakellia fusca* Schmidt »). La molécule 3 représente le 5-fluorouracile (5-FU) ; la molécule 4 représente le 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracile (1-(2-hydroxyethyl)-5-FU) [76].

Le 5-FU appartient à la classe des antimétabolites de type antiprimidine dont l'action s'effectue essentiellement par l'inhibition de la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN). C'est une pyrimidine fluorée dont la structure chimique ressemble à l'uracile avec le remplacement de l'hydrogène en position 5 par un atome de fluor (figure 1.13). Le 5-FU est prescrit dans les cancers du tractus gastro-intestinal, du sein, du cerveau, du foie et du pancréas. L'administration orale du 5-FU conduit à une résorption rapide dans l'estomac et le début de l'intestin grêle. La biodisponibilité de ce mode d'administration est médiocre. Le 5-FU comme les autres anticancéreux possède un index thérapeutique très étroit. Des risques de toxicités modérées ou graves peuvent être associés à l'administration du 5-FU chez des patients présentant un déficit d'activité de l'enzyme responsable de son métabolisme, la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) [78]. Le 5-FU est éliminé principalement après métabolisation, essentiellement au niveau hépatique, mais aussi pulmonaire. Son élimination urinaire sous forme inchangée ne représente que 5 à 10 % de la dose administrée. La clairance d'élimination du 5-FU est en grande majorité sous la dépendance de la DPD qui transforme le 5-FU en dihydro-5-FU inactif.

1.4. Fonctionnalisation des nanotubes de carbone

On distingue deux grandes voies de fonctionnalisation des nanotubes de carbone [79] : la fonctionnalisation covalente et la fonctionnalisation non-covalente. La fonctionnalisation covalente permet de greffer des molécules aux parois externes et aux extrémités des nanotubes de carbone par la création de liaisons covalentes. La formation de ces liaisons a pour conséquence une modification de la structure des nanotubes de carbone et donc de leurs propriétés intrinsèques. La fonctionnalisation non-covalente est basée sur des interactions faibles qui n'ont aucun impact sur la structure et le réseau électronique des nanotubes de carbone.

1.4.1. Fonctionnalisation covalente

Dans cette partie, nous faisons un état de l'art de quelques réactions possible conduisant à la fonctionnalisation covalente des nanotubes de carbone.

1.4.1.1. Estérification-amidation

La fonctionnalisation par estérification ou amidation nécessite que les nanotubes de carbone comportent des fonctions carboxyliques à leur surface, donc qu'ils aient été oxydés au préalable. Les réactions directes entre des acides carboxyliques et des alcools/amines pour former des esters/amides sont difficiles et réversibles. En revanche, lorsque les fonctions carboxyliques sont activées en fonctions chlorures d'acyle, les réactions sont rapides et irréversibles. Pour cette raison, les fonctions carboxyliques présentes sur les nanotubes de carbone oxydés sont converties en chlorure d'acyles dans une première étape par du chlorure de thionyle ou du chlorure d'oxalyle, puis est ajouté l'alcool ou l'amine à greffer. De nombreuses molécules organiques, biomolécules et polymères ont été greffés selon ce procédé. Azizian et al. [80] ont fonctionnalisé expérimentalement des molécules de metformine sur des nanotubes de carbone (figure 1.15) et ont montré qu'en plus des effets antidiabétiques, le nanomatériau constitué pourraient être utilisé comme agent antibactérien. Delgado et al. [81] ont réussi à greffer des fullerènes comportant des fonctions amines aux extrémités de SWNTs oxydés. Xie et al. [82] ont réalisé l'estérification des extrémités de SWCNTs portant des groupements carboxyliques et des SWNTs portant des groupements hydroxyles. Des molécules biologiques peuvent également être greffées de façon covalente aux nanotubes de carbone par amidation à température ambiante, en utilisation le couplage par un carbodiimide tel que le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide ou le 1-ethyl-3-(3

diméthylaminopropyl) carbodiimide. Des enzymes [83] et des molécules d'ADN [84] ont été fixés par amidation sur des nanotubes de carbone pour créer des biocapteurs.

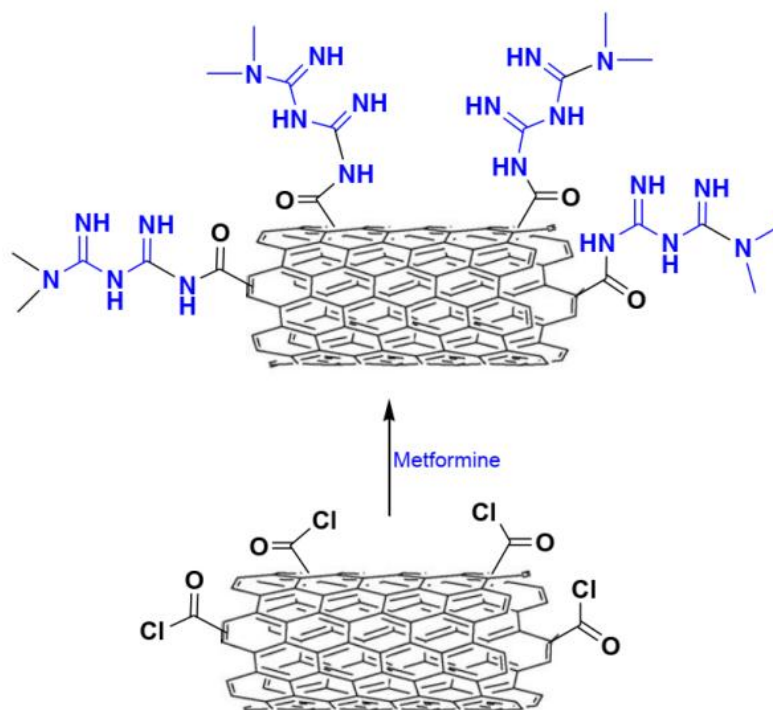


Figure 1.15 : Fonctionnalisation covalente des molécules de metformine sur un nanotube de carbone [80].

1.4.1.2. Cycloaddition

La cycloaddition la plus couramment utilisée afin de fonctionnaliser les nanotubes de carbone est la cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylures d'azométhine. Elle permet la création de cycles pyrrolidines sur les parois des nanotubes de carbone. Les ylures d'azométhine sont générés in situ par réaction d'un aldéhyde avec un acide α aminé, accompagnée d'une décarboxylation [85]. Bianco et al. [86] ont démontré expérimentalement que les nanotubes fonctionnalisés avec des ylures d'azométhine sont capables de traverser des barrières cellulaires. La figure 1.16 montre la réaction générale de la fonctionnalisation par cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylures d'azométhine sur un nanotube de carbone. Xin Lu et al. [87] ont prédit, au moyen de calculs quantiques, que l'ylure d'azométhine ($\text{H}_2\text{CN}(\text{H})\text{CH}_2$) peut être facilement fixée sur la paroi d'un nanotube chaise (5,5) suivant le mécanisme de cycloaddition 1,3-dipolaire. Georgakilas et al. [88] ont rapporté des expériences concernant la cycloaddition 1,3-dipolaire des ylures d'azométhine sur les parois des nanotubes de carbone mono-parois (SWNTs). Bianco et al. ont réussi, par cette réaction, à greffer sur les nanotubes

de carbone des molécules anticancéreuse comme le méthotrexate [89] et les antifongiques tel que l'amphotéricine B [90]. Il existe d'autres types de cycloadditions qui ont été réalisées sur les nanotubes de carbone, telles que les cycloadditions de Diels-Alder [91], de carbènes [92] et de nitrènes [93].

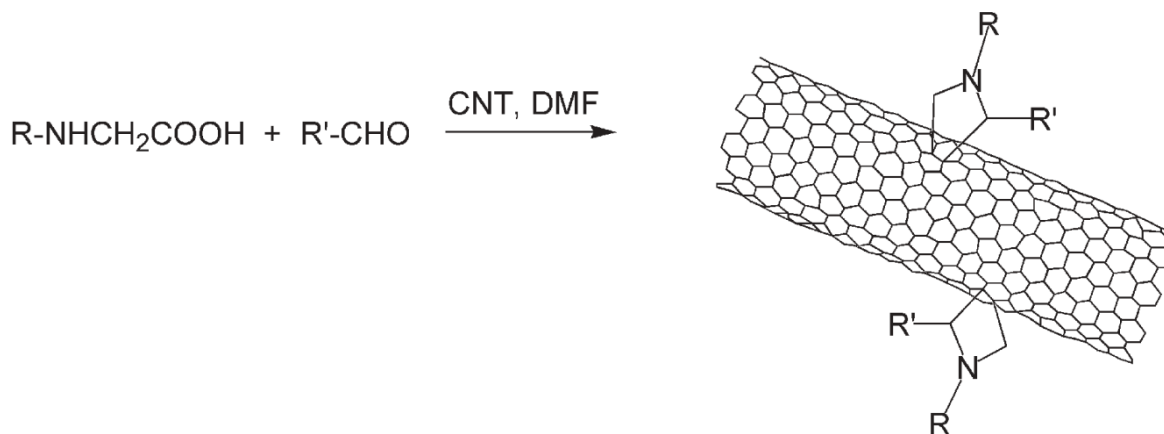


Figure 1.16 : Fonctionnalisation covalente par cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylures d'azométhine sur un nanotube de carbone [86].

1.4.1.3. Addition radicalaire

La fonctionnalisation des nanotubes de carbone par des sels d'aryldiazonium, conduisant au greffage covalent de dérivés d'aryle sur les parois des nanotubes de carbone, est une des méthodes les plus utilisées du fait de sa simplicité. En présence des nanotubes de carbone, les sels de diazonium sont instables et se transforment en espèces très réactives, probablement des intermédiaires radicalaires. Dyke et al. [94] sont les premiers à avoir décrit une fonctionnalisation de nanotubes de carbone par formation de sels d'aryldiazonium in situ, permettant d'obtenir des nanotubes de carbone très faciles à disperser dans des solvants organiques et dans l'eau. Ménard-Moyon et al. [95] ont développé une triple fonctionnalisation des SWNTs et des MWNTs utilisant la génération des sels d'aryldiazonium in situ.

1.4.2. Fonctionnalisation non-covalente

La deuxième voie de fonctionnalisation consiste à fixer des molécules de façon non-covalente par le biais d'interactions faibles sur les nanotubes de carbone. Différents types de molécules, tels que les tensioactifs, les polymères, les composés aromatiques polycycliques et les biomolécules, peuvent être adsorbés sur la paroi des nanotubes de carbone en fonction des interactions mises en jeu et de l'objectif lié à cette fonctionnalisation. Des médicaments

anti-tumoraux ont pu être adsorbés sur les parois des nanotubes de carbone par des interactions de type π - π stacking et leurs efficacités ont ainsi été augmentées grâce à la capacité des nanotubes de carbone à entrer dans les cellules. Cela a été démontré pour la camptothécine [96] et le Paclitaxel [97]. Anota et al. [98] ont montré par une étude basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité que la metformine peut être adsorbée par les nanotubes de nitrure de bore. Les composés aromatiques comportant une fonction hydrophile ou hydrophobe peuvent aider à disperser les nanotubes de carbone respectivement en solution aqueuse ou dans un solvant organique. L'une des molécules les plus couramment utilisées pour solubiliser les nanotubes de carbone est le pyrène et ses dérivés. En effet, cette molécule peut être adsorbée sur les parois des nanotubes de carbone par le biais d'interactions de type π - π stacking. Baek et al. [99] ont utilisé des dérivés de pyrène, comportant des groupements acide carboxylique, aldéhyde et amine, comme intermédiaires afin de fixer des molécules d'ADN sur des SWNTs et ainsi réaliser des bio-détecteurs.

1.5. Remplissage ou encapsulation des nanotubes de carbone

En plus de voir leurs parois fonctionnalisées de façon covalente ou non-covalente, les nanotubes de carbone peuvent également être remplis, par des composés de natures différentes, parce qu'ils ont une structure tubulaire creuse. Cependant, les nanotubes de carbone synthétisés sont généralement fermés à leurs extrémités sous forme de dômes hémisphériques ou polyédriques du fait de la présence de défauts structuraux constitués de pentagones [100]. Il est donc nécessaire de procéder préalablement à l'ouverture des extrémités des nanotubes pour pouvoir y encapsuler une phase étrangère. Les nanotubes ouverts sont ensuite remplis par un élément ou un composé inséré dans la cavité interne. On distingue deux méthodes principales d'ouverture des nanotubes : l'oxydation thermique et l'oxydation chimique. Ces deux méthodes conduisent à l'ouverture des MWNTs et des SWNTs. Cependant, les conditions d'oxydation des MWNTs doivent être plus strictes que celles des SWNTs du fait du nombre plus important de parois. La méthode thermique d'ouverture des nanotubes consiste à chauffer les nanotubes dans une atmosphère d'air ou d'autres gaz (CO_2 , O_2) portée à une température définie suivant la classe de nanotube utilisé [100]. L'oxydation thermique des SWNTs conduit en général à de meilleurs taux d'ouverture que pour les MWNTs car il n'y a qu'une seule paroi à oxyder. La méthode chimique d'ouverture des nanotubes consiste à mettre en contact les nanotubes avec un agent chimique oxydant, typiquement un acide concentré comme l'acide nitrique HNO_3 , l'acide sulfurique

H_2SO_4 ou un mélange des deux [101]. Le procédé d'ouverture peut aussi être optimisé en utilisant successivement une attaque acide, typiquement l'acide nitrique, puis une oxydation à l'air. La combinaison des deux méthodes d'ouverture augmente le taux d'ouverture des nanotubes. Toutefois, il est nécessaire de bien contrôler les procédés d'ouverture pour minimiser au mieux les dommages de l'oxydation sur la qualité structurale des nanotubes, en particulier pour les SWNTs. Une oxydation trop violente pourrait conduire à une perte importante de leurs propriétés voire même à une destruction totale des nanotubes. Hilder et al. [102] ont proposé un processus de délivrance ciblée des médicaments dans les cellules infectées. Ce processus de délivrance ciblée des principes actifs dans des cellules est illustré à la figure 1.17.

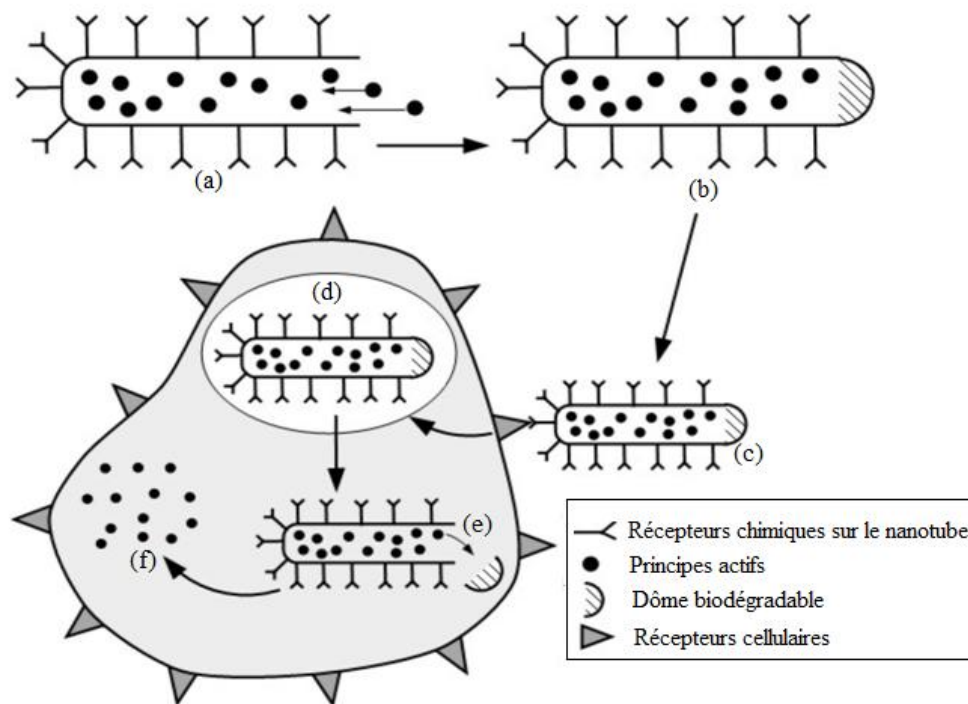


Figure 1.17 : Description d'un processus de délivrance ciblée de médicaments : (a) encapsulation des principes actifs et fonctionnalisation des récepteurs chimiques ; (b) fermeture du nanotube ; (c) ingestion et localisation au site ciblé ; (d) intériorisation de la capsule par la cellule ; (e) ouverture ou dégradation du dôme dans la cellule ; (f) délivrance ciblée à l'intérieur de la cellule des principes actifs [102].

Tout d'abord, la surface du nanotube est fonctionnalisée avec des récepteurs chimiques et les molécules thérapeutiques sont encapsulées. Ensuite, l'extrémité ouverte du nanotube est fermée. Lorsque la nano-capsule est ingérée, elle se localise au site ciblé en

raison de la surface fonctionnalisée avec des récepteurs chimiques ; puis, la cellule intériorise la capsule par l'intermédiaire des récepteurs cellulaires. Enfin, le dôme est ouvert ou biodégradé à l'intérieur de la cellule et des principes actifs sont libérés à l'intérieur de la cellule ciblée.

De nombreux médicaments ont été encapsulés à l'intérieur des nanotubes de carbone tels que le carboplatine [103], le cisplatine [51], l'oxaliplatine [104] et l'hexaméthylmélatamine [105], lesquels sont toutes des molécules anticancéreuses. Ces nanotubes de carbone remplis de composés anticancéreux ont montré leur efficacité sur les cellules cancéreuses, grâce à un traitement ciblé.

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

Découverts en 1895 par le physicien allemand Röntgen, les rayons X sont à la base de différentes techniques d'analyse comme la diffractométrie et la spectroscopie. Ces radiations électromagnétiques ont une longueur d'onde de l'ordre de l'Ångström ($1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m}$) [106].

1.6.1. Diffractométrie aux rayons X

La diffractométrie aux rayons X ou cristallographie aux rayons X [106] est une technique d'analyse fondée sur la diffraction des rayons X par la matière, particulièrement quand celle-ci est cristalline. La diffraction des rayons X est une diffusion élastique, c'est-à-dire sans perte d'énergie des photons (longueurs d'onde inchangées), qui donne lieu à des interférences d'autant plus marquées que la matière est ordonnée. Pour les matériaux non cristallins, on parle plutôt de diffusion. Cette méthode utilise un faisceau de rayons X qui, rencontrant un cristal, est renvoyé dans des directions spécifiques déterminées par la longueur d'onde des rayons X et par les dimensions et l'orientation du réseau cristallin. Par la mesure des angles et de l'intensité des rayons diffractés, il est possible d'obtenir les dimensions de la maille cristalline, les symétries de la structure cristalline (groupe d'espace) et une image tridimensionnelle de la densité électronique dans la maille. À partir de cette densité, la position moyenne des atomes du cristal formant le motif cristallin peut être déterminée ainsi que la nature de ces atomes, leurs liaisons chimiques, leur agitation thermique et d'autres informations structurales.

1.6.2. Spectroscopie infrarouge (IR)

La spectroscopie infrarouge (IR) [107] permet de sonder un échantillon donné pour déterminer sa composition dans une gamme énergétique comprise entre 0,06 et 0,55 eV. Cette gamme d'énergie trop basse ne permet pas d'avoir les états électroniques de transition entre les bandes des nanotubes de carbone. Cependant, elle autorise à aller sonder la vibration des liaisons chimiques et adapte les longueurs d'onde uniformément à ces vibrations. Concernant les nanotubes de carbone fonctionnalisés, il existe des modes de vibration en spectroscopie IR (figure 1.18). Ce type de spectroscopie pourrait donc être employé afin d'identifier les liaisons chimiques qui correspondent aux molécules greffées à la surface des nanotubes de carbone.

1.6.3. Spectroscopie Raman

Ce type de spectroscopie vibrationnelle, complémentaire de la spectroscopie IR, permet de mesurer la diffusion photonique dans un échantillon. Généralement, suite à la diffusion photonique dans un matériau, il existe une absorption énergétique des photons par les électrons qui sont donc excités. Pendant la relaxation, les électrons excités permettent la libération d'un photon à la même énergie (figure 1.18) : c'est la diffusion de Rayleigh. Il existe des électrons qui, en relaxant, permettent de libérer une valeur d'énergie non identique à celle de l'absorption. Par conséquent, à l'état de relaxation, les électrons sont dans des couches énergétiques supérieures, cas de la diffusion de Stokes, ou des couches énergétiques inférieures, cas de la diffusion anti-Stokes. La diffusion de Stokes qualifie les états vibrationnels et permet l'émission d'un phonon afin que l'électron revienne à sa position initiale. Au contraire, la diffusion anti-Stokes ne qualifie pas les états vibrationnels dans un échantillon et permet donc d'avoir une absorption du phonon (figure 1.18). Le signal émis avec la diffusion de Stokes est plus intense que celui anti-Stokes, puisqu'il y a plus de niveaux électroniques mis en jeu. Les spectroscopies Raman et IR sont des techniques complémentaires puisque les vibrations sont créées par la diffusion de Stokes selon des axes transversaux, radiaux, axiaux et longitudinaux dans le cas des nanotubes de carbone [108]. Dans la spectroscopie Raman, la taille, le diamètre et le taux de fonctionnalisation peuvent influencer leur résonance et donc le signal Raman. Ainsi, ce signal diminue (cas de la fonctionnalisation des nanotubes de carbone) puisqu'il y a une faible résonance des nanotubes de carbone suite au changement de leur structure (atomes de carbone sp^3). La spectroscopie Raman fournit des informations de natures différentes. Le spectre Raman d'un composé indique aussi bien le type de liaison d'un composé que sa structure cristalline. Les systèmes

moléculaires tels que les nanostructures de carbone peuvent également être caractérisés par des techniques de microscopie électronique ou spectroscopie d'absorption des rayons X [109].

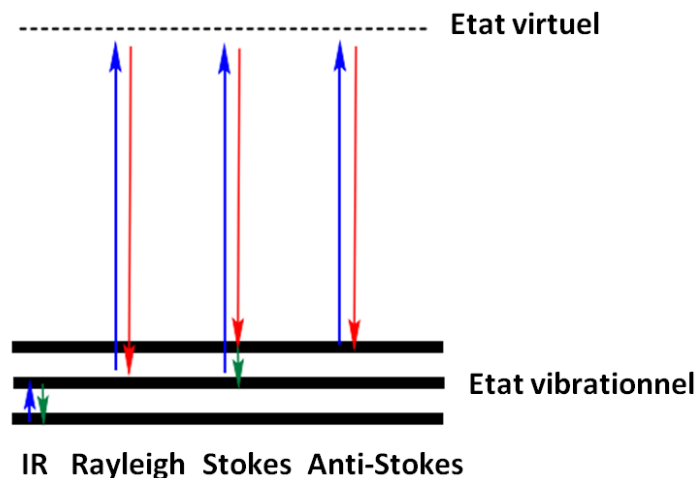


Figure 1.18 : Les transitions électroniques pour les spectroscopies infrarouges et Raman.

Tout au long de ce chapitre, nous avons d'abord vu que les nanotubes de carbone possèdent une large gamme de propriétés exceptionnelles (propriétés structurales, mécaniques, électroniques, optiques, chimiques et biomédicales) qui leur confèrent et promettent de nombreuses applications dans de vastes domaines. Ceci justifie amplement l'engouement que ces nouveaux matériaux ont suscité dans la recherche aussi bien théorique qu'expérimentale depuis leur découverte. Nous avons également examiné les principales techniques de synthèse et de purification des nanotubes de carbone. Ensuite, nous avons présenté une revue de la littérature des dérivés du biguanide et de l'uracile qui sont associés aux nanotubes de carbone pour constituer des nanomatériaux ou nanostructures hybrides. Les deux grandes voies de fonctionnalisation des nanotubes de carbone (voies de fonctionnalisation covalente et non-covalente), ainsi que les méthodes d'ouverture des nanotubes de carbone fermés pour l'encapsulation ou le remplissage de composés moléculaires ont été exposées. Enfin, nous avons présenté quelques techniques de caractérisation des composés moléculaires, à savoir : la diffractométrie aux rayons X, la spectroscopie infrarouge (IR) et la spectroscopie Raman. L'exploration synthétique et l'exploitation des nanotubes hybrides exigent une prédiction, bonne compréhension et maîtrise de leurs propriétés, d'où la nécessité de mener au préalable des études de modélisation moléculaire.

CHAPITRE 2

FONDEMENTS THEORIQUES ET METHODOLOGIE NUMERIQUE

Aujourd'hui, avec le développement de méthodes numériques avancées et d'ordinateurs à hautes performances, il est possible de déterminer théoriquement de nombreuses propriétés (physico-chimiques, thermodynamiques, électroniques, non linéaires, etc.) de systèmes moléculaires classiques et de dimension nanométrique. La connaissance de la structure des édifices moléculaires permet de comprendre et aussi de prévoir ce qui est réalisé dans une transformation physique, chimique ou biologique. La compréhension comme la prévision est considérablement facilitée lorsque l'on peut visualiser les structures. Modéliser une molécule consiste à préciser, à partir de calculs, la position des atomes qui la constituent dans l'espace et de calculer l'énergie de la structure ainsi engendrée. Une représentation « la plus proche possible de la réalité » correspondra à une structure de plus basse énergie. Il existe deux grandes classes de calcul de modélisation moléculaire à savoir la mécanique quantique et la mécanique moléculaire. Le choix d'une de ces méthodes de calcul de modélisation moléculaire dépend du problème étudié (degré de liberté du système et précision souhaitée du calcul), des propriétés recherchées et évidemment des ressources de calculs (puissance de l'ordinateur).

La théorie de la fonctionnelle de la densité (en anglais density functional theory, abrégé DFT) est une méthode de calcul quantique permettant l'étude de la structure électronique, en principe de manière exacte. Aujourd'hui, il s'agit de l'une des méthodes les plus utilisées dans les calculs quantiques en physique de la matière condensée en raison de son application possible à des systèmes de tailles très variées, allant de quelques atomes à plusieurs centaines. Les résultats des simulations atomistiques peuvent être comparés avec des résultats expérimentaux des systèmes identiques ou similaires pour valider les structures modélisées et prédire d'autres propriétés.

Dans ce chapitre, nous présentons tout d'abord les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique (méthodes ab-initio et DFT), la mécanique moléculaire et les

méthodes hybrides (mécanique quantique/mécanique moléculaire). Ensuite, nous présentons les méthodes de solvation (pour la prédiction de la solubilité par l'énergie libre de Gibbs de solvation) et la méthodologie de détermination des propriétés thermodynamiques, des fréquences vibrationnelles, des intensités IR et Raman, des propriétés non-linéaires, des propriétés électroniques et des descripteurs moléculaires quantiques de réactivité. Enfin, nous présentons succinctement les programmes de simulation utilisés.

2.1. Modélisation par les méthodes de mécanique quantique

L'étude des molécules par la mécanique moléculaire ne permet pas d'avoir accès aux propriétés électroniques du système car elle ne tient pas compte des électrons. Pour déterminer les propriétés électroniques de la matière, il faut résoudre l'équation de Schrödinger indépendante du temps qui s'écrit

$$H\psi(\vec{r}, \vec{R}) = E\psi(\vec{r}, \vec{R}). \quad (2.1)$$

Le hamiltonien H représente le système d'électrons et de noyaux en interactions mutuelles via les forces de Coulomb. Il s'écrit sous la forme

$$H = T_N(\vec{R}) + V_{NN}(\vec{R}) + T_e(\vec{r}) + V_{ee}(\vec{r}) + V_{eN}(\vec{r}, \vec{R}) \quad (2.2)$$

avec

$$T_N(\vec{R}) = -\hbar^2 \sum_I \frac{\Delta_I}{2M_I}, \quad (2.3)$$

$$V_{NN}(\vec{R}) = \frac{1}{2} \sum_{I \neq J} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_I Z_J e^2}{|\vec{R}_I - \vec{R}_J|}, \quad (2.4)$$

$$T_e(\vec{r}) = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \Delta_i, \quad (2.5)$$

$$V_{ee}(\vec{r}) = \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}, \quad (2.6)$$

$$V_{eN}(\vec{r}, \vec{R}) = -\sum_{i,I} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_I e^2}{|\vec{r}_i - \vec{R}_I|}, \quad (2.7)$$

où $T_N(\vec{R})$, $V_{NN}(\vec{R})$, $T_e(\vec{r})$, $V_{ee}(\vec{r})$ et $V_{eN}(\vec{R})$ représentent respectivement l'énergie cinétique des noyaux (le seul terme négligeable de H), l'interaction coulombienne entre noyaux, l'énergie cinétique des électrons, l'interaction coulombienne entre électrons et l'interaction coulombienne électrons-noyaux.

M_I , m_e , Z_I , \vec{R}_I et \vec{r}_i représentent respectivement la masse du noyau (I), la masse de l'électron, le numéro atomique de l'atome (I), la position du noyau (I) et la position de l'électron (i).

La fonction d'onde solution de l'équation (2.1) contient toutes les informations du système. Il nous suffit alors de la résoudre pour avoir accès aux différents états du système ainsi qu'à ses différentes propriétés physiques ou chimiques. Le système étant composé de $3(N + N_I)$ variables d'espace (N étant le nombre d'électrons et N_I le nombre de noyaux), le problème ainsi posé est pratiquement impossible à résoudre analytiquement d'où la nécessité d'effectuer des approximations.

2.1.1. Approximation de Born-Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer [110] stipule que les électrons se déplacent plus rapidement que les noyaux de sorte que, pour un ensemble donné des positions des noyaux, les positions électroniques sont instantanément ajustées aux positions nucléaires avant que les noyaux ne se déplacent. En effet, la masse du proton étant 1836 fois supérieure à celle de l'électron, la masse du noyau paraît infinie, comparée à celle de l'électron. Par conséquent, il est possible de considérer les noyaux comme étant fixes lors du mouvement des électrons et les traiter de manière classique. Ceci suggère que l'on peut effectuer une séparation adiabatique de la fonction d'onde c'est-à-dire qu'on découple la fonction d'onde en produit de deux fonctions d'onde dont l'une dépend uniquement des coordonnées nucléaires, tandis que l'autre dépend des coordonnées électroniques et de manière paramétrée des coordonnées nucléaires. On cherche alors une solution $\psi(\vec{r}, \vec{R})$ de la forme

$$\psi(\vec{r}, \vec{R}) = \psi_n(\vec{R})\psi_e(\vec{r}, \vec{R}) \text{ où } \psi_e(\vec{r}, \vec{R}) \text{ vérifie l'équation électronique}$$

$$\left(T_e(\vec{r}) + V_{ee}(\vec{r}) + V_{eN}(\vec{r}, \vec{R}) \right) \psi_e(\vec{r}, \vec{R}) = E_e(\vec{R})\psi_e(\vec{r}, \vec{R}). \quad (2.8)$$

On traitera ensuite le mouvement des noyaux une fois que les électrons sont relaxés dans leur état fondamental à partir de l'équation de Schrödinger suivante :

$$\left[-\hbar^2 \sum_I \frac{\Delta_I}{2M_I} + E_e(\vec{R}) + V_{NN}(\vec{R}) \right] \psi_n(\vec{R}) = E \psi_n(\vec{R}). \quad (2.9)$$

On obtient ainsi un potentiel effectif $E_e(\vec{R}) + V_{NN}(\vec{R})$ agissant sur les noyaux dans une géométrie atomique donnée. On l'appelle surface d'énergie de Born-Oppenheimer et elle détermine les propriétés du système. Ceci étant, tous les efforts pour comprendre et déterminer les propriétés de la matière se focalisent sur le calcul de la structure électronique, c'est-à-dire qu'il faut déterminer le mieux possible cette surface.

L'approximation de Born-Oppenheimer réduit à $3N$ le nombre de variables nécessaire pour décrire la fonction d'onde $\psi(\vec{r}, \vec{R})$. Cependant, elle ne permet pas toute seule la résolution de l'équation de Schrödinger, à cause de la complexité des interactions électrons-électrons. D'autres approximations ont été combinées à celle de Born-Oppenheimer pour résoudre l'équation de Schrödinger électronique.

2.1.2. Approximation de Hartree

La complexité de l'équation de Schrödinger est liée aux interactions électron-électron que l'on ne sait pas décrire de façon exacte. La première approche proposée est celle d'Hartree [111] où la fonction d'onde de l'état fondamental du système à N électrons est donnée par un simple produit des N orbitales mono-électroniques qui s'écrit

$$\psi_{HA}(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_{N_e}) = \prod_{i=1}^{N_e} \varphi_i(\vec{r}_i) \text{ avec } \langle \varphi_i | \varphi_j \rangle = \delta_{ij}. \quad (2.10)$$

L'indice HA fait référence à Hartree ; ψ_{HA} contient l'information de spins.

Cette approximation suppose que chacun des électrons se déplace indépendamment dans son orbitale et « voit » seulement la moyenne du champ généré par l'ensemble des autres électrons. Cependant, les fonctions d'ondes exprimées ici violent le principe d'exclusion de Pauli. Une amélioration de la méthode a été proposée par Fock.

2.1.3. Approximation de Hartree-Fock

Pour tenir compte du principe d'exclusion de Pauli, selon lequel la fonction d'onde multiélectronique doit être antisymétrique par permutation des électrons, la fonction d'onde

d'essai suggérée par Fock [112] est construite comme un déterminant de Slater, dans la représentation des spinorbitales comme suit

$$\psi_{HF}(\{\vec{r}_i\}, \{\sigma_i\}) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \det \begin{pmatrix} \varphi_1(\vec{r}_1, \sigma_1) & \varphi_2(\vec{r}_1, \sigma_1) & \cdots & \varphi_N(\vec{r}_1, \sigma_1) \\ \varphi_1(\vec{r}_2, \sigma_2) & \varphi_2(\vec{r}_2, \sigma_2) & \cdots & \varphi_N(\vec{r}_2, \sigma_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_1(\vec{r}_N, \sigma_N) & \varphi_2(\vec{r}_N, \sigma_N) & \cdots & \varphi_N(\vec{r}_N, \sigma_N) \end{pmatrix}, \quad (2.11)$$

où $\frac{1}{\sqrt{N!}}$ est la constante de normalisation.

Cette écriture de la fonction d'onde n'est pas seulement une astuce mathématique pour former une fonction antisymétrique. La mécanique quantique considère que la position de l'électron n'est pas déterministe mais, consiste plutôt en une densité de probabilité. L'électron peut donc se situer à n'importe quel endroit. Le déterminant de Slater crée donc toutes les possibilités de mettre tous les électrons dans toutes les orbitales pour former la fonction d'onde.

Le défaut principal de la théorie de Hartree-Fock est le traitement inadéquat de la corrélation entre les mouvements des électrons, qu'on appelle la corrélation électronique. Plus précisément, puisque ladite théorie utilise une fonction d'onde de particules indépendantes, la corrélation instantanée entre les électrons de spins opposés n'est guère prise en compte. En ce qui concerne les électrons de même spin, ils sont partialement corrélés par la construction antisymétrique de la fonction d'onde électronique, mais pas complètement. Cela fait que les électrons s'approchent généralement trop et, par conséquent, la répulsion électron-électron est surestimée. La théorie de la fonctionnelle de la densité fournira une alternative, en considérant la densité électronique comme quantité de base pour la description du système. La section qui suit nous donne de plus amples détails.

2.1.4. Théorie de la fonctionnelle de la densité

La théorie de la fonctionnelle de la densité, en anglais density functional theory (DFT), décrit un système en considérant la densité comme la grandeur de base. Ainsi, le problème à N électrons est étudié dans l'espace de $\rho(\vec{r})$ qui est de dimension 3 au lieu de l'espace à $3N$ variables de la fonction d'onde $\psi(\vec{r}, \vec{R})$.

Le formalisme de la théorie de la fonctionnelle de la densité est basé sur les deux théorèmes de Hohenberg et Kohn [113].

2.1.4.1. Le premier théorème de Hohenberg et Kohn

Il stipule que l'énergie totale E de l'état fondamental d'un système en présence d'un potentiel externe $V_{ext}(\vec{r})$ est une fonctionnelle unique de la densité électronique $\rho(\vec{r})$.

Ceci signifie que toutes les propriétés du système peuvent être déterminées si l'on connaît la densité électronique de l'état fondamental. L'énergie totale du système peut être exprimée sous la forme

$$E[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r}) V_{ext}(\vec{r}) d\vec{r} + F_{HK}[\rho(\vec{r})], \quad (2.12)$$

où

$$F_{HK}[\rho(\vec{r})] = T[\rho(\vec{r})] + E_{ee}[\rho(\vec{r})], \quad (2.13)$$

avec $F_{HK}[\rho(\vec{r})]$ la fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn ; $T[\rho(\vec{r})]$ l'énergie cinétique des électrons ; $E_{ee}[\rho(\vec{r})]$ l'énergie d'interaction entre électrons.

2.1.4.2. Le deuxième théorème de Hohenberg et Kohn

Il stipule que pour un potentiel externe et un nombre d'électrons donnés, l'énergie totale du système est minimale lorsque la densité $\rho(\vec{r})$ correspond à la densité exacte de l'état fondamental $\rho_0(\vec{r})$. Ceci n'est bien sûr rien d'autre que le principe variationnel qui est exprimé comme suit

$$E_0 = E[\rho_0] = \min E[\rho(\vec{r})]. \quad (2.14)$$

Le problème consiste donc à déterminer la fonctionnelle universelle de la densité $F_{HK}[\rho]$.

2.1.4.3. Formulation et équations de Kohn-Sham

Dans cette approche, la fonctionnelle universelle $F_{HK}[\rho]$ a pour expression :

$$F_{HK}[\rho] = T_S[\rho] + E_H[\rho] + E_{XC}[\rho], \quad (2.15)$$

où $T_S[\rho]$, $E_H[\rho]$ et $E_{XC}[\rho]$ 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 a pour expression

$$\begin{aligned}
 E[\rho] &= T_s[\rho] + E_H[\rho] + E_{xc}[\rho] + E_{ext}[\rho] \\
 &= \sum_{i=1}^N \int \phi_i^*(\vec{r}) \left[-\frac{\nabla^2}{2} \right] \phi_i(\vec{r}) d\vec{r} + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|} d\vec{r}d\vec{r}' + E_{xc}[\rho(\vec{r})] + \int \rho(\vec{r})V_{ext}(\vec{r})d\vec{r}. \quad (2.16)
 \end{aligned}$$

En appliquant le principe variationnel sous la contrainte $\langle \phi_i | \phi_j \rangle = \delta_{ij}$, les $\{\phi_i\}$ étant les orbitales de Kohn-Sham (orbitales KS), on obtient les équations de Kohn-Sham [114] :

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + V_{eff}(\vec{r}) \right) \phi_l(\vec{r}) = \varepsilon_l \phi_l(\vec{r}), \quad (2.17)$$

lesquelles sont écrites en unité atomique (u.a).

Le potentiel effectif est défini par l'expression

$$\begin{aligned}
 V_{eff}(\vec{r}) &= V_H(\vec{r}) + V_{xc}(\vec{r}) + V_{ext}(\vec{r}) \\
 &= \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|} d\vec{r}' + V_{xc}(\vec{r}) + V_{ext}(\vec{r}), \quad (2.18)
 \end{aligned}$$

avec $V_{xc}(\vec{r})$ le potentiel d'échange-corrélation défini par

$$V_{xc}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho(\vec{r})]}{\delta \rho(\vec{r})}. \quad (2.19)$$

$V_H(\vec{r})$ est le potentiel d'interaction électron-électron (potentiel de Hartree) et $V_{ext}(\vec{r})$ est le potentiel externe, c'est-à-dire le potentiel qui doit imposer que la densité de l'état fondamental du système supposé sans interaction soit aussi celle du système physique.

La densité totale du système a pour expression

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N |\phi_i(\vec{r})|^2. \quad (2.20)$$

Les équations (2.17) peuvent être vues comme des équations de Schrödinger mono-électroniques où le potentiel externe a été remplacé par le potentiel effectif défini par l'équation (2.18). Ces équations doivent être résolues de façon itérative et permettent d'établir une correspondance entre le problème à N électrons interagissant et évoluant dans un potentiel externe $V_{ext}(\vec{r})$ et le problème fictif beaucoup plus simple de N électrons n'interagissant pas et évoluant dans un potentiel effectif $V_{eff}(\vec{r})$. On part d'un potentiel effectif $V_{eff}(\vec{r})$; puis on calcule les fonctions $\varphi_i(\vec{r})$ en résolvant l'équation (2.17). A partir de (2.20), on trouve la densité électronique puis grâce à l'équation (2.18), le nouveau potentiel effectif. Le procédé est répété jusqu'à ce que $V_{eff}(\vec{r})$ ne varie plus : la méthode est dite auto-cohérente. En théorie, si la valeur exacte de $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$ était connue, la densité $\rho(\vec{r})$ et l'énergie $E[\rho(\vec{r})]$ calculées à partir des équations de Kohn-Sham seraient exactes. Mais comme donner l'expression de $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$ pour un système arbitraire est impossible, il faut l'approximer.

2.1.4.4. Approximations de l'énergie d'échange-corrélation

2.1.4.4.1. Approximation de la densité locale (LDA)

L'approximation de la densité locale (LDA : local density approximation) est fondée sur le modèle du gaz uniforme d'électrons et constitue l'approche la plus simple pour exprimer l'énergie d'échange-corrélation. Dans cette approche, l'énergie d'échange-corrélation $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$ est calculée à partir de la densité d'énergie d'échange-corrélation $\varepsilon_{xc}[\rho(\vec{r})]$ d'un gaz homogène d'électrons de densité locale $\rho(\vec{r})$ comme suit

$$E_{xc}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}[\rho(\vec{r})] d^3(\vec{r}). \quad (2.21)$$

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

$$\varepsilon_{xc}[\rho(\vec{r})] = \varepsilon_x[\rho(\vec{r})] + \varepsilon_c[\rho(\vec{r})]. \quad (2.22)$$

L'énergie d'échange-corrélation peut être décrite simplement par la relation

$$E_{xc}[\rho(\vec{r})] = E_x[\rho(\vec{r})] + E_c[\rho(\vec{r})]. \quad (2.23)$$

La contribution provenant de l'échange électronique dans l'approximation de la densité locale est connue et provient de la fonctionnelle d'énergie d'échange formulée par Dirac [115]

$$E_x[\rho(\vec{r})] = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \int \rho(\vec{r})^{4/3} d^3r. \quad (2.24)$$

L'approximation LDA peut être formulée de manière plus générale en prenant en compte le spin de l'électron dans l'expression de la fonctionnelle ; on parle dans ce cas d'approximation de la densité de spin locale (LSDA : local spin density approximation). Dans ce cas,

$$E_{xc}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}(\rho_\alpha, \rho_\beta) d^3r, \quad (2.25)$$

où α et β symbolisent les spins des électrons.

Cette approche permet le traitement des systèmes soumis à des champs magnétiques et des systèmes où les effets relativistes deviennent importants. Des valeurs précises de l'énergie de corrélation d'un gaz d'électrons ont été calculées par Ceperley et Alder [116] en utilisant la méthode Monte Carlo quantique. Plusieurs paramétrisations ont été développées par interpolation des résultats de Ceperley et Alder pour déterminer l'énergie de corrélation $E_c[\rho(\vec{r})]$. On peut citer, comme exemple, la fonctionnelle de corrélation de Volko, Wilk et Nusair (VWN) [117].

2.1.4.4.2. Approximation du gradient généralisé (GGA)

L'approche LDA se fondait sur le modèle du gaz homogène d'électrons et supposait une densité électronique uniforme. Cependant les systèmes atomiques ou moléculaires sont le plus souvent très différents d'un gaz homogène d'électrons et de manière plus générale, on peut considérer que tous les systèmes réels sont inhomogènes. La manière la plus naturelle d'améliorer la LDA consiste donc à tenir compte de l'inhomogénéité de la densité électronique en introduisant dans l'énergie d'échange-corrélation, des termes dépendant du gradient de la densité. L'approximation du gradient généralisée (GGA : generalized gradient approximation) permet d'introduire une combinaison entre les termes locaux et les termes

dépendant du gradient de la densité électronique. La contribution de l'énergie d'échange-corrélation devient

$$E_{xc}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}[\rho(\vec{r}), \nabla \rho(\vec{r})] d^3 \vec{r}. \quad (2.26)$$

Globalement, les fonctionnelles GGA sont construites selon deux types de procédures différentes. L'une est de nature empirique et consiste en une interpolation numérique des résultats expérimentaux obtenus sur un grand nombre de molécules. On peut citer, comme exemple de fonctionnelle construite selon ce processus, la fonctionnelle d'échange notée B88 (Becke88) [118]. La deuxième procédure consiste à construire les fonctionnelles sur la base des principes de la mécanique quantique. Les fonctionnelles de corrélation de Lee, Yang et Parr (LYP) [119], de Perdew et Wang (PW91) [120] sont construites de cette manière.

L'utilisation d'une fonctionnelle de type GGA permet d'accroître de façon significative la précision des calculs en comparaison avec la description fournie par la LDA. Parmi les améliorations apportées par la GGA, on peut citer : une bonne estimation des énergies de liaison, des longueurs des liaisons atomiques et des géométries des molécules.

2.1.4.4.3. Les fonctionnelles hybrides

Les fonctionnelles hybrides visent à corriger l'erreur de *self-interaction* (interaction électron-électron) et la mauvaise représentation des phénomènes de corrélation non-locale des approximations « classiques » de la DFT (LDA et GGA), dans lesquelles elles ne sont pas prises en compte. Ces deux dernières conduisent à une délocalisation électronique trop importante, et donc à la mauvaise représentation des propriétés de certains matériaux. La construction des fonctionnelles hybrides est basée sur deux considérations. La première est que l'énergie d'échange (E_x) est plus importante que celle de corrélation (E_c). La seconde est que si la DFT conduit à une surestimation de grandeurs et la méthode HF à une sous-estimation, alors la fonctionnelle exacte d'échange doit contenir une partie de l'échange HF. Dans cet esprit, Becke a argumenté que la fonctionnelle exacte d'échange doit inclure une fraction de l'échange HF. Au départ, Becke a proposé une fonctionnelle hybride notée HH (pour half and half), dont l'échange consistait de 50% échange HF et 50% échange-corrélation DFT.

Peu de temps après avoir proposé la fonctionnelle hybride HH, Becke [121] a proposé une fonctionnelle hybride à 3 paramètres combinant la fonctionnelle de Becke (B) et celle de

Perdew et Wang (PW91). Cette fonctionnelle hybride d'échange-corrélation a pour sigle B3PW91 et est exprimée de la manière suivante

$$E_{XC}^{B3PW91} = E_X^{LSDA} + a_0 (E_X^{HF} - E_X^{LSDA}) + a_X \Delta E_X^{B88} + E_C^{PW91} + a_C \Delta E_C^{PW91}. \quad (2.27)$$

Dans cette expression, E_X^{LSDA} est l'énergie d'échange de la LSDA, E_X^{HF} l'énergie d'échange exacte de Hartree, ΔE_X^{B88} la correction de gradient pour l'échange à la LSDA proposée par Becke, E_C^{PW91} est l'énergie de corrélation de Perdew et Wang et ΔE_C^{PW91} la correction de gradient pour la corrélation de Perdew et Wang. Les valeurs des paramètres a_0 , a_X et a_C sont respectivement de 0,20, 0,72 et 0,81.

L'une des fonctionnelles hybrides les plus utilisées qui est directement dérivée de la fonctionnelle hybride B3PW91 est la fonctionnelle hybride à trois paramètres de Becke (B) combinée avec la fonctionnelle de corrélation de Lee, Yang et Parr (LYP), dont le sigle est B3LYP [121]. Cette fonctionnelle est définie par l'expression suivante

$$E_{XC}^{B3LYP} = E_X^{LDA} + c_0 (E_X^{HF} - E_X^{LDA}) + c_X \Delta E_X^{B88} + E_C^{VWN} + c_C (E_C^{LYP} - E_C^{VWN}). \quad (2.28)$$

Le paramètre c_0 permet d'utiliser tout mélange d'échange local Hartree-Fock et LDA. De plus, la correction de gradient de Becke à l'échange LDA est également incluse dans la proportion c_X . De même, la fonctionnelle de corrélation locale VWN est utilisée et peut éventuellement être corrigée par l'énergie de corrélation E_C^{LYP} dans la proportion c_C . Les valeurs des paramètres c_0 , c_X et c_C sont respectivement de 0,20, 0,72 et 0,81. Becke a utilisé la fonctionnelle de corrélation de Perdew-Wang dans son travail original plutôt que VWN et LYP. Le fait que les mêmes coefficients fonctionnent bien avec des fonctionnelles différentes reflète la justification physique sous-jacente à l'utilisation d'un tel mélange d'échange de Hartree-Fock et de DFT, évoquée pour la première fois par Becke.

Nous avons utilisé la fonctionnelle B3LYP dans cette thèse pour résoudre numériquement les équations de Kohn-Sham. La fonctionnelle B3PW91 a été utilisée pour vérifier la fiabilité des résultats des propriétés électroniques déterminées.

2.1.4.5. 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, etc. Slater proposa des fonctions similaires aux orbitales atomiques nommé orbitale de type Slater (en anglais Slater type orbital, abrégé STO). En coordonnées sphériques, leur expression analytique est

$$S(\zeta, n, l, m; r, \theta, \varphi) = NY_{lm}(\theta, \varphi) r^{n-1} e^{-\zeta r}, \quad (2.29)$$

où N est un facteur de normalisation, Y_{lm} la fonction angulaire classique, n , l et m sont les nombres quantiques et ζ l'exposant orbitalaire.

Cependant, dans ce type de fonction, l'exponentielle pose de grandes difficultés dans le calcul des intégrales lorsque plus de deux atomes sont présents. On la remplace donc généralement par une gaussienne. Les orbitales de type gaussienne (ou simplement gaussienne) ont la forme générale

$$g(\alpha, x, y, z) = Nx^a y^b z^c e^{-\alpha r^2}, \quad (2.30)$$

avec α une constante positive déterminant la largeur de la gaussienne. Dans le cas où l'exposant α est très petit, on obtient une fonction diffuse. Selon que la somme $a+b+c$ vaut 0, 1, 2, ..., la fonction obtenue est appelée gaussienne de type s, p, d, ..., par analogie avec le moment angulaire. N représente la constante de normalisation, laquelle est déterminée par la condition de normalisation

$$\int_{-\infty}^{+\infty} |g|^2 d^3r = 1.$$

(2.31)

Les équations (2.32), (2.33) et (2.34) illustrent respectivement des orbitales de type gaussienne s, p_y et d_{xy} :

$$g_s(\alpha, x, y, z) = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{3/4} e^{-\alpha r^2}, \quad (2.32)$$

$$g_y(\alpha, x, y, z) = \left(\frac{128\alpha^5}{\pi^3}\right)^{1/4} ye^{-\alpha r^2}, \quad (2.33)$$

$$g_{xy}(\alpha, x, y, z) = \left(\frac{2048\alpha^7}{\pi^3}\right)^{1/4} xye^{-\alpha r^2}. \quad (2.34)$$

Le problème avec les gaussiennes est qu'elles décroissent plus vite quand on s'éloigne du noyau et leur dérivée est nulle pour $r=0$. Pour y remédier et accroître la précision des résultats, une combinaison linéaire des orbitales de type gaussienne est effectuée pour reproduire le comportement d'une orbitale de type Slater. Par exemple, la base minimale STO-3G qui est l'option par défaut dans le programme Gaussian, correspond à une orbitale de type Slater « approximée » par 3 gaussiennes.

Des combinaisons linéaires de gaussiennes primitives comme celles-ci sont utilisées pour former des bases étendues ; ces dernières sont appelées orbitales gaussiennes contractées et ont la forme

$$\chi_\mu = \sum_p d_{\mu p} g_p, \quad (2.35)$$

où les $d_{\mu p}$ sont des constantes fixes dans un ensemble de bases donné. Les orbitales gaussiennes contractées (les fonctions de base χ_1, \dots, χ_N) sont également normalisées dans la pratique courante.

Une orbitale moléculaire individuelle est définie comme suit :

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \chi_\mu, \quad (2.36)$$

où les coefficients $c_{\mu i}$ sont connus comme les coefficients de dilatation des orbitales moléculaires. Ainsi, ces constructions entraînent l'expansion suivante pour les orbitales moléculaires :

$$\phi_i = \sum_{\mu} c_{\mu i} \chi_\mu = \sum_{\mu} c_{\mu i} \left(\sum_p d_{\mu p} g_p \right). \quad (2.37)$$

Les OA sont adaptées aux atomes de symétrie sphérique. Il n'est pas étonnant qu'elles le soient moins à des systèmes de symétrie quelconque ou sans symétrie, dès qu'on s'éloigne du

noyau. Pour comprendre les stratégies d'amélioration des bases, on peut découper l'espace en trois zones (figure 2.1)

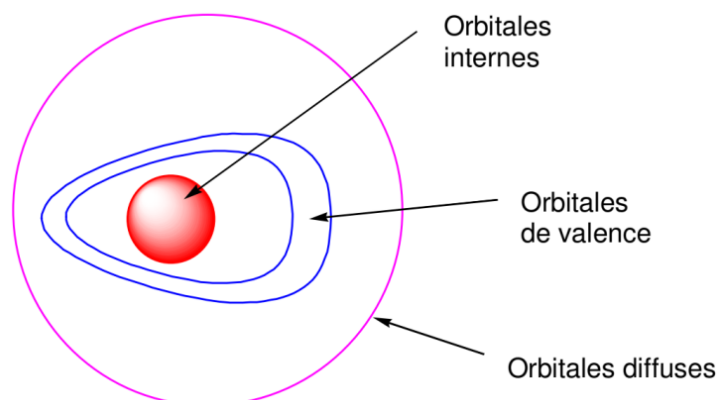


Figure 2.1 : Les zones à traiter dans la conception d'une base [122].

➤ *Les orbitales internes*

Les électrons y sont proches d'un seul noyau : le potentiel nucléaire est pratiquement à symétrie sphérique. Les orbitales atomiques sont donc bien adaptées, mais l'énergie étant très sensible à la position de l'électron au proche voisinage du noyau, il sera préférable de prendre un nombre élevé de gaussiennes.

➤ *La zone de valence*

C'est la région « délicate » de la molécule, où la densité électronique est délocalisée entre plusieurs atomes, loin de la symétrie sphérique. Pour mieux la décrire, on pourra donc ajouter des orbitales (fonctions) de polarisation. En effet, il faut donner à la densité électronique un maximum de plasticité. Ceci se fait en ajoutant à la couche de valence des fonctions supérieures : par exemple orbitales p , d pour l'atome d'hydrogène et d , f , g pour les atomes de la deuxième période. En effet, au voisinage d'un atome d'hydrogène ne possédant qu'une orbitale $1s$, aucune direction de l'espace ne peut être privilégiée. Avec les orbitales p , on peut particulariser une direction, et avec un mélange sp , une direction et un sens, et ainsi de suite avec les hybrides sd , spd , etc.

➤ *La zone diffuse*

Au-delà de la couche de valence, loin des noyaux, l'écart à la symétrie sphérique s'estompe à nouveau. On peut ajouter des orbitales diffuses, c'est-à-dire d'exposant α faible, qui diminuent lentement quand on s'éloigne du système. Ces OA ne sont pas indispensables

dans les systèmes usuels, mais le deviennent quand on s'intéresse à des interactions à longue distance (complexes de Van der Waals), ou quand on a un anion. Dans ce cas l'électron supplémentaire tend à s'éloigner sensiblement du noyau et il faut fournir les fonctions permettant d'optimiser cette situation. La polarisation est moins importante pour les orbitales diffuses, et un ensemble s et p est en général suffisant.

La nomenclature des bases 6-31G(d) et 6-31+G(d) utilisées dans les travaux de recherche de cette thèse est la suivante :

6 : correspond à 6 gaussiennes pour la couche interne ;

3 : correspond à 3 gaussiennes pour la première couche de valence ;

1 : correspond à 1 gaussienne pour la deuxième couche de valence ;

d ou ***** : correspond à l'ajout des orbitales de polarisation de type d sur les atomes de la deuxième période ;

+ : correspond à l'ajout des orbitales diffuses sur les atomes de la deuxième période.

2.1.4.6. 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 moléculaires 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. L'énergie de réaction corrigée peut être calculée comme la différence entre les énergies corrigées des produits et des réactifs comme suit :

$$E_r^{\text{corrigé}} = E_{\text{tot, produits}}^{\text{corrigé}} - E_{\text{tot, réactifs}}^{\text{corrigé}} \quad (2.38)$$

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 (2.39) :

$$\left| \delta_r^{BSSE} \right| \approx \left| \delta_{produits}^{BSSE} - \delta_{réactifs}^{BSSE} \right|, \quad (2.39)$$

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) [123], 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 (counterpoise method) de Boys et Bernardi [124] implémentée dans le programme Gaussian avec la fonctionnelle B3LYP et l'ensemble de bases 6-31G(d).

2.1.4.7. Le cycle auto-cohérent

Afin de définir le plus précisément possible l'énergie d'échange-corrélation E_{xc} , un calcul de type itératif appelé cycle auto-cohérent est utilisé (voir figure 2.2). Il permet de résoudre les équations mono-électroniques du modèle de Kohn-Sham. Ce cycle se présente comme suit : tout d'abord, une densité électronique initiale, celle de la structure dont l'énergie totale est à déterminer, est considérée. L'énergie potentielle correspondante est générée. Cette énergie potentielle 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 via cette nouvelle fonction d'onde, puis remplace la densité électronique initiale jusqu'à l'obtention d'une densité auto-cohérente 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. 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.

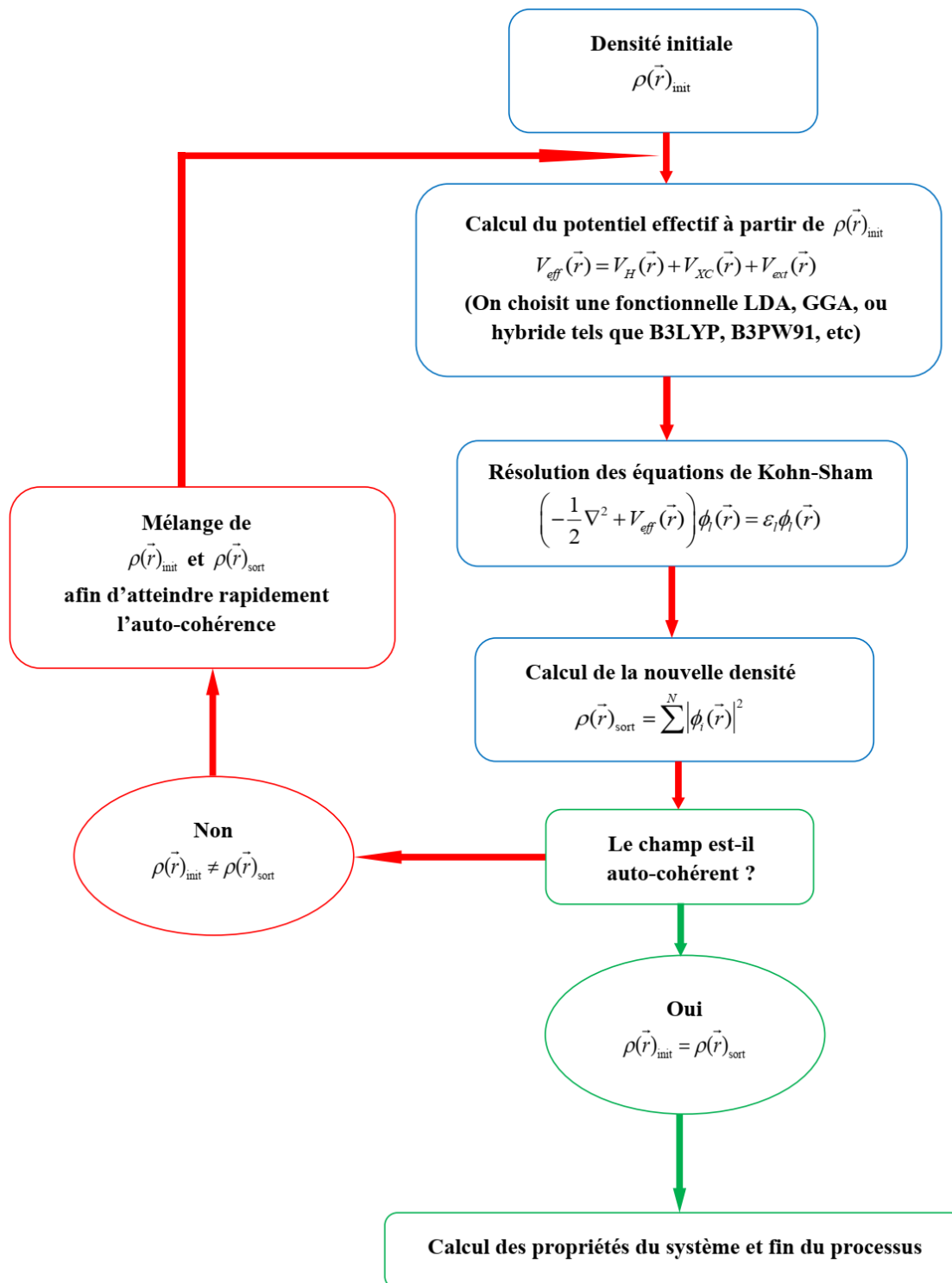


Figure 2.2 : Schéma général de la procédure auto-cohérente du calcul de la densité électronique de l'état fondamental.

2.1.5. 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 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.

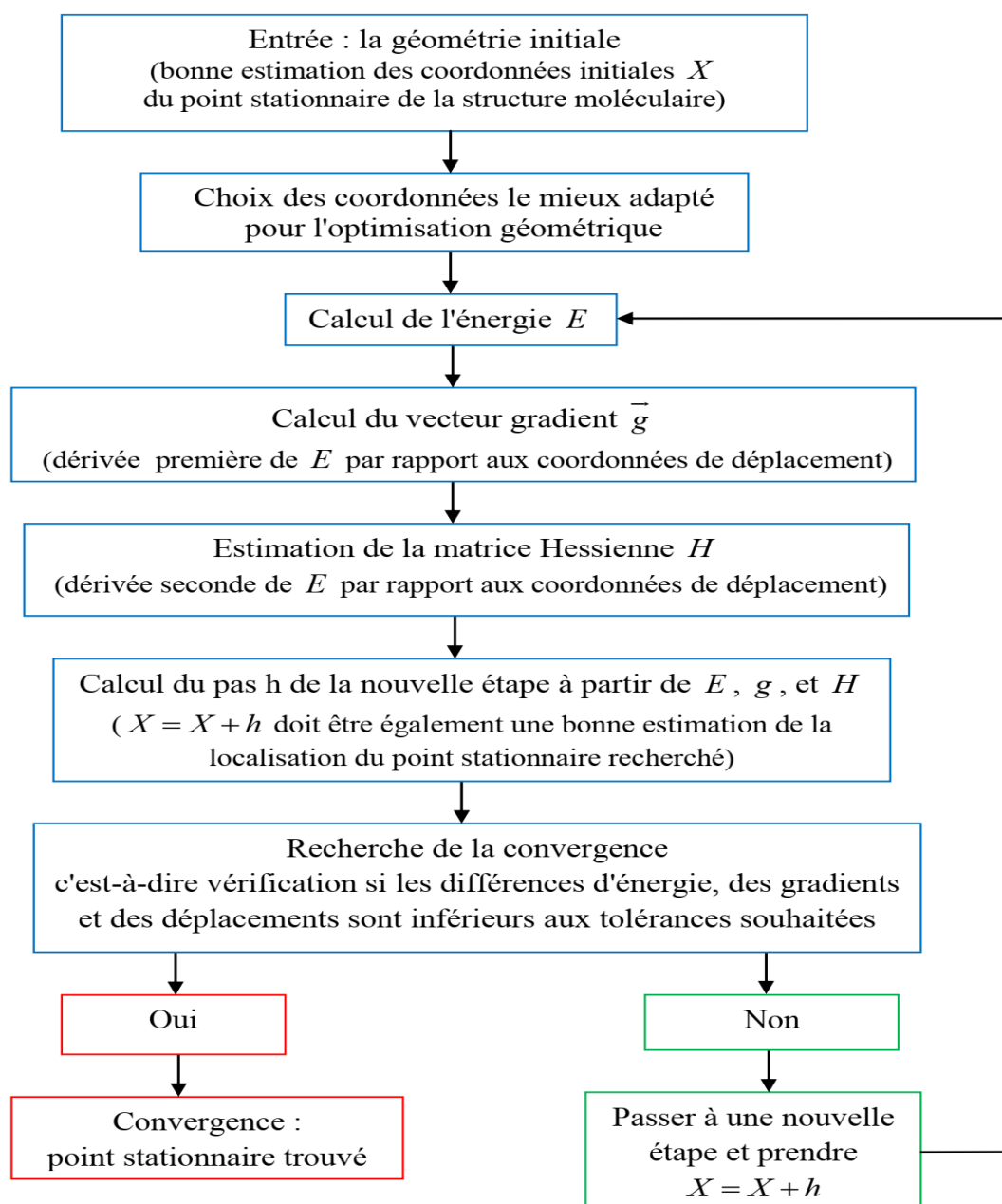


Figure 2.3 : Schéma d'optimisation géométrique par le programme Gaussian.

Les méthodes de calcul ab-initio et DFT offrent ce grand avantage qu'une molécule peut être traitée sans utiliser de paramètres dérivés empiriquement. Elles fournissent donc une bonne précision. Cependant, le coût en temps d'un calcul ab-initio ou DFT varie en n^4 où n est le nombre de fonctions de base (orbitales) ; ces méthodes sont donc plus adaptées aux molécules de petites dimensions. Le temps de calcul en mécanique moléculaire est fonction de m^2 où m est le nombre d'atomes. Il convient donc de faire usage de la mécanique moléculaire pour l'étude des systèmes macromoléculaires pour réduire le temps des modélisations moléculaires.

2.2. Modélisation par la mécanique moléculaire

Les calculs de mécanique moléculaire permettent de rechercher l'état de plus basse énergie par minimisation de l'énergie potentielle totale du système en ajustant les variables. Son outil de base est le champ de force : c'est un modèle mathématique représentant aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle du système avec la géométrie moléculaire.

2.2.1. Le champ de force

On considère une molécule (en général dans le vide) comme un ensemble d'atomes sur lesquels s'exercent des forces élastiques et harmoniques ; on ne s'intéresse qu'aux noyaux, les électrons sont ignorés. Chacune de ces forces est décrite par une fonction d'énergie potentielle. La combinaison de toutes ces fonctions est exprimée sous la forme d'un champ de force moléculaire E (énergie totale ou énergie potentielle de la molécule). Chaque champ de force permet d'évaluer l'énergie potentielle du système en utilisant différents paramètres issus de l'expérience et/ou de calculs quantiques (Hartree-Fock, DFT).

L'énergie totale comprend des termes d'interaction entre atomes liés :

- ✓ Energie d'élongation ou d'étirement des liaisons E_s ,
- ✓ Energie de distorsion des angles de valence E_b ,
- ✓ Energie de torsion E_t , fonction des angles dièdres,
- ✓ Energie de déformation des angles dièdres impropres E_ζ .

L'énergie totale comporte également des termes d'interaction entre atomes non liés (séparés par plus de trois liaisons) :

- ✓ Energie d'interaction électrostatique E_q ,
- ✓ Energie de Van der Walls E_v .

L'énergie totale est donc donnée par l'expression suivante :

$$E = E_{liés} + E_{nonliés} , \quad (2.40)$$

avec

$$E_{liés} = E_s + E_b + E_t + E_\zeta , \quad (2.41)$$

$$E_{nonliés} = E_q + E_v . \quad (2.42)$$

2.2.1.1. Energies d'élongation des liaisons et de distorsion des angles de valence

La déformation du squelette moléculaire est décrite à l'aide de l'élongation des liaisons et la distorsion des angles de valence. Ces déformations sont en général faibles, de l'ordre de 0,05 Å pour les longueurs des liaisons et de quelques degrés pour les angles de valence. Les fonctions d'énergie potentielle utilisées pour décrire ces déformations sont des fonctions harmoniques

$$E_s = \frac{1}{2} \sum_{liaisons} K_r (r - r_0)^2 , \quad (2.43)$$

$$E_b = \frac{1}{2} \sum_{angles_valences} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 , \quad (2.44)$$

où r_0 et θ_0 représentent respectivement les valeurs standards des longueurs de liaison et des angles de valence. Les constantes K_r et K_θ sont les constantes de force dérivées de l'analyse vibrationnelle de molécules modèles. Elles sont respectivement de l'ordre de 400 $\text{kJ.mol}^{-1}.\text{Å}^{-2}$ et 40 $\text{kJ.mol}^{-1}.\text{deg}^{-2}$.

2.2.1.2. Energie de torsion

L'énergie de torsion (angle dièdre ϕ) associée à la rotation autour d'une liaison BC définie par quatre atomes consécutif ABCD est exprimée sous la forme d'une fonction périodique développée en série de Fourier tronquée,

$$E_t = \frac{1}{2} \sum_{\text{angles_dièdres}} K_\phi [1 + \cos(n\phi - \delta)]. \quad (2.45)$$

La constante de torsion K_ϕ (barrière de torsion) est de l'ordre de 40 à 70 kJ.mol⁻¹. La périodicité de la rotation est égale à $n = 2$ (sp^2) ou à $n = 3$ (sp^3) et δ est l'angle de phase.

2.2.1.3. Energie de déformation des angles dièdres impropres

Le potentiel d'interaction lié aux angles dièdres impropres exprime la déformation d'un groupe d'atomes par rapport à une conformation donnée. Un angle impropre est défini par trois atomes X, Y, Z liés à un même quatrième atome A. Cet atome est soit un atome de type sp^2 , soit un atome de type sp^3 . Dans le cas d'un atome A de type sp^2 les quatre atomes sont maintenus dans une conformation plane ($\zeta_0 = 0^\circ$). Pour un atome A de type sp^3 , les quatre atomes sont maintenus dans une configuration tétraédrique ($\zeta_0 = 35,26^\circ$). Cette déformation décrit donc les sorties de plans de certains atomes, non descriptibles par des angles dièdres. Le potentiel est exprimé sous une forme harmonique

$$E_\zeta = \frac{1}{2} \sum_{\text{angles_impropres}} K_\zeta (\zeta - \zeta_0)^2, \quad (2.46)$$

où K_ζ est la constante de déformation d'angle impropre, ζ est l'angle impropre et ζ_0 est la valeur d'équilibre d'angle impropre.

2.2.1.4. Energie électrostatique

Dans l'approximation du monopôle, la molécule est décrite par des charges ponctuelles q_i centrées sur les atomes. L'énergie électrostatique est représentée par la loi de Coulomb :

$$E_q = \sum_{\text{atomes_non_liés}} \frac{1}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}, \quad (2.47)$$

avec ϵ_0 la permittivité du vide, ϵ_r la constante diélectrique et r_{ij} la distance entre les atomes non liés i et j .

2.2.1.5. Energie d'interaction de Van der Waals

Entre deux atomes i et j , les interactions entre dipôles fluctuants sont à l'origine d'une énergie attractive qui varie en $-\frac{1}{r_{ij}^6}$. Cette énergie est encore appelée énergie de dispersion de London dans la mesure où son expression fait intervenir l'indice de réfraction du milieu. A ce terme attractif, on associe un terme répulsif en $+\frac{1}{r_{ij}^{12}}$ traduisant le recouvrement des nuages électroniques à courtes distances. L'ensemble représente l'énergie de Van der Waals (fonction de Lennard-Jones ou potentiel 6-12) :

$$E_v = \frac{1}{2} \sum_{\text{atomes_non_liés}} \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6}, \quad (2.48)$$

où A_{ij} et B_{ij} sont les constantes de Van der Waals.

2.2.2. Paramétrisation et types de champ de force

Les fonctions d'énergie décrites précédemment contiennent de nombreux paramètres (K_r, K_θ , etc) qui sont ajustés généralement à partir de données expérimentales déduites de l'analyse de composés modèles (spectroscopie vibrationnelle, cristallographie, thermodynamique,...) ou dans quelques cas déduites de calculs de mécanique quantique. Ces paramètres sont optimisés de façon à ce que les propriétés calculées (géométrie, énergie,...) se rapprochent le plus possible des propriétés expérimentales.

Les banques de données des différents champs de force sont généralement très limitées. Il est difficile de définir un champ de force universel qui conviendrait aussi bien pour l'étude des petites molécules que pour celle des grosses. Plusieurs types de champ de force ont donc été développés et sont plus ou moins adaptés aux différents problèmes étudiés. On peut citer :

UFF (united force field) : c'est un champ de force adapté aux molécules organo-métalliques ; il est implémenté dans le programme Gaussian.

AMBER (Assisted Method Building and Refinement) : Il est spécialisé pour les macromolécules adaptées à la dynamique moléculaire ; il est également implémenté dans le programme Gaussian.

2.2.3. Minimisation de l'énergie totale

La mécanique moléculaire a pour but de trouver le minimum de la fonction énergie $E(x)$ décrite ci-dessus (x : vecteur des coordonnées du système). Pour avoir un minimum global de l'énergie, il serait nécessaire de parcourir tout l'espace des variables indépendantes ; cela est cependant impossible vu leur nombre.

Les méthodes de minimisation utilisées en simulation atomistique sont dites "de gradients", car la recherche du minimum en un point est faite dans la direction opposée au gradient ($-\frac{dE(x)}{dx}$) de la fonction énergie par rapport aux coordonnées, donc dans le sens de la plus grande pente.

2.2.3.1. La méthode de la plus grande pente

Dans cette méthode, on part de x_0 (vecteur des variables de la structure initiale), on calcule le vecteur gradient $g_i = \frac{dE(x_i)}{dx}$ au point x_i ; on effectue la recherche linéaire du scalaire t rendant E minimum dans la direction $-g_i$ ("recherche linéaire"), soit : $x_{i+1} = x_i - t_i g_i$ et on réitère en recalculant le gradient en ce point. On remarque que la nouvelle direction de descente est perpendiculaire à la précédente. On peut arrêter les itérations arbitrairement dès que l'on atteint une valeur du gradient suffisamment petite ("vallée" de la fonction énergie).

2.2.3.2. La méthode du gradient conjugué

Cette méthode, fondée sur le même principe que la précédente (direction opposée au gradient d'énergie), prend également en compte les étapes précédentes, afin de déterminer plus finement la direction et le pas. Pour une surface d'énergie quadratique, fonction de $3N$ variables, cette méthode converge en $3N$ pas. Elle conserve une bonne efficacité, mais est plus coûteuse en temps de calcul. Le pas est ajusté à chaque cycle pour obtenir la meilleure diminution d'énergie.

L'intérêt de cette méthode est d'éviter un comportement oscillatoire autour du minimum et d'accélérer la convergence. Elle se révèle cependant moins efficace ou même inutilisable (pas de convergence) pour des structures qui présentent beaucoup de mauvais contacts, telles que les structures moyennées sur la trajectoire d'une dynamique moléculaire.

2.2.3.3. La méthode de Newton-Raphson

La méthode de Newton-Raphson permet de trouver le minimum d'une fonction en l'approchant par son développement de Taylor au deuxième ordre (approximation quadratique). On évalue alors non seulement le gradient, mais aussi la dérivée seconde (ou Hessian) de la fonction énergie $H(x) = \frac{d^2 E(x)}{dx^2}$ par rapport aux coordonnées.

Cette méthode est plus rapide que celle du gradient mais le calcul du Hessian demande une capacité de stockage de $\frac{N(N-1)}{2}$ termes et le temps nécessaire à la résolution du système d'équation varie en N^3 où N est le nombre de variables à minimiser. De plus, la méthode peut ne pas converger si le point de départ est mauvais.

2.3. Modélisation par les méthodes hybrides

Les méthodes de mécanique quantique (MQ) et de mécanique moléculaire (MM) ont leurs points forts et leurs points faibles. Tandis que les méthodes MM sont significativement plus rapide que les méthodes MQ, les méthodes MM sont incapables de calculer certaines propriétés tels que les propriétés thermodynamiques et électroniques. Par conséquent, les méthodes combinant la précision des calculs des méthodes MQ et la rapidité des calculs des méthodes MM ont été développées. Ces méthodes sont appelées méthodes hybrides MQ/MM. Les méthodes hybrides essaient de tirer avantage des deux méthodes : le pouvoir de la MQ à modéliser des réactions ou d'autres processus de transfert d'électrons, et l'applicabilité de la MM aux grands systèmes moléculaires. Le système modélisé est alors divisé en deux parties : la partie MQ constituée du système actif et la partie MM environnant le système actif. La propriété fondamentale calculée par toutes les approches de simulation atomistique est l'énergie potentielle. Dans le cas des méthodes MQ/MM, cette énergie est calculée selon le principe de base donné dans l'équation suivante :

$$E_{tot} = E_{MQ} + E_{MM} + E_{inter(MQ/MM)}. \quad (2.49)$$

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

Plusieurs algorithmes MQ/MM ont été développés et implémentés dans divers logiciels de modélisation moléculaire. L'algorithme MQ/MM implémenté dans le programme Gaussian est basé sur l'approche ONIOM.

2.3.1. L'approche ONIOM

La méthode ONIOM (« our own N-layered integrated molecular orbital and molecular mechanics ») est une façon de mimer un niveau de calcul élevé sur un grand système. Développée principalement par Morokuma et al. [125], cette méthode consiste à découper le système macromoléculaire en N couches différentes (analogie à la peau d'oignon) ; chacune des couches est traitée à un niveau de calcul différent. La méthode ONIOM offre donc la possibilité d'étudier aisément des systèmes de très grande taille à un niveau de calcul élevé et avec un temps de calcul réduit.

L'idée dominante est de traiter la partie active appelée système « modèle » avec le niveau de théorie le plus élevé, le reste du système étant traité avec un niveau inférieur, tout ceci dans le but de réduire les temps de calcul. Cette méthode permet donc de décrire de façon précise la partie du système qui présente un intérêt particulier pour l'étude, appelée couche interne ou encore système modèle, et de décrire de façon moins précise le reste du système, appelé couche externe ou environnement. L'addition de la couche interne et de la couche externe constitue le système entier, appelé système réel. La décomposition d'un système en ces deux couches est illustrée sur la figure 2.4.

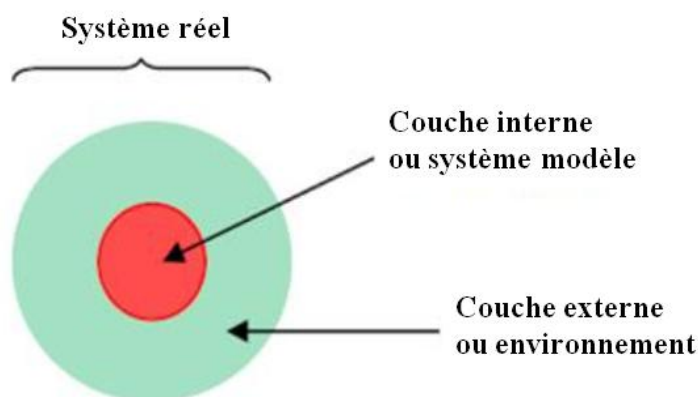


Figure 2.4 : Décomposition d'un système en deux couches [126].

La méthode ONIOM permet d'obtenir l'énergie du système réel à un niveau de calcul élevé, appelé haut niveau ($E(\text{haut}, \text{réel})$), à partir de l'énergie du système réel obtenue à un

niveau de calcul moins élevé, appelé bas niveau ($E(\text{bas}, \text{réel})$), et de l'énergie du système modèle calculée à haut niveau ($E(\text{haut}, \text{modèle})$) et à bas niveau ($E(\text{bas}, \text{modèle})$). Le principe du calcul est schématisé sur la figure 2.5.

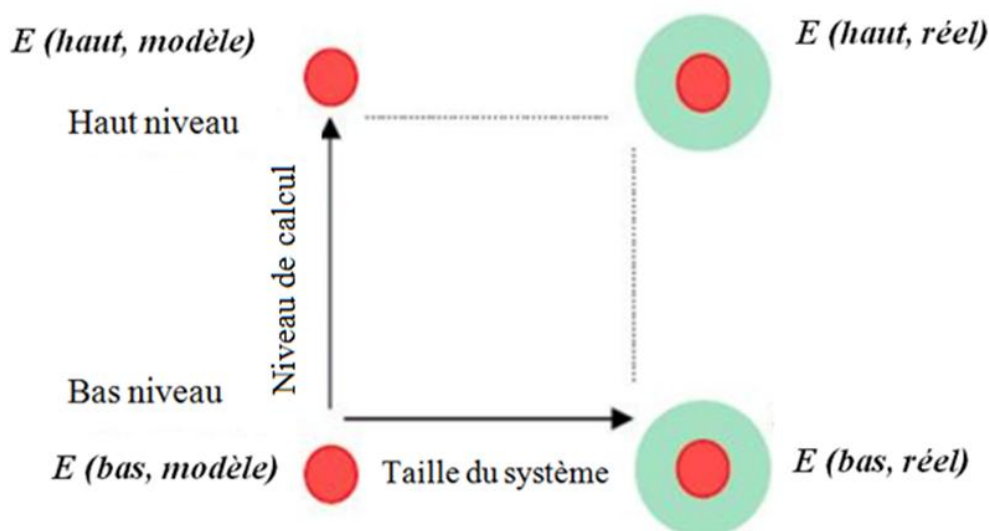


Figure 2.5 : Principe du calcul de l'énergie par la méthode ONIOM2 [126].

D'après le schéma de la figure 2.5, l'énergie du système réel peut donc être calculée au haut niveau selon la formule suivante :

$$E(\text{haut}, \text{réel}) = E(\text{bas}, \text{réel}) + E(\text{haut}, \text{modèle}) - E(\text{bas}, \text{modèle}), \quad (2.50)$$

où $E(\text{haut}, \text{réel})$ correspond à l'énergie extrapolé (E_{ONIOM}) calculé par le programme Gaussian. Dans cette méthode, les deux calculs sur le système modèle permettent donc d'obtenir un facteur correctif sur le calcul du système réel effectué à bas niveau. Les deux niveaux de calcul peuvent être très différents, comme par exemple le couple DFT/MM.

Dans cette thèse, la méthode utilisée pour traiter le haut niveau est la méthode DFT, avec la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31+G(d). La méthode utilisée pour traiter le bas niveau est la mécanique moléculaire, avec le champ de force UFF. La méthode ONIOM (B3LYP/6-31+G(d):UFF) est utilisée pour prédire l'encapsulation de la molécule 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracile dans les nanotubes fermés SWCNT(12,0), SWCNT(14,0) et SWCNT(16,0).

Les variations d'enthalpie (ΔH_T) et de l'énergie libre de Gibbs (ΔG_T) de la réaction d'encapsulation de cette molécule dans les nanotubes de carbones sont calculées

approximativement en utilisant la même approche que Wang et al. [127,128] ont utilisé pour calculer l'énergie de confinement

$$E_{conf} = E_{ONIOM(MQ:MM)}^{molécule encapsulée @ nanotube} - E_{MQ}^{molécule encapsulée} - E_{MM}^{nanotube}. \quad (2.51)$$

Ainsi, les variations d'enthalpie (ΔH_T) et de l'énergie libre de Gibbs (ΔG_T) sont calculées par les relations

$$\Delta H_T = H_{ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):UFF)}^{principe actif @ SWCNT} - H_{B3LYP/6-31+G(d)}^{principe actif} - H_{UFF}^{SWCNT}, \quad (2.52)$$

$$\Delta G_T = G_{ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):UFF)}^{principe actif @ SWCNT} - G_{B3LYP/6-31+G(d)}^{principe actif} - G_{UFF}^{SWCNT}. \quad (2.53)$$

La variation d'entropie est dérivée des variations d'enthalpie (ΔH_T) et de l'énergie libre de Gibbs (ΔG_T) comme suit :

$$\Delta S_T = \frac{\Delta H_T - \Delta G_T}{T}. \quad (2.54)$$

2.4. Méthodes de solvation

La solvation est définie par l'union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC) [129] comme : toute interaction stabilisante d'un soluté et d'un solvant [...]. De telles interactions mettent en jeu généralement des forces électrostatiques et de Van der Waals, ainsi que des effets plus spécifiques chimiquement, tels que la formation de liaisons hydrogènes. Une solution est un mélange homogène dans lequel une entité chimique est présente en grande quantité (le solvant), et où une ou plusieurs autres entités chimiques (les solutés) sont présentes en plus faible quantité.

2.4.1. Les modèles de champ de réaction de solvation

Toutes les méthodes de champ de réaction auto-cohérent (en anglais self-consistent reaction field, abrégé SCRf) modélisent le solvant comme un continuum de constante diélectrique uniforme ϵ : c'est le champ de réaction. Le soluté est placé dans une cavité dans le solvant. Les approches SCRf [130] diffèrent par la manière dont elles définissent la cavité et le champ de réaction. Plusieurs approches SCRf sont illustrées ci-dessous.

- Le modèle SCRf le plus simple est le modèle de champ de réaction d'Onsager (figure 2.6 a). Dans cette méthode, le soluté occupe une cavité sphérique fixe de rayon a_0 dans le

champ de réaction. Un dipôle dans la molécule induira un dipôle dans le milieu, et le champ électrique appliqué par le dipôle du solvant interagira à son tour avec le dipôle moléculaire, conduisant à une stabilisation nette. Cependant, les systèmes ayant un moment dipolaire égal à 0 ne présenteront pas d'effets de solvant pour le modèle SCRF d'Onsager ; par conséquent, les calculs effectués sur le modèle d'Onsager donneront les mêmes résultats que pour la phase gazeuse. C'est une limite inhérente à l'approche d'Onsager.

- Le modèle de continuum polarisé (en anglais polarized continuum model, abrégé PCM) de Tomasi et al. [131] définit la cavité comme l'union d'une série de sphères atomiques imbriquées (figure 2.6 b). L'effet de la polarisation du continuum de solvant est représenté numériquement : il est calculé par intégration numérique plutôt que par une approximation de forme analytique utilisée dans le modèle d'Onsager. Les deux modèles SCRF basés sur la surface d'isodensité utilisent également une représentation numérique du champ de réaction.
- Le modèle de continuum polarisé d'isodensité (en anglais isodensity polarized continuum model, abrégé IPCM) [132] définit la cavité comme une surface d'isodensité de la molécule (figure 2.6 c). Une surface d'isodensité est une forme très naturelle et intuitive de la cavité, car elle correspond le plus possible à la forme réactive de la molécule. L'isodensité est déterminée par un processus itératif dans lequel un cycle SCF (self-consistent field) est exécuté. La fonction d'onde résultante est ensuite utilisée pour calculer une nouvelle surface d'isodensité, et le cycle est répété jusqu'à ce que la forme de la cavité ne change plus à la fin de la procédure SCF. Cependant, une cavité définie comme une isosurface et la densité électronique sont nécessairement couplées.
- Le modèle auto-cohérent de continuum polarisé d'isodensité (en anglais self-consistent isodensity polarized continuum model, abrégé SCIPCM) a été conçu pour prendre pleinement en compte cet effet (figure 2.6 d). Cela inclut l'effet de la solvation dans la solution du problème SCF. Cette procédure calcule la densité électronique qui minimise l'énergie, y compris l'énergie de solvation qui dépend elle-même de la cavité et de la densité électronique. En d'autres termes, les effets de la solvation sont incorporés dans le calcul SCF itératif. Le modèle SCIPCM prend ainsi en compte le couplage complet entre la cavité et la densité électronique et inclut les termes de couplage négligés par le modèle IPCM.

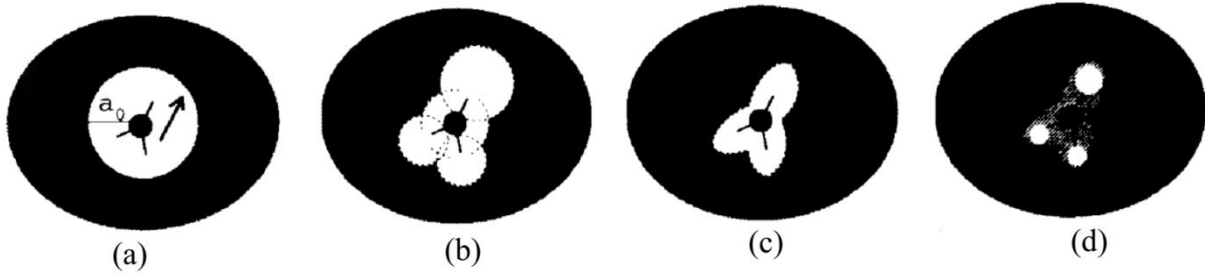


Figure 2.6 : (a) Modèle d’Onsager (dipôle et sphère) ; (b) modèle PCM de Tomasi ; (c) modèle d’isodensité ; (d) modèle auto-cohérent d’isodensité [133].

2.4.2. L’énergie libre de Gibbs de solvation

Conceptuellement, on peut décomposer l’énergie libre de Gibbs de solvation en une somme de trois termes :

$$\Delta G_{solv} = \Delta G_{elec} + \Delta G_{vdW} + \Delta G_{cav}, \quad (2.55)$$

où ΔG_{elec} est la contribution électrostatique qui provient du travail nécessaire pour créer la distribution de charge du soluté dans la solution et pour polariser cette distribution de charge sous l’influence du solvant ; ΔG_{vdW} est la contribution due aux forces de Van der Waals (dispersion et répulsion) ; ΔG_{cav} correspond au coût nécessaire à la création de la cavité contenant le soluté. Ce dernier terme contient le coût entropique de réorganisation des molécules de solvant et la résistance à la pression du solvant pour former la cavité. Ces deux derniers termes sont généralement réunis en une contribution non polaire

$$\Delta G_{solv,np} = \Delta G_{vdW} + \Delta G_{cav}. \quad (2.56)$$

Cette contribution à l’énergie libre de Gibbs de solvation peut principalement être estimée par un terme de tension de surface [134]

$$\Delta G_{solv,np} \approx \gamma_v A, \quad (2.57)$$

où A est la surface accessible au solvant et γ_v la tension de surface liquide-gaz du solvant. Cette expression est quasi-exacte pour un soluté de sphères dures de grandes tailles. En pratique, pour des solutés plus complexes, les paramètres sont ajustés pour reproduire les énergies de solvation expérimentales. La partie électrostatique peut être évaluée à partir de nombreux modèles de solvants implicites, qui diffèrent essentiellement par l’échelle de

description du solvant. La contribution électrostatique ΔG_{elec} à l'énergie libre de Gibbs de solvation totale est déterminée à partir d'un calcul du champ de réaction [135]. Le champ de réaction peut être défini par la solution de l'équation de Poisson non-homogène. Dans la théorie électrostatique des milieux diélectriques, le milieu est associé à une permittivité diélectrique ε , laquelle est une constante scalaire pour des milieux homogènes isotropes et une fonction scalaire de la position pour des milieux non-homogènes isotropes. Dans la méthode de Poisson de détermination du champ de réaction (Φ), on suppose que le soluté est fixe et qu'il est défini comme un milieu de faible permittivité diélectrique ε'' (variant typiquement de 1 à 8). Il forme une cavité dans un continuum diélectrique polarisable caractérisé par une permittivité diélectrique élevée ε' (78,4 pour l'eau). Les charges du soluté sont traitées explicitement. Le problème se ramène à un problème d'électrostatique courant qui peut être formulé grâce à une équation de Poisson

$$\nabla \cdot \bar{D}(r) = \frac{\sigma(r)}{\varepsilon_0}, \quad (2.58)$$

où σ est la densité de charge, ε_0 la permittivité du vide et \bar{D} le déplacement électrique défini comme

$$\bar{D}(r) = -\varepsilon(r) \nabla \Phi(r), \quad (2.59)$$

où $\varepsilon(r)$ est la permittivité diélectrique et Φ le potentiel électrostatique (champ de réaction) dû au continuum diélectrique polarisé. La détermination de Φ , peut ainsi permettre de calculer la contribution électrostatique de l'énergie libre de Gibbs de solvation du soluté comme suit :

$$\Delta G_{elec} = \frac{1}{2} \iiint_{\Omega} \sigma(r) (\Phi(r) - \Phi_0(r)) dr, \quad (2.60)$$

avec $\Phi_0(r)$ le potentiel électrostatique créé par le soluté dans le vide.

Si le système à modéliser est un soluté entouré d'un solvant contenant des ions en solution (N_I types d'ions), la densité de charge totale peut s'écrire

$$\sigma(r) = \sigma^{IA}(r) + \sigma''(r), \quad (2.61)$$

où $\sigma^u(r)$ désigne la densité de charge du soluté et $\sigma^{IA}(r)$ celle de l'atmosphère ionique. Il est possible de faire l'hypothèse d'une distribution de Boltzmann pour les ions en solution à l'équilibre sous l'effet du champ électrique,

$$\sigma^{IA}(r) = \sum_{i=1}^{N_I} z_i e n_i^0 \exp\left(\frac{z_i e \Phi(r)}{k_B T}\right), \quad (2.62)$$

où n_i^0 est la densité ionique de l'ion i en l'absence d'interaction et z_i la valence de l'ion i . L'équation (2.58) se réécrit alors

$$\bar{\nabla} \cdot [-\varepsilon(r) \bar{\nabla} \Phi(r)] = \sum_{i=1}^{N_I} \frac{z_i e}{\varepsilon_0} n_i^0 \exp\left(\frac{z_i e \Phi(r)}{k_B T}\right) + \frac{\sigma^u(r)}{\varepsilon_0}. \quad (2.63)$$

C'est l'équation de Poisson-Boltzmann. Cette équation est exacte et constitue la référence pour les modèles de solvant implicite. Malheureusement, il n'est pas possible de résoudre analytiquement cette équation dans le cas des systèmes d'intérêt pour lesquels la densité de charge a une forme non-triviale. Il existe néanmoins de nombreux développements permettant de résoudre cette équation de manière numérique [136].

La solvation des systèmes moléculaires étudiés est exécutée en utilisant l'algorithme du modèle de solvation basé sur la densité électronique du soluté (SMD) [137], lequel est implémenté dans Gaussian. Le modèle de continuum polarisé utilisant le formalisme des équations intégrales (IEFPCM) [131] est appliqué pour tenir compte des effets de solvation. Le solvant utilisé dans nos travaux de thèse est l'eau (constante diélectrique $\varepsilon = 78,4$). L'énergie libre de Gibbs de solvation est calculée en prenant la différence entre l'énergie électronique totale dans l'eau après corrections du modèle de continuum polarisé (PCM) et l'énergie électronique totale en phase gazeuse.

2.5. Méthodologie de détermination des propriétés thermodynamiques

Les équations utilisées pour calculer les propriétés thermodynamiques avec le programme Gaussian sont équivalentes à celles rapportées dans la littérature [138]. Le point de départ est la détermination des contributions de la fonction de partition totale $q(V, T)$ du système moléculaire. La fonction de partition totale peut être utilisée pour déterminer l'entropie en utilisant la relation:

$$S = Nk_B + Nk_B \ln \left(\frac{q(V, T)}{N} \right) + Nk_B T \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V, \quad (2.64)$$

où N est le nombre de molécules et k_B est la constante de Boltzmann.

Dans le programme Gaussian, les valeurs molaires sont données. Le membre de droite de l'équation (2.64) est divisé par $n = N/N_A$ où N_A est le nombre d'Avogadro. En remplaçant $N_A k_B$ par R (constante des gaz parfaits) et en considérant $N = 1$, on obtient

$$S = R \left(\ln(q_t q_e q_r q_v e) + T \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V \right). \quad (2.65)$$

L'énergie thermique interne E peut être également obtenue de la fonction de partition comme suit :

$$E = RT^2 \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V. \quad (2.66)$$

Ces deux équations sont utilisées pour calculer les différentes contributions translationnelles, électroniques, rotationnelles et vibrationnelles de certaines propriétés thermodynamiques.

2.5.1. Contributions translationnelles

La fonction de partition translationnelle est donnée par

$$q_t = \left(\frac{2\pi m k_B T}{h^2} \right)^{3/2} V. \quad (2.67)$$

Pour un gaz idéal $PV = nRT = \left(\frac{N}{N_A} \right) N_A k_B T$ et $V = \frac{k_B T}{P}$. Ainsi, la contribution translationnelle qui est implémentée dans le programme Gaussian correspond à

$$q_t = \left(\frac{2\pi m k_B T}{h^2} \right)^{3/2} \frac{k_B T}{P}. \quad (2.68)$$

L'entropie translationnelle calculée à partir de la fonction de partition translationnelle est

$$S_t = R \left(\ln q_t + \frac{5}{2} \right). \quad (2.69)$$

La contribution translationnelle à l'énergie thermique interne est

$$E_t = \frac{3}{2} RT. \quad (2.70)$$

2.5.2. Contributions électroniques

La fonction de partition électronique usuelle est donnée par

$$q_e = \omega_0 e^{-\mathcal{E}_0/k_B T} + \omega_1 e^{-\mathcal{E}_1/k_B T} + \omega_2 e^{-\mathcal{E}_2/k_B T} + \dots \quad (2.71)$$

où \mathcal{E}_n est l'énergie du n^{ième} niveau d'énergie et ω_n sa dégénérescence.

Gaussian suppose que la première énergie d'excitation électronique est beaucoup plus grande que $k_B T$. Par conséquent, le premier état excité et les états excités supérieurs sont supposés inaccessibles à toute température. De plus, l'énergie de l'état fondamental est considérée égale à zéro. Ces hypothèses simplifient la fonction de partition électronique, laquelle est réduite à l'expression

$$q_e = \omega_0, \quad (2.72)$$

qui est simplement la multiplicité de spin électronique de la molécule.

L'entropie due au mouvement électronique est

$$S_e = R(\ln q_e). \quad (2.73)$$

Comme il n'y a pas de terme dépendant de la température dans la fonction de partition électronique, l'énergie thermique interne due au mouvement électronique est nulle.

2.5.3. Contributions rotationnelles

Dans le cas général d'une molécule poly-atomique non-linéaire, la fonction de partition due au mouvement de rotation est la suivante :

$$q_r = \frac{\pi^{1/2}}{\sigma_r} \left(\frac{T^{3/2}}{(\Theta_{r,x} \Theta_{r,y} \Theta_{r,z})^{1/2}} \right), \quad (2.74)$$

où $\Theta_r = h^2/8\pi^2 I k_B$ est la température caractéristique de la rotation ($\Theta_{r,x}$, $\Theta_{r,y}$ ou $\Theta_{r,z}$ dans le plan x, y ou z) ; I est le moment d'inertie ; σ_r est le nombre de symétrie de la rotation.

L'entropie due au mouvement de rotation est

$$S_r = R \left(\ln q_r + \frac{3}{2} \right). \quad (2.75)$$

La contribution à l'énergie thermique interne est

$$E_r = \frac{3}{2} RT. \quad (2.76)$$

Ainsi, la contribution moyenne à l'énergie thermique interne de chaque degré de liberté rotationnel est $RT/2$.

2.5.4. Contributions vibrationnelles

Dans ce cas, les contributions à la fonction de partition sont composées d'un produit des contributions de chaque mode vibratoire K . Chaque mode a une température vibratoire caractéristique $\Theta_{v,K} = hv_K/k_B$. La contribution à la fonction de partition, d'un mode de vibration donné, utilisé par le programme Gaussian pour déterminer les contributions vibrationnelles des quantités thermodynamiques est la suivante :

$$q_{v,K} = \frac{e^{-\Theta_{v,K}/2T}}{1 - e^{-\Theta_{v,K}/T}}. \quad (2.77)$$

La fonction de partition vibrationnelle globale est

$$q_v = \prod_K \frac{e^{-\Theta_{v,K}/2T}}{1 - e^{-\Theta_{v,K}/T}}. \quad (2.78)$$

La contribution d'entropie totale de la fonction de partition vibrationnelle est la suivante :

$$S_v = R \left(\ln(q_v) + T \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_v \right) = R \sum_K \left(\frac{\Theta_{v,K}/T}{e^{\Theta_{v,K}/T} - 1} - \ln(1 - e^{-\Theta_{v,K}/T}) \right). \quad (2.79)$$

La contribution à l'énergie thermique interne résultante des vibrations moléculaires est

$$E_v = R \sum_K \Theta_{v,K} \left(\frac{1}{2} + \frac{1}{e^{\Theta_{v,K}/T} - 1} \right).$$

(2.80)

Finalement, l'entropie totale du système moléculaire est

$$S_{tot} = S_t + S_r + S_v + S_e \quad (2.81)$$

et l'énergie thermique interne totale est

$$E_{tot} = E_t + E_r + E_v. \quad (2.82)$$

L'enthalpie totale H_{tot} et l'énergie libre de Gibbs totale G_{tot} sont déterminées par les relations

$$H_{tot} = \mathcal{E}_0 + H_m^0 \quad (2.83)$$

et

$$G_{tot} = \mathcal{E}_0 + G_m^0, \quad (2.84)$$

où \mathcal{E}_0 est l'énergie électronique totale du système moléculaire, $H_m^0 = E_{tot} + k_B T$ est l'enthalpie standard (correction thermique de l'enthalpie) et $G_m^0 = H_m^0 - TS_{tot}$ est l'énergie libre de Gibbs standard (correction thermique de l'énergie libre de Gibbs).

2.6. Méthodologie de détermination des fréquences vibrationnelles des spectres IR et Raman

Dans le traitement par la mécanique quantique de l'oscillateur harmonique pour la détermination des modes normaux, l'équation de Schrödinger est résolue de façon auto-cohérente pour trouver la géométrie d'équilibre de la molécule. Ceci conduit au minimum d'énergie potentielle de la molécule. Tout d'abord, une matrice Hessienne F_{cart} , dont les éléments matricielles sont les constantes de force, est construite en calculant la dérivée seconde de l'énergie par rapport aux déplacements des atomes en coordonnées cartésiennes comme suit :

$$F_{cart,ij} = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial \xi_i \partial \xi_j} \right)_0, \quad (2.85)$$

où $\xi_1, \xi_2, \xi_3, \dots, \xi_{3N}$ représentent respectivement les déplacements $\Delta x_1, \Delta y_1, \Delta z_1, \dots, \Delta z_N$ des atomes. La matrice Hessienne F_{cart} est une matrice de rang $3N \times 3N$.

Le programme Gaussian convertit ces constantes de force en coordonnées cartésiennes pondérées en masse comme suit :

$$F_{MWC,ij} = \frac{F_{cart,ij}}{\sqrt{m_i m_j}} = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial q_i \partial q_j} \right)_0, \quad (2.86)$$

où $q_1, q_2, q_3, \dots, q_{3N}$ représentent les coordonnées cartésiennes pondérées en masse et sont exprimées par les équations suivantes :

$$\begin{aligned} q_1 &= \sqrt{m_1} \xi_1 = \sqrt{m_1} \Delta x_1, & q_2 &= \sqrt{m_1} \xi_2 = \sqrt{m_1} \Delta y_1, & q_3 &= \sqrt{m_1} \xi_3 = \sqrt{m_1} \Delta z_1 & \text{pour l'atome 1} \\ q_4 &= \sqrt{m_2} \xi_4 = \sqrt{m_2} \Delta x_2, & q_5 &= \sqrt{m_2} \xi_5 = \sqrt{m_2} \Delta y_2, & q_6 &= \sqrt{m_2} \xi_6 = \sqrt{m_2} \Delta z_2 & \text{pour l'atome 2} \\ & \vdots & & & & & \\ q_{3N-2} &= \sqrt{m_N} \xi_{3N-2} = \sqrt{m_N} \Delta x_N, & q_{3N-1} &= \sqrt{m_N} \xi_{3N-1} = \sqrt{m_N} \Delta y_N, & q_{3N} &= \sqrt{m_N} \xi_{3N} = \sqrt{m_N} \Delta z_N & \text{pour l'atome } N. \end{aligned} \quad (2.87)$$

Les modes normaux sont déterminés à partir des valeurs propres de la matrice Hessienne F_{MWC} . Les valeurs propres sont obtenues en résolvant l'ensemble d'équations linéaires suivantes :

$$\sum_{j=1}^{3N} (F_{MWC,ij} - \delta_{ij} \lambda_k) l_{jk} = 0. \quad (2.88)$$

Cet ensemble d'équations homogènes a une solution non triviale si le déterminant s'annule,

$$\det(F_{MWC,ij} - \delta_{ij} \lambda_k) = 0. \quad (2.89)$$

Ce déterminant est d'ordre $3N$ et son expansion conduit à un polynôme dont la plus grande puissance de λ_k est λ_k^{3N} ; donc l'équation déterminantale (séculaire) conduit à $3N$ racines de λ_k (dont certaines peuvent être identiques).

Les fréquences vibrationnelles harmoniques moléculaires sont calculées par l'équation (2.90) :

$$\nu_k = \frac{\lambda_k^{1/2}}{2\pi}. \quad (2.90)$$

Les valeurs des fréquences sont converties en cm^{-1} en utilisant la relation $\nu_k = \tilde{\nu}_k c$, où $\tilde{\nu}_k$ est le nombre d'onde et c est la vitesse de la lumière. La résolution de l'équation $\lambda_k = 4\pi^2 \tilde{\nu}_k^2 c^2$, nous donne

$$\tilde{\nu}_k = \frac{\lambda_k^{1/2}}{2\pi c}. \quad (2.91)$$

Pour les valeurs propres négatives, le nombre d'onde $\tilde{\nu}_k$ est calculé en utilisant la valeur absolue de λ_k , puis le résultat est multiplié par -1 pour rendre la fréquence négative (correspondant à une fréquence imaginaire). Six des valeurs λ_k trouvées en résolvant l'équation (2.89) seront nulles, donnant six fréquences de valeur zéro, correspondant aux trois degrés de liberté de translation et aux trois degrés de liberté de rotation de la molécule. En pratique, comme la géométrie d'équilibre n'est jamais retrouvée avec une précision infinie, on peut trouver six fréquences vibrationnelles avec des valeurs proches de zéro pour des molécules non-linéaires. Les $3N-6$ fréquences vibrationnelles restantes sont les fréquences vibrationnelles harmoniques moléculaires. Le calcul de fréquence vibrationnelle doit être précédé d'une optimisation géométrique avec la même méthode et le même ensemble de bases.

2.7. Méthodologie de détermination des intensités infrarouges (IR)

En spectroscopie infrarouge (IR), l'intensité par intervalle de fréquence $I(\nu)$ émise par une source de rayonnement à la fréquence ν est définie comme l'énergie ΔE passant à travers une surface A dans l'intervalle de temps Δt et est donnée par

$$I(\nu)d\nu = \Delta E / (A\Delta t). \quad (2.92)$$

Compte tenu du fait que la source de rayonnement présente toujours une gamme de fréquences finies, on peut écrire l'intensité totale de la source lumineuse dans cette gamme comme suit :

$$I_\nu = \int I(\nu)d\nu = I(\nu)\Delta\nu, \quad (2.93)$$

où l'intensité par gamme de fréquence est supposée être presque constante dans la plage $\Delta\nu$ de la source de rayonnement. Si nous considérons un élément de matériau absorbant de longueur dl et de section $A = V/dl$, chaque transition $|v_f\rangle \leftarrow |v_i\rangle$ dans cet élément diminuera l'énergie du champ de rayonnement d'une quantité $\Delta E = hv_{fi}$, de sorte que la diminution totale de l'intensité [139] soit donnée par

$$-dI_{\nu_{fi}} = hv_{fi} W_{f \leftarrow i}^{net} dl = hv_{fi} B_{fi} \rho(\nu_{fi}) (N_i - N_f) dl, \quad (2.94)$$

car $W_{f \leftarrow i}^{net}$ est le nombre de transitions dans l'élément de volume V par intervalle de temps Δt .

N_f et N_i représentent le nombre de molécules par unité de volume respectivement dans l'état

final et dans l'état initial. Le coefficient d'Einstein pour l'émission stimulée (B_{fi}) est donné par

$$B_{fi} = \frac{1}{6\varepsilon_0\hbar^2} \langle \mu_{fi} \rangle^2. \quad (2.95)$$

Avec la relation $\rho(\nu) = I(\nu)/c = I_\nu l(c\Delta\nu)$, l'équation (2.94) conduit à une équation différentielle homogène dont la solution est

$$I_{\nu_{fi}} = I_{0,\nu_{fi}} \exp\left[-\kappa(\nu_{fi})Cl\right], \quad (2.96)$$

où l est la longueur totale de la chambre d'échantillon. Le coefficient d'absorption est donné par la relation suivante :

$$\kappa(\nu_{fi}) = \frac{1}{C} \frac{h\nu_{fi}}{c\Delta\nu} B_{fi} (N_i - N_f), \quad (2.97)$$

où C est la concentration molaire du matériau absorbant.

Comme les raies d'absorption ont toujours une largeur finie, nous obtenons le coefficient d'absorption total par intégration de $\kappa(\nu)$ (en supposant que B_{fi} est constante dans la gamme de fréquence) comme suit :

$$\tilde{\mathcal{A}}_\nu = \int \kappa(\nu) d\nu = \kappa(\nu)\Delta\nu = \frac{1}{C} \frac{h\nu_{fi}}{c} \frac{\langle \mu_{fi} \rangle^2}{6\varepsilon_0\hbar^2} (N_i - N_f) \quad (2.98)$$

avec

$$\langle \mu_{fi} \rangle = b_{\nu_k} (\nu_{k,i} + 1)^{1/2} \left(\frac{\partial \bar{\mu}}{\partial R_k^{(q)}} \right)_0 \quad (2.99)$$

et

$$b_{\nu_k}^2 = \frac{\hbar}{2\omega_k} = \frac{\hbar}{4\pi\nu_k} = \frac{\hbar}{8\pi^2 c \tilde{\nu}_k}, \quad (2.100)$$

où $\bar{\mu}$ est le moment dipolaire électronique et $R_k^{(q)}$ sont les coordonnées normales.

A l'équilibre thermique, les nombres d'occupation de l'oscillateur harmonique peuvent être obtenus à partir de la distribution de Boltzmann [138]. La seule quantité restante dans l'équation (2.98) qui doit être déterminée à partir de la fonction d'onde électronique est la quantité spécifique au système $\langle \mu_{fi} \rangle^2$.

Il convient de noter que généralement, ce sont les coefficients d'absorption qui sont calculés au lieu des intensités pour une transition particulière, parce que les coefficients d'absorption sont indépendants des paramètres du montage expérimental à savoir : l'intensité de la lumière incidente, la concentration molaire et la longueur de l'échantillon.

L'expression finale du coefficient d'absorption qui est implémentée dans plusieurs codes de simulation atomistique est

$$\tilde{\mathcal{A}}_v = \frac{\mathcal{A}_v}{c} \quad (2.101)$$

avec

$$\tilde{\mathcal{A}}_v = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{N_A\pi}{3c} \left(\frac{\partial \bar{\mu}}{\partial R_k^{(q)}} \right)_0^2. \quad (2.102)$$

2.8. Méthodologie de détermination des intensités Raman

Le traitement des intensités Raman est basé sur la théorie classique de la polarisabilité de Placzek [140]. Dans la théorie de l'effet Raman, l'intensité est définie comme le rapport de la puissance de rayonnement $d\Phi$ dans un faisceau conique d'angle solide $d\Omega$. En électrodynamique classique, l'intensité d'un dipôle oscillant [141] est donnée par

$$I(\theta) = \frac{\pi^2 c \tilde{\nu}_0^4 \mu_{0,ind}^2(\nu_0) \sin^2(\theta)}{2\epsilon_0}, \quad (2.103)$$

où θ est l'angle entre la direction de propagation du faisceau incident et la direction d'observation, $\tilde{\nu}_0$ le nombre d'onde du rayonnement incident et $\mu_{0,ind}(\nu_0)$ est l'amplitude du moment dipolaire induit qui oscille avec la même fréquence $\nu_0 = \tilde{\nu}_0 c$ que le rayonnement incident.

Les amplitudes indépendantes du temps du moment dipolaire oscillant, lesquelles sont obtenues comme les éléments matriciels du moment dipolaire induit, sont

$$\langle \mu_{0,fi}^{ind} \rangle = \langle \mathbf{v}_f^{tot} | \bar{\alpha} \cdot \mathcal{E}_0 | \mathbf{v}_i^{tot} \rangle \approx \langle \mathbf{v}_f^{tot} | \bar{\alpha} | \mathbf{v}_i^{tot} \rangle \mathcal{E}_0, \quad (2.104)$$

où \mathcal{E}_0 est l'amplitude du champ électromagnétique incident et $\bar{\alpha}$ la polarisabilité de la molécule.

Les composantes du tenseur de polarisabilité [142] sont données par l'équation (2.105) :

$$\bar{\alpha}_{pq} = \sum_{p'q'} \bar{\alpha}_{p'q'} \cos(pp') \cos(qq'). \quad (2.105)$$

Un réglage expérimental fréquent est considéré pour évaluer l'intensité Raman. Le faisceau incident est dirigé le long de l'axe z du système de coordonnées cartésiennes fixé dans l'espace et est polarisé dans le sens y. L'observation est effectuée le long de l'axe des abscisses ($\theta = \pi/2$) sans analyseur dans le faisceau diffusé, c'est-à-dire que le rayonnement diffusé qui est polarisé dans le plan le long des axes y et z sera détecté. Suivant l'équation (2.104), l'amplitude du moment dipolaire induit est alors obtenue par la relation

$$\langle \mu_0^{ind} \rangle^2 = \langle \mu_{0,y}^{ind} \rangle^2 + \langle \mu_{0,z}^{ind} \rangle^2 = \left(\langle \alpha_{yy,fi} \rangle + \langle \alpha_{zy,fi} \rangle \right) \mathcal{F}_0^2, \quad (2.106)$$

parce que $\mathcal{F}_{0,x} = \mathcal{F}_{0,z} = 0$ et $\mathcal{F}_{0,y} = |\mathcal{F}_0|$. Avec cette expression, l'équation (2.103) conduit à la relation

$$I(\pi/2) = \frac{\pi^2 c (\tilde{\nu}_{in} - \tilde{\nu}_p)^4}{2\varepsilon_0} \mathcal{F}_0^2 \left(\langle \alpha_{yy,fi} \rangle^2 + \langle \alpha_{zy,fi} \rangle^2 \right) \quad (2.107)$$

avec

$$\langle \alpha_{fi} \rangle = b_{v_k} (v_{k,i} + 1)^{1/2} \left(\frac{\partial \bar{\alpha}}{\partial R_k^{(q)}} \right)_0. \quad (2.108)$$

Pour un volume de diffusion contenant N_i molécules à l'état vibratoire $|v_{p,i}\rangle$, une moyenne classique sur tous les termes de cosinus dans l'équation (2.105), qui remplace l'intégration et la sommation de la mécanique quantique sur tous les niveaux de rotation autorisés [141], permet d'obtenir la relation

$$I(\pi/2) = \frac{\pi^2 c (\tilde{\nu}_{in} - \tilde{\nu}_p)^4}{2\varepsilon_0} N_i \mathcal{F}_0^2 \frac{45\alpha_0^2 + 7\gamma_0^2}{45}. \quad (2.109)$$

La polarisabilité (isotrope) moyenne α_0 est définie par

$$\alpha_0 = \frac{1}{3} \left(\langle \alpha_{xx,fi} \rangle + \langle \alpha_{yy,fi} \rangle + \langle \alpha_{zz,fi} \rangle \right) \quad (2.110)$$

et l'anisotropie γ_0 est définie par

$$\gamma_0^2 = \frac{1}{2} \left[\left(\langle \alpha_{xx,fi} \rangle - \langle \alpha_{yy,fi} \rangle \right)^2 + \left(\langle \alpha_{yy,fi} \rangle - \langle \alpha_{zz,fi} \rangle \right)^2 + \left(\langle \alpha_{zz,fi} \rangle - \langle \alpha_{xx,fi} \rangle \right)^2 + 6 \left(\langle \alpha_{xy,fi} \rangle^2 + \langle \alpha_{yz,fi} \rangle^2 + \langle \alpha_{zx,fi} \rangle^2 \right) \right]. \quad (2.111)$$

En utilisant les équations (2.108) et (2.109), l'intensité d'une raie de type Stokes est

$$I(\pi/2) = \frac{\pi^2}{\varepsilon_0^2} \left(\tilde{\nu}_{in} - \tilde{\nu}_p \right)^4 \mathcal{P} N_i \left(\nu_i^p + 1 \right) b_{\nu_p}^2 \frac{45\alpha_{0p}^{\prime 2} + 7\gamma_{0p}^{\prime 2}}{45}, \quad (2.112)$$

où

$$\alpha_{0p}^{\prime} = \frac{1}{3} \left\{ \left(\bar{\alpha}_{xx}^{\prime} \right)_p + \left(\bar{\alpha}_{yy}^{\prime} \right)_p + \left(\bar{\alpha}_{zz}^{\prime} \right)_p \right\}, \quad (2.113)$$

$$\gamma_{0p}^{\prime 2} = \frac{1}{2} \left\{ \left[\left(\bar{\alpha}_{xx}^{\prime} \right)_p - \left(\bar{\alpha}_{yy}^{\prime} \right)_p \right]^2 + \left[\left(\bar{\alpha}_{yy}^{\prime} \right)_p - \left(\bar{\alpha}_{zz}^{\prime} \right)_p \right]^2 + \left[\left(\bar{\alpha}_{zz}^{\prime} \right)_p - \left(\bar{\alpha}_{xx}^{\prime} \right)_p \right]^2 + 6 \left[\left(\bar{\alpha}_{xy}^{\prime} \right)_p^2 + \left(\bar{\alpha}_{yz}^{\prime} \right)_p^2 + \left(\bar{\alpha}_{zx}^{\prime} \right)_p^2 \right] \right\}, \quad (2.114)$$

$$\left(\bar{\alpha}_{rs}^{\prime} \right)_p = \left(\frac{\partial \bar{\alpha}_{rs}}{\partial R_p^{(q)}} \right)_0. \quad (2.115)$$

\mathcal{P} est l'irradiance donnée par

$$\mathcal{P} = \frac{1}{2} \varepsilon_0 c \bar{\mathcal{E}}_0^2. \quad (2.116)$$

Après la sommation de l'intensité sur tous les niveaux des modes normaux p [141], l'expression de l'intensité de la diffusion Raman pour une raie de type Stokes est

$$I(\pi/2) = \frac{\pi^2}{\varepsilon_0^2} \left(\tilde{\nu}_{in} - \tilde{\nu}_p \right)^4 \mathcal{P} \frac{h}{8\pi^2 c \tilde{\nu}_p} \left(\frac{45\alpha_{0p}^{\prime 2} + 7\gamma_{0p}^{\prime 2}}{45} \right) \frac{N_{tot}}{1 - \exp[-hc\tilde{\nu}_p/k_B T]}. \quad (2.117)$$

Cette expression dépend des paramètres du montage expérimental. Ainsi, c'est uniquement le facteur de diffusion (ou activité Raman)

$$S = 45\alpha_{0p}^{\prime 2} + 7\gamma_{0p}^{\prime 2} \quad (2.118)$$

qui est calculé dans la plupart de programmes de modélisation moléculaire, parce que c'est une propriété moléculaire pure et indépendante des paramètres du montage expérimental.

2.9. Méthodologie de détermination des propriétés non-linéaires

La non-linéarité à l'échelle microscopique peut être définie par le moment dipolaire induit des matériaux actif en optique non-linéaire. Ainsi, comme nous l'avons mentionné au chapitre 1, le moment dipolaire induit s'écrit comme un développement en série du champ \mathcal{E} comme suit :

$$\mu_i(\mathcal{E}) = \mu_0 + \sum_j \alpha_{ij} \mathcal{E}_j + \sum_{j,k} \beta_{ijk} \mathcal{E}_j \mathcal{E}_k + \dots, \quad (2.119)$$

où μ_0 est le moment dipolaire permanent de la molécule en l'absence de champ électrique, α_{ij} sont les composantes du tenseur de la polarisabilité et β_{ijk} sont les composantes du tenseur de l'hyperpolarisabilité statique de premier ordre.

Dans les limites d'une faible polarisation introduite par des champs électriques relativement peu intenses, l'énergie E d'un système peut également être écrite comme une expansion en série de Taylor induite par le champ électrique \mathcal{E} comme suit [143] :

$$E_i(\mathcal{E}) = E(0) - \sum_i \mu_i \mathcal{E}_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j} \alpha_{ij} \mathcal{E}_i \mathcal{E}_j - \frac{1}{6} \sum_{i,j,k} \beta_{ijk} \mathcal{E}_i \mathcal{E}_j \mathcal{E}_k + \dots, \quad (2.120)$$

où $E(0)$ est l'énergie totale du système moléculaire en l'absence de champ électrique ; μ_i , α_{ij} et β_{ijk} sont respectivement les composantes des tenseurs du moment dipolaire, de la polarisabilité et de l'hyperpolarisabilité de premier ordre.

Les tenseurs α et β sont définis [144] par les dérivations premières et deuxièmes du moment dipolaire induit par rapport au champ \mathcal{E} ou par les dérivations deuxièmes et troisièmes de l'énergie totale par rapport au champ \mathcal{E} :

$$\alpha = \left(\frac{\partial \mu_i}{\partial \mathcal{E}} \right)_0 \text{ et } \beta = \left(\frac{\partial^2 \mu_i}{\partial \mathcal{E}^2} \right)_0 \quad (2.121)$$

ou

$$\alpha = - \left(\frac{\partial^2 E}{\partial \mathcal{E}^2} \right)_0 \text{ et } \beta = - \left(\frac{\partial^3 E}{\partial \mathcal{E}^3} \right)_0. \quad (2.122)$$

Les propriétés nonlinéaires (polarisabilité et hyperpolarisabilité) sont en général déterminées par la méthode du champ fini. La méthode du champ fini à été introduite pour la première fois par Cohen et Roothaan [145]. Le principe de la méthode est d'obtenir les composantes du tenseur de polarisabilité (α_{ij}) et du tenseur d'hyperpolarisabilité (β_{ijk}) par dérivations numériques successives du moment dipolaire ou de l'énergie totale par rapport aux composantes du champ électrique dans la limite d'un champ nul. En pratique, des champs électriques de l'ordre de 10^{-3} u.a dans les directions x, y et z sont appliqués au système étudié. La polarisabilité moyenne α_0 et l'hyperpolarisabilité statique de premier ordre β_0 sont déterminées à partir des composantes calculées avec le programme Gaussian par les formules suivantes :

$$\alpha_0 = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}), \quad (2.123)$$

$$\beta_0 = \left[(\beta_{xxx} + \beta_{yyy} + \beta_{zzz})^2 + (\beta_{yyx} + \beta_{yxx} + \beta_{yzz})^2 + (\beta_{zzx} + \beta_{zxx} + \beta_{zyy})^2 \right]^{\frac{1}{2}}. \quad (2.124)$$

Les composantes longitudinales (α_{ii}) sont obtenues, soit par dérivation du moment dipolaire :

$$\alpha_{ii} = \left(\frac{\partial \mu_i}{\partial \mathcal{E}_i} \right)_0, \quad (2.125)$$

soit par la dérivée seconde de l'énergie totale :

$$\alpha_{ii} = - \left(\frac{\partial^2 E}{\partial \mathcal{E}_i^2} \right)_0. \quad (2.126)$$

Les composantes β_{iii} et β_{ijj} du tenseur d'hyperpolarisabilité de premier ordre sont obtenues, soit comme la dérivée seconde du moment dipolaire :

$$\beta_{iii} = \left(\frac{\partial^2 \mu_i}{\partial \mathcal{E}_i^2} \right)_0 \text{ et } \beta_{ijj} = \left(\frac{\partial^2 \mu_i}{\partial \mathcal{E}_j^2} \right)_0, \quad (2.127)$$

soit comme la dérivée troisième de l'énergie totale :

$$\beta_{iii} = -\left(\frac{\partial^3 E}{\partial \mathcal{X}_i^3}\right)_0 \text{ et } \beta_{ijj} = -\left(\frac{\partial^3 E}{\partial \mathcal{X}_i \mathcal{X}_j^2}\right)_0. \quad (2.128)$$

2.10. Méthodologie de détermination des Propriétés électroniques

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 du solide se répartissent dans les niveaux d'énergie autorisés ; cette répartition dépend de la température et obéit à la statistique de Fermi-Dirac [146]. 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. L'énergie qui sépare la bande de valence de la bande de conduction est appelée le « gap » (bande interdite).

Les électrons de la bande de valence contribuent à la cohésion locale du solide (entre atomes voisins) et sont dans des états localisés. Ils ne peuvent pas participer aux phénomènes de conduction électrique. À l'inverse, les électrons de la bande de conduction sont délocalisés. Ce sont ces électrons qui participent à la conduction électrique. Les propriétés électroniques du solide dépendent donc essentiellement de la répartition des électrons dans ces deux bandes, ainsi que de la valeur du gap. Dans le cas des isolants, les deux bandes sont séparées par un gap important. Pour les conducteurs, la bande de conduction est partiellement occupée, ce qui permet aux électrons de cette bande de passer aux niveaux d'énergie supérieurs, sans violer le principe d'exclusion de Pauli, et participer ainsi à la conduction. Les semi-conducteurs possèdent quant à eux un gap suffisamment faible pour que des électrons aient une probabilité non négligeable de le franchir par simple excitation thermique lorsque la température augmente.

Les bandes de valence et de conduction jouent des rôles identiques 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 [147,148]. 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 HOMO (E_H) et l'énergie de l'orbitale LUMO (E_L) correspond au gap d'énergie HOMO-LUMO et représente généralement l'excitation électronique la plus basse possible dans une molécule. L'énergie du gap HOMO-LUMO peut nous renseigner sur les longueurs d'onde que le composé peut absorber. Réciproquement, la mesure en laboratoire des longueurs d'onde absorbée par un composé peut être utilisée comme mesure de l'énergie du gap HOMO-LUMO. L'énergie du gap HOMO-LUMO est calculée à partir de la différence des énergies des orbitales frontières comme suit :

$$E_{gap} = E_L - E_H. \quad (2.129)$$

L'occupation des différents états d'énergie par les électrons suit la distribution de Fermi-Dirac [146]. Il existe une énergie caractéristique, le niveau de Fermi, qui fixe, lorsque le matériau est à une température de zéro kelvin, le niveau d'énergie jusqu'où on trouve les électrons, c'est-à-dire le niveau d'énergie du plus haut niveau occupé. Le niveau de Fermi représente le potentiel chimique des systèmes organiques. Son positionnement dans le diagramme des bandes d'énergie est relié à la façon dont les bandes sont occupées. Dans la théorie des orbitales moléculaires frontières, le niveau de Fermi E_{FL} , lequel correspond au potentiel chimique μ , peut être approximé par la relation :

$$E_{FL} = \frac{1}{2}(E_L + E_H). \quad (2.130)$$

Le niveau de Fermi d'un matériau exprime le travail requis pour y ajouter un électron, ou également le travail obtenu en retirant un électron. Ainsi, le niveau de Fermi est lié au travail de sortie qui est défini comme l'énergie minimum nécessaire pour arracher un électron depuis le niveau de Fermi d'un métal jusqu'à un point situé à l'infini en dehors du métal (niveau du vide).

2.11. Méthodologie de détermination des descripteurs moléculaires quantiques de réactivité

Les orbitales HOMO et LUMO donnent des indications sur la réactivité chimique des molécules. En effet, à une attaque nucléophile (ajout d'un électron) correspond une

contribution importante à l'orbitale LUMO ; tandis que, à une attaque électrophile (arrachement d'un électron) correspond une contribution importante à l'orbitale HOMO.

L'affinité électronique (AE) et le potentiel d'ionisation (PI) peuvent être déterminés à partir des énergies des orbitales HOMO et LUMO par les relations

$$AE = -E_L \quad (2.131)$$

et

$$PI = -E_H. \quad (2.132)$$

Les autres descripteurs moléculaires quantiques [149] tels que l'électronégativité (χ), le potentiel chimique (μ), la dureté (η), la mollesse (S) et l'indice d'électrophilicité (ω) sont calculés en phase gazeuse et en solution aqueuse à partir des énergies PI et AE à l'aide des relations suivantes :

$$\chi = -\mu = \frac{1}{2}(PI + AE), \quad (2.133)$$

$$\eta = \frac{1}{2}(PI - AE), \quad (2.134)$$

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (2.135)$$

et

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}. \quad (2.136)$$

L'interaction globale entre les dérivés du biguanide (ou les dérivés de l'uracile) et les nanotubes fonctionnalisés SWCNT(5,5)/CO (ou SWCNT(5,5)/C₂H₄N) peut être montrée par le paramètre ΔN [150], qui détermine le nombre fractionnaire d'électrons transférés d'un système X (un dérivé du biguanide ou un dérivé de l'uracile) au système Y (SWCNT(5,5)/CO ou SWCNT(5,5)/C₂H₄N). Le paramètre ΔN est calculé comme suit :

$$\Delta N = \frac{(\mu_Y - \mu_X)}{2(\eta_Y + \eta_X)}, \quad (2.137)$$

où μ_X , η_X et μ_Y , η_Y représentent le potentiel chimique et la dureté chimique des systèmes X et Y. Le paramètre ΔN montre l'interaction globale entre les systèmes X et Y. Une valeur positive de ΔN indique que les charges sont transférées de Y vers X et X agit comme accepteur d'électrons, tandis qu'une valeur négative de ΔN indique que les charges sont transférées de X vers Y et X agit comme donneur d'électrons.

Le potentiel électrostatique moléculaire fournit des informations sur le comportement d'une molécule lorsqu'elle est introduite dans un système électrophile ou nucléophile et permet de localiser la région dans laquelle elle peut avoir des interactions intermoléculaires et des liaisons covalentes avec d'autres systèmes moléculaires. Ainsi, Le potentiel électrostatique moléculaire aide à localiser les différentes régions et sites d'une molécule liés aux réactivités électrophiles ou nucléophiles. Un bon moyen d'illustrer les sites électrophiles et nucléophiles d'une molécule est de cartographier les densités électroniques totales. Les densités électroniques totales sont cartographiées avec le potentiel électrostatique moléculaire. Mathématiquement, le potentiel électrostatique moléculaire $V(r)$ [151] créé en un point quelconque $r(x, y, z)$ au voisinage d'une molécule par ses électrons et ses noyaux est déterminé à l'aide de l'équation (2.138):

$$V(r) = \sum_A \frac{z_A}{(R_A - r)} - \int \frac{\rho(r')}{|r' - r|} dr', \quad (2.138)$$

où z_A est la charge du noyau A situé en R_A , $\rho(r')$ est la fonction de densité électronique de la molécule et r' est la variable d'intégration.

2.12. Programmes de simulation utilisés

Les résultats des simulations atomistiques présentées dans cette thèse sont obtenus à l'aide du programme Gaussian 09 [152]. Le programme Gaussian est un logiciel de calcul quantique numérique, créé à l'origine par John Pople et sorti en 1970 (Gaussian 70). Le nom vient de l'utilisation par Pople d'orbitales gaussiennes pour accélérer le calcul par rapport aux logiciels utilisant des orbitales de Slater. Ceci a facilité la résolution numérique de l'équation de Schrödinger et le développement des méthodes plus précises de calculs quantiques. Gaussian est rapidement devenu un programme de structure électronique très populaire et largement utilisé. Le programme Gaussian peut exécuter les calculs de mécanique moléculaire, les calculs semi-empiriques et ab-initio, les calculs basés sur la théorie des

perturbations de Møller-Plesset et la théorie de la fonctionnelle de la densité, les calculs MQ/MM avec la méthode ONIOM, etc. Le programme Gaussian est capable de prédire de nombreuses propriétés des molécules et des réactions, notamment: les énergies et les structures moléculaires, les structures des états de transition, les énergies de liaison et de réaction, les orbitales moléculaires, les moments multipolaires, les charges atomiques et le potentiel électrostatique, les propriétés spectroscopiques, les propriétés non-linéaires, les propriétés de résonance magnétique nucléaire (RMN), etc. Le calcul peut être effectué sur des systèmes en phase gazeuse ou en solution, dans leur état fondamental ou dans un état excité.

La génération des nanotubes de carbone est faite à partir des coordonnées cartésiennes des atomes développées dans un système d'axes orthonormés (Oxyz). Dans le cas des nanotubes de carbone ouverts, les coordonnées peuvent être obtenues via internet ou au moyen d'un programme comme Nanotube Modeler. Les nanotubes fermés sont modélisés en utilisant le programme développé par Robinson et al. [153]. C'est une méthode généralisée qui permet de générer les coordonnées atomiques des nanotubes fermés.

Les structures géométriques moléculaires sont visualisées et illustrées graphiquement à l'aide du programme GaussView 5 [154].

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 [155].

Dans ce chapitre, nous avons tout d'abord présenté les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique. Nous avons particulièrement exposé la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) qui est au cœur des simulations atomistiques exécutées dans cette thèse. Ensuite, nous avons présenté les méthodes de modélisation basées sur la mécanique moléculaire classique et une méthode hybride combinant la mécanique moléculaire quantique et classique (méthode hybride ONIOM). L'intérêt de cette dernière est la rapidité à modéliser des systèmes moléculaires complexes de très grande taille et la précision des calculs effectués sur le principe actif. Enfin, nous avons présenté les méthodes de solvation et la méthodologie de détermination des propriétés thermodynamiques (énergie libre de Gibbs, enthalpie, entropie), des propriétés spectroscopiques (fréquences vibrationnelles, intensités infrarouges et Raman), des propriétés non-linéaires (polarisabilité et

hyperpolarisabilité), des propriétés électroniques (orbitales moléculaires et gap d'énergie HOMO-LUMO) et des descripteurs moléculaires quantiques de réactivité (affinité électronique, potentiel d'ionisation, électronégativité, potentiel chimique, dureté, mollesse et indice d'électrophilicité). La détermination de toutes ces propriétés est effectuée au moyen du code Gaussian 09 qui est un package de simulation atomistique implémentant la DFT, ainsi que la méthode hybride ONIOM. La fonctionnelle B3LYP et l'ensemble de bases 6-31G(d) sont utilisés pour étudier la fonctionnalisation des nanotubes de carbone par des dérivés du biguanide et de l'uracile. La base 6-31+G(d) est utilisée pour effectuer une étude plus précise d'un dérivé de l'uracile (la molécule 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracile). La méthode hybride ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):UFF) est implémentée pour prédire l'encapsulation de ce dérivé de l'uracile dans des nanotubes de carbone. Dans le chapitre suivant, nous présentons les systèmes moléculaires modélisés et analysons les résultats obtenus des simulations atomistiques.

CHAPITRE 3

RESULTATS ET DISCUSSIONS

Dans les chapitres précédents, nous avons particulièrement présenté les nanotubes de carbone, quelques voies de fonctionnalisation (par estérification, amidation, cycloaddition, etc) et le principe d'encapsulation ou de remplissage des nanotubes de carbone. Pour faciliter l'exploration synthétique en limitant le coût et le temps des essais expérimentaux, nous avons implémenté des théories de modélisation moléculaire (DFT, MM, méthode hybride : méthode ONIOM) pour mieux comprendre, maîtriser et prédire les propriétés des systèmes moléculaires modélisés.

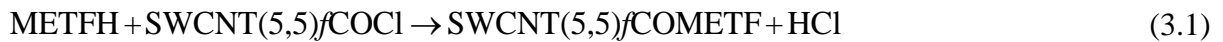
Dans ce chapitre, nous présentons et analysons les résultats des simulations atomistiques des propriétés physico-chimiques, thermodynamiques, non-linéaires et électroniques des structures moléculaires modélisées. Ce chapitre est subdivisé en trois grandes parties. Dans la première partie, nous menons une étude des nanomatériaux modélisés par la fonctionnalisation des nanotubes de carbone avec des dérivés du biguanide (metformine et buformine) via le chlorure d'acyle. Dans la deuxième partie, nous étudions de nouvelles nanostructures modélisées par la liaison de dérivés d'uracile (5-fluorouracile et 1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile) à des nanotubes de carbone fonctionnalisés par cycloaddition d'ylure d'azomethine. Dans la troisième partie, nous effectuons une étude approfondie de la molécule 1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile en phase gazeuse et en solution aqueuse. Nous terminons cette partie par la prédiction de l'encapsulation de ce dérivé de l'uracile dans des nanotubes de carbone.

3.1. Etude des nanomatériaux modélisés par la fonctionnalisation des nanotubes de carbone avec des dérivés du biguanide via le chlorure d'acyle

Dans nos modèles, la metformine (METFH) et la buformine (BUFH) sont liées de manière covalente à des nanotubes de carbone fonctionnalisés avec le chlorure d'acyle (SWCNT (5,5) f COCl). Les nanotubes de carbone de type chaise SWCNT(5,5) utilisés pour la fonctionnalisation contiennent 60 et 90 atomes de carbone et les extrémités des tubes

contiennent des atomes d'hydrogène ($C_{60}H_{20}$ et $C_{90}H_{20}$). Les longueurs des fragments de nanotubes SWCNT(5,5) utilisés sont de 6,15 et 9,84 Å. La longueur de la liaison entre les atomes de carbone dans ces nanotubes est de 1,42 Å, ce qui correspond à la liaison C=C (hybridation sp^2). Le choix de la chiralité (5,5) est motivé par le fait que le nanotube de carbone SWCNT(5,5) fonctionnalisé avec l'acide carboxylique (SWCNT(5,5)COOH) est plus soluble que les autres nanotubes de carbone (SWCNT(n, n), avec $n > 5$) [156].

La formation des nanomatériaux A, B, C et D (voir figure 3.1) est réalisée par la réaction entre les dérivés du biguanide (METFH, BUTH) et les nanotubes fonctionnalisés avec le chlorure d'acyle (SWCNT(5,5)COCl) au niveau des extrémités des tubes, comme suit:



La formation de ces nanomatériaux est énergétiquement favorable si les énergies des réactions de synthèse (E_r) sont négatives. Les énergies des réactions de synthèse des nanomatériaux A et B sont calculées à l'aide des équations (3.3) et (3.4):

$$E_r^A = E(\text{SWCNT}(5,5)\text{COMETF}) + E(\text{HCl}) - E(\text{SWCNT}(5,5)\text{COCl}) - E(\text{METFH}), \quad (3.3)$$

$$E_r^B = E(\text{SWCNT}(5,5)\text{COBUF}) + E(\text{HCl}) - E(\text{SWCNT}(5,5)\text{COCl}) - E(\text{BUFH}), \quad (3.4)$$

où $E(\text{SWCNT}(5,5)\text{COMETF})$, $E(\text{SWCNT}(5,5)\text{COBUF})$ et $E(\text{SWCNT}(5,5)\text{COCl})$ sont respectivement les énergies électroniques totales des nanotubes de carbone fonctionnalisés avec les groupes fonctionnels -COMETF, -COBUF et -COCl. $E(\text{METFH})$, $E(\text{BUFH})$ et $E(\text{HCl})$ sont respectivement les énergies électroniques totales de la metformine (METFH), de la buformine (BUFH) et du HCl.

3.1.1. Energies des réactions de synthèse, structures moléculaires, analyse vibrationnelle et énergies libres de Gibbs de solvation des nanomatériaux modélisés

3.1.1.1. Energies des réactions de synthèse

Le tableau 3.1 montre les énergies des réactions de synthèse des nanomatériaux A et B. Ces énergies sont négatives dans les deux milieux considérés (phase gazeuse et liquide), ce qui suggère que la synthèse de ces nanomatériaux est énergétiquement favorable. Les valeurs

de E_r augmentent lorsque nous passons de la phase gazeuse à la phase liquide (eau), ce qui suggère que la synthèse de ces structures fonctionnalisées est plus favorable en phase gazeuse qu'en phase liquide (eau). Lorsque les réactions sont effectuées en présence d'eau, le champ de réaction du solvant perturbe la surface d'énergie potentielle moléculaire des réactifs et augmente donc les énergies des réactions de synthèse de ces nanomatériaux. Les valeurs de E_r des réactions de synthèse des nanomatériaux A et B en phase gazeuse sont respectivement de -15,294 et -16,489 kcal/mol; tandis que dans l'eau, les valeurs de E_r sont respectivement de -12,343 et -12,793 kcal/mol. L'ordre des corrections de superposition des bases (BSSE) sur les énergies des réactions conduisant aux complexes A et B est respectivement d'environ 0,25 et 0,27 kcal/mol.

Le processus de formation de la structure B est plus énergétiquement stable que celui de A dans les deux milieux considérés. La variation des valeurs de E_r des réactions de synthèse de ces nanomatériaux est d'environ 0,012% en phase gazeuse et de 0,0045% en phase liquide (eau). Les valeurs de E_r des réactions de synthèse des nanomatériaux C et D sont respectivement de -15,309 et -16,520 kcal/mol en phase gazeuse, et de -12,365 et -12,835 kcal/mol en phase liquide (voir tableau 3.1). Les valeurs de E_r des réactions de synthèse des structures C et D diminuent légèrement (en phase gazeuse et en phase liquide) en comparaison respectivement à celles des nanomatériaux A et B. Ces résultats montrent que ces nanomatériaux sont plus énergétiquement stables avec l'augmentation de la longueur des nanotubes de carbone.

Tableau 3.1 : Energies des réactions de synthèse E_r^A , E_r^B , E_r^C et E_r^D des nanomatériaux A, B, C et D.

	Phase gazeuse	Phase liquide (eau)
	B3LYP/6-31G(d)	<u>IEFPCM</u> B3LYP/6-31G(d)
E_r^A (en kcal/mol)	-15,294	-12,343
E_r^B (en kcal/mol)	-16,489	-12,793
E_r^C (en kcal/mol)	-15,309	-12,365
E_r^D (en kcal/mol)	-16,520	-12,835

3.1.1.2. Structures moléculaires et analyse vibrationnelle

La figure 3.1 montre les représentations graphiques des géométries optimisées des nanomatériaux modélisés.

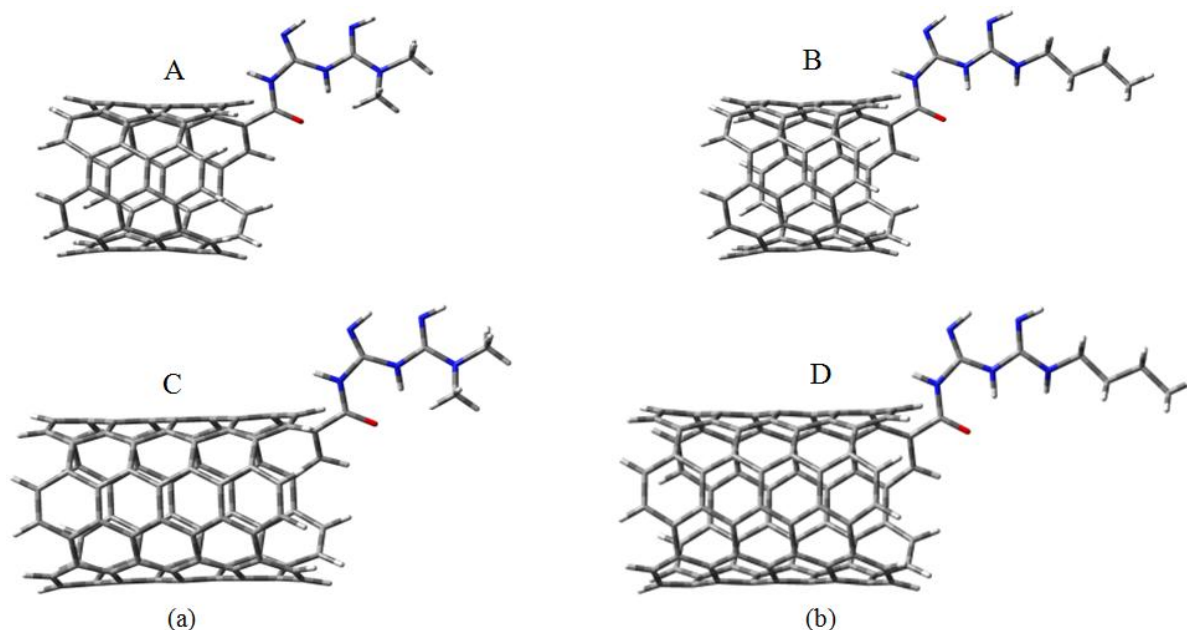


Figure 3.1 : Structures moléculaires optimisées des nanomatériaux modélisés en phase gazeuse: (a) SWCNT(5,5) fonctionnalisé via le groupe fonctionnel -COCl avec une molécule de metformine (SWCNT(5,5)/COMETF (A et C)) ; (b) SWCNT(5,5) fonctionnalisé via le groupe fonctionnel -COCl avec une molécule de buformine (SWCNT(5,5)/COBUF (B et D)).

Des légères modifications de la structure géométrique du bloc moléculaire de la metformine et de la buformine, dans les nanomatériaux A et B, sont observées par rapport aux structures isolées. La réaction a induit une très légère distorsion structurale locale du nanotube SWCNT(5,5). L'angle de valence formé par les trois atomes de carbone au niveau de l'atome de carbone fonctionnalisé du nanotube est respectivement de $115,844^\circ$ et $115,804^\circ$ pour les nanomatériaux A et B. La longueur des liaisons C=C du nanotube dans ces nanomatériaux optimisés change légèrement par rapport au nanotube parfait (la liaison C=C est de $1,42 \text{ \AA}$) et au nanotube isolé optimisé.

Les calculs des fréquences vibrationnelles ont également été effectués pour confirmer que ces géométries correspondent à des minima locaux sur les surfaces d'énergie potentielle. Les nanomatériaux modélisés sont stables et les minima trouvés sont des minima locaux, car aucune fréquence imaginaire n'a été observée dans leurs spectres vibrationnels (voir figure 3.2). Certains modes de vibration des nanomatériaux A et B sont décrits et comparés à ceux d'un nanotube de carbone multi-parois fonctionnalisé avec les molécules de metformine (MWCNT-CO-metformine) rapportés dans la littérature [80]. Le tableau 3.2 présente certaines fréquences vibrationnelles et les descriptions des modes de vibration correspondant des structures complexes SWCNT(5,5)/COMETF et SWCNT(5,5)/COBUF.

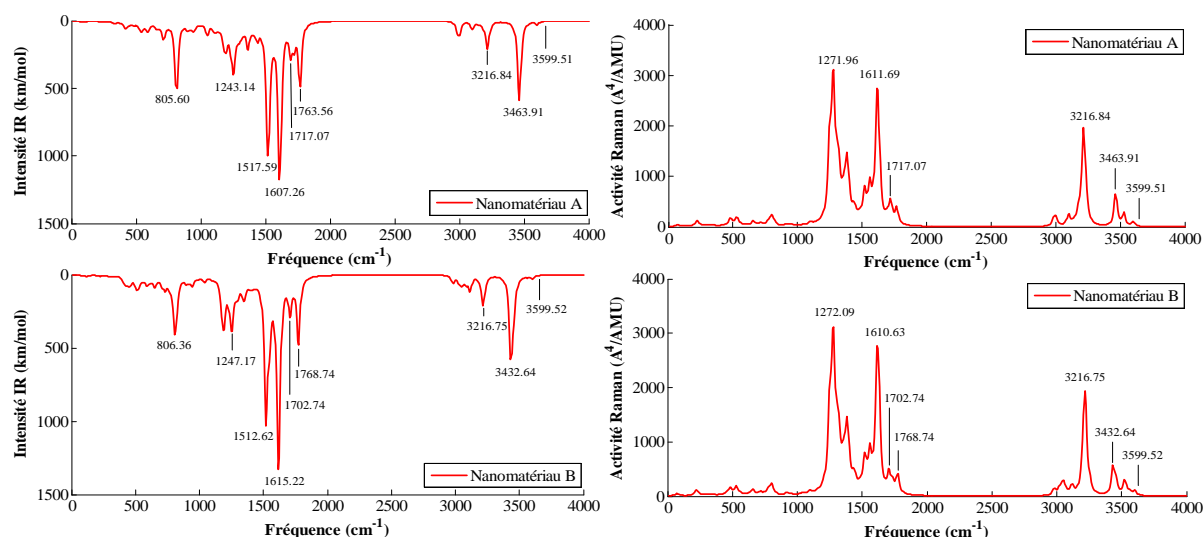


Figure 3.2 : Spectres vibrationnels IR et Raman des nanomatériaux modélisés (SWCNT(5,5)*f*COMETF et SWCNT(5,5)*f*COBUF) par simulation DFT.

Tableau 3.2 : Fréquences vibrationnelles et descriptions des modes de vibration des nanomatériaux modélisés.

Fréquences vibrationnelles calculées (cm ⁻¹)		Fréquences vibrationnelles expérimentales (cm ⁻¹)		Descriptions
SWCNT(5,5) <i>f</i> COMETF	SWCNT(5,5) <i>f</i> COBUF	MWCNT-CO-metformin [80]		
3599,51	3599,52	3436		Etirement -N-H
3463,91	3432,64	3184		Etirement -N-H
1689,97-1763,56	1702-1768,74	1671		Etirement C=O
1689,97-1763,56	1702,74-1768,74	1637		Etirement C=N

La vibration d'étirement de la liaison N-H donne lieu à une bande faible située entre 3500 et 3300 cm⁻¹ dans le spectre de la molécule de metformine [157]. Dans les spectres du nanomatériau A (voir la figure 3.2), les deux pics à 3599,51 et 3463,91 cm⁻¹ correspondent aux modes de vibration d'étirement de la liaison -N-H. Les pics théoriquement observés à 3599,52 et 3432,64 cm⁻¹ dans les spectres du nanomatériau B (voir figure 3.2) correspondent également aux vibrations d'étirement de la liaison -N-H. La vibration d'étirement C=O est observée expérimentalement à 1742 cm⁻¹ dans le nanotube de carbone (5,5) fonctionnalisé avec l'acide carboxylique (SWCNT(5,5)*f*COOH) [158]. Les modes de vibration d'étirement du groupe carbonyle C=O sont théoriquement observés dans les régions 1689,97-1763,56 et 1702-1768,74 cm⁻¹ respectivement dans les structures moléculaires A et B. Renganayaki et al. [159] ont rapporté que la vibration d'étirement C=N dans la molécule de metformine se produit entre 1626 et 1583 cm⁻¹. Les modes de vibration d'étirement C=N sont théoriquement observés dans les régions 1689,97-1763,56 cm⁻¹ et 1702,74-1768,74 cm⁻¹ respectivement dans les structures moléculaires A et B. Ainsi, les fréquences vibrationnelles calculées des

nanomatériaux modélisés sont en bon accord avec les résultats rapportés dans la littérature. Les autres propriétés de ces structures moléculaires sont donc calculées à partir de leur géométrie optimisée.

3.1.1.3. Energies libres de Gibbs de solvation

La solubilité d'une substance peut être prédite et évaluée à partir de calculs de la mécanique quantique à l'aide de l'énergie libre de Gibbs de solvation. Le degré de solubilité augmente avec la diminution de l'énergie libre de Gibbs de solvation et la plus grande valeur correspond à la plus petite valeur négative de l'énergie libre de Gibbs de solvation. L'interaction entre le soluté et le solvant est énergétiquement favorable lorsque la valeur de l'énergie libre de Gibbs de solvation est négative. Le tableau 3.3 montre que les nanomatériaux A, B, C et D sont plus solubles que les molécules isolées (metformine et buformine).

Tableau 3.3 : Energie libre de Gibbs de solvation de la metformine (METFH), de la buformine (BUFH) et des nanotubes fonctionnalisés (SWCNT(5,5)/COMETF et SWCNT(5,5)/COBUF).

	METFH IEFPCM B3LYP/6-31G(d)	SWCNT(5,5)/COMETF IEFPCM B3LYP/6-31G(d)		BUFH IEFPCM B3LYP/6-31G(d)	SWCNT(5,5)/COBUF IEFPCM B3LYP/6-31G(d)	
		A	C		B	D
Energie totale après la correction PCM, $E_{\text{corr}}^{\text{PCM}}$ (en Hartree)	-432,812	-2843,409	-3986,741	-511,453	-2922,050	-4065,382
Energie libre de Gibbs de solvation, ΔG_{sol} (en kcal/mol)	-15,078	-22,577	-25,920	-18,104	-24,285	-27,587

La solubilité dans l'eau des dérivés du biguanide considérés augmente considérablement lorsqu'ils sont fonctionnalisés de manière covalente aux extrémités des nanotubes de carbone SWCNT(5,5). Les énergies libres de Gibbs de solvation des composés A et B sont respectivement de -22,577 et -24,285 kcal/mol. Les valeurs de ΔG_{sol} des composés C et D sont respectivement de -25,920 et -27,587 kcal/mol. Thermodynamiquement, le processus de solvation des nanomatériaux modélisés est spontané car les énergies libres de Gibbs de solvation calculées sont négatives. Ces résultats montrent que les énergies libres de Gibbs de solvation de ces nanomatériaux diminuent avec l'augmentation de la longueur des nanotubes. À une température constante de 298,15 K et une pression de 1 atm, les nanomatériaux B et D sont respectivement plus solubles dans l'eau que

les nanomatériaux A et C. Les résultats trouvés des énergies libres de Gibbs de solvation des nanomatériaux A, B, C et D sont très inférieurs à ceux du nanotube carboxylé SWCNT(5,5)/COOH [156]. Les énergies libres de Gibbs de solvation de ces nanomatériaux sont également inférieures à celle de la metformine rapportée dans la littérature [160].

3.1.2. Propriétés non-linéaires, propriétés électroniques et descripteurs moléculaires quantiques de réactivité des nanomatériaux modélisés

3.1.2.1. Propriétés non-linéaires

Diverses fonctionnelles et ensemble de bases en DFT ont montré d'excellentes performances dans les calculs des propriétés non-linéaires (NLO) pour de nombreux composés organiques [161,162]. L'urée est la molécule organique généralement utilisée comme référence pour la comparaison et la classification de bonnes molécules organiques NLO. Les valeurs du moment dipolaire, de la polarisabilité moyenne et de l'hyperpolarisabilité statique de premier ordre des nanomatériaux A et B, en phase gazeuse et en phase liquide (eau), sont présentées dans le tableau 3.4. Les valeurs calculées de la polarisabilité moyenne α_0 et de l'hyperpolarisabilité statique de premier ordre β_0 ont été converties en unités électrostatiques (esu) par les relations suivantes:

$$1 \text{ au de } \alpha = 0,148 \times 10^{-24} \text{ esu} \quad (3.5)$$

et

$$1 \text{ au de } \beta = 8,639 \times 10^{-33} \text{ esu}. \quad (3.6)$$

Comme montré dans le tableau 3.4, toutes les propriétés NLO des nanomatériaux modélisés augmentent lorsque nous passons de la phase gazeuse à la phase liquide (eau). Ainsi, lorsque ces composés passent de la phase gazeuse à la phase liquide (eau), le champ réactionnel de l'eau affecte considérablement les propriétés non-linéaires. Le nanomatériau A est plus polaire que le nanomatériau B en phase gazeuse et liquide (eau). La polarisabilité du composé B est supérieure à celle de A en phase gazeuse et liquide. La composante α_{xx} du tenseur de polarisabilité donne la plus grande contribution à α_0 .

Les molécules organiques ayant une grande valeur d'hyperpolarisabilité peuvent produire des effets optiques de second ordre beaucoup plus importants que ceux pouvant être obtenus avec certains matériaux inorganiques [163,164]. L'hyperpolarisabilité statique de premier ordre du nanomatériau A est supérieure à celle du nanomatériau B en phase gazeuse et en phase liquide (eau). L'hyperpolarisabilité statique de premier ordre des nanomatériaux A

et B en phase gazeuse est respectivement 64,010 et 60,333 fois supérieure à celle de l'urée (β_0 de l'urée est de $0,3728 \times 10^{-30} \text{ cm}^5/\text{esu}$ [59]).

Tableau 3.4 : Propriétés non-linéaires (moment dipolaire μ_0 (D), composantes du tenseur de polarisabilité α_{ij} (au), polarisabilité moyenne α_0 ($\times 10^{-24}$ esu), composantes du tenseur d'hyperpolarisabilité de premier ordre β_{ijk} (au) et hyperpolarisabilité statique de premier ordre β_0 ($\times 10^{-30}$ cm^5/esu) des nanomatériaux A, B, C et D en phase gazeuse et liquide (eau).

Propriétés	SWCNT(5,5)/COMETF				SWCNT(5,5)/COBUF			
	Phase gazeuse B3LYP/6-31G(d)		Phase liquide (eau) IEFPCM B3LYP/6-31G(d)		Phase gazeuse B3LYP/6-31G(d)		Phase liquide (eau) IEFPCM B3LYP/6-31G(d)	
	A	C	A	C	B	D	B	D
μ_0	3,602	3,590	5,326	5,477	3,421	3,335	5,097	5,185
α_{xx}	895,562	1555,310	1405,610	2811,730	870,027	1595,970	1333,812	2854,470
α_{xy}	33,336	-203,205	89,114	-518,695	-15,550	-198,923	-19,3606	-502,677
α_{yy}	678,120	994,140	1145,240	1809,030	660,940	999,186	1092,150	180,411
α_{xz}	63,742	-16,109	140,026	-19,223	119,192	-42,870	196,335	-82,921
α_{yz}	48,774	-9,881	103,514	-18,128	23,499	-2,686	43,027	2,783
α_{zz}	678,443	837,896	1153,660	1476,810	789,785	862,528	1353,705	1512,760
α_0	111,105	167,109	182,756	300,813	114,490	170,579	186,463	224,350
β_{xxx}	-2491,400	-4453,120	-8438,300	-20235,800	-2165,982	-4249,570	-7409,934	-19292,300
β_{sxy}	-479,444	-606,211	-1909,590	-1809,130	-474,584	-678,849	-1861,639	-2051,570
β_{syy}	-38,892	128,510	-786,384	453,612	-183,480	135,133	-1346,140	385,502
β_{yyy}	-1,408	26,778	-12,000	-220,766	-175,445	13,773	-827,197	-196,996
β_{sxx}	167,029	-705,917	893,320	-4049,930	-649,284	-612,601	-1921,760	-3355,990
β_{syz}	215,763	-176,822	907,167	-364,443	35,599	-169,456	-40,783	-294,332
β_{yyz}	124,030	-18,402	748,127	26,946	31,377	-26,088	11,500	6,526
β_{szz}	-166,611	-352,592	-934,488	-2812,820	-142,891	-251,323	-710,089	-2361,820
β_{yyz}	-26,692	-10,699	-165,167	89,140	116,405	-26,279	465,022	51,697
β_{szz}	23,919	-120,587	287,458	-940,020	86,682	-150,705	239,712	-730,161
β_0	23,863	41,376	91,134	200,554	22,492	38,790	85,235	188,049

Comme montré dans le tableau 3.4, les propriétés non-linéaires α_0 et β_0 augmentent considérablement avec l'augmentation de la longueur du nanotube. Les valeurs des polarisabilités moyennes α_0 des nanomatériaux C et D, en phase gazeuse, sont environ 1,504 et 1,490 fois supérieures respectivement à celles des nanomatériaux A et B. Les valeurs calculées d'hyperpolarisabilités statiques de premier ordre des nanomatériaux C et D sont respectivement égales à $41,376 \times 10^{-30}$ et $38,790 \times 10^{-30} \text{ cm}^5/\text{esu}$; lesquelles sont environ 110,987 et 104,050 fois supérieures à celle de l'urée. Les valeurs de β_0 des nanomatériaux C et D, en phase gazeuse, sont environ 1,734 et 1,725 fois supérieures respectivement à celles des nanomatériaux A et B. Lasse Jensen et al. [60] ont rapporté que la polarisabilité moyenne du nanotube (5,5) augmente avec le nombre de cellules unitées et la valeur asymptotique de la polarisabilité moyenne pour un nanotube de longueur infinie tend à 282,29 au ($41,779 \times 10^{-24}$

esu). Les valeurs de α_0 des nanomatériaux modélisés sont très supérieures à celles du nanotube (5,5) isolé de longueur infini. En outre, les valeurs calculées de β_0 des nanomatériaux modélisés sont très supérieures à celles du nanotube non fonctionnalisé SWCNT(5,5) de longueur 14 Å rapporté dans la littérature [165]. Par conséquent, la fonctionnalisation du nanotube de carbone SWCNT(5,5) via le groupement fonctionnel chlorure d'acyle par les dérivés du biguanide (metformine et buformine) améliore considérablement les propriétés non-linéaires du nanotube.

3.1.2.2. Propriétés électroniques

Les densités d'états totales et les orbitales HOMO et LUMO des nanomatériaux A et B, en phase gazeuse, sont représentées à la figure 3.3. Nous observons sur ces figures que les orbitales HOMO et LUMO sont principalement localisées sur le nanotube. Le nanotube SWCNT(5,5) optimisé est semi-métallique avec un gap d'énergie HOMO-LUMO de 1,55 eV, lequel est en bon accord avec la valeur rapportée dans la littérature [166]. Lorsque le nanotube SWCNT(5,5) est fonctionnalisé avec la metformine ou la buformine, les valeurs du gap d'énergie HOMO-LUMO (E_{gap}) des nanomatériaux obtenus (voir tableau 3.5) diminuent par rapport à celle du SWCNT(5,5) isolé. Les deux nanomatériaux A et B ont approximativement la même valeur de E_{gap} (1,51 eV) en phase gazeuse. La variation de la valeur de E_{gap} du nanotube SWCNT(5,5) après les fonctionnalisations est d'environ 0,04 eV. Que ces nanomatériaux soient en phase gazeuse ou en phase liquide (eau), la caractéristique semi-métallique est conservée.

Le niveau de Fermi (E_{FL}) est la plus petite augmentation d'énergie possible lorsqu'un électron est ajouté au composé. Comme montré dans le tableau 3.5, les valeurs de E_{FL} en phase gazeuse des composés A et B sont respectivement de -3,55 et -3,53 eV. Les niveaux de Fermi de ces nanomatériaux sont inférieurs à celui du nanotube optimisé C₆₀H₂₀ (-3,39 eV) [166] et évoluent donc vers le niveau de valence comparativement aux nanotubes non fonctionnalisés. Lorsque ces nanomatériaux passent de la phase gazeuse à la phase liquide (eau), les niveaux d'énergie des orbitales HOMO et LUMO diminuent. Le champ de réaction du modèle de solvatation dans l'eau considéré (IEFPCM) modifie la structure de bande de ces nanomatériaux et diminue la valeur du niveau de Fermi comme présenté dans le tableau 3.5. Ces diminutions du niveau de Fermi pourraient entraîner une légère augmentation du travail

de sortie des nanomatériaux modélisés par rapport au nanotube SWCNT(5,5) isolé. Les valeurs de E_{gap} et E_{FL} , en phase gazeuse, du nanomatériau C sont respectivement de 1,084 et -3,597 eV, et celles du nanomatériau D sont respectivement de 1,086 et -3,579 eV.

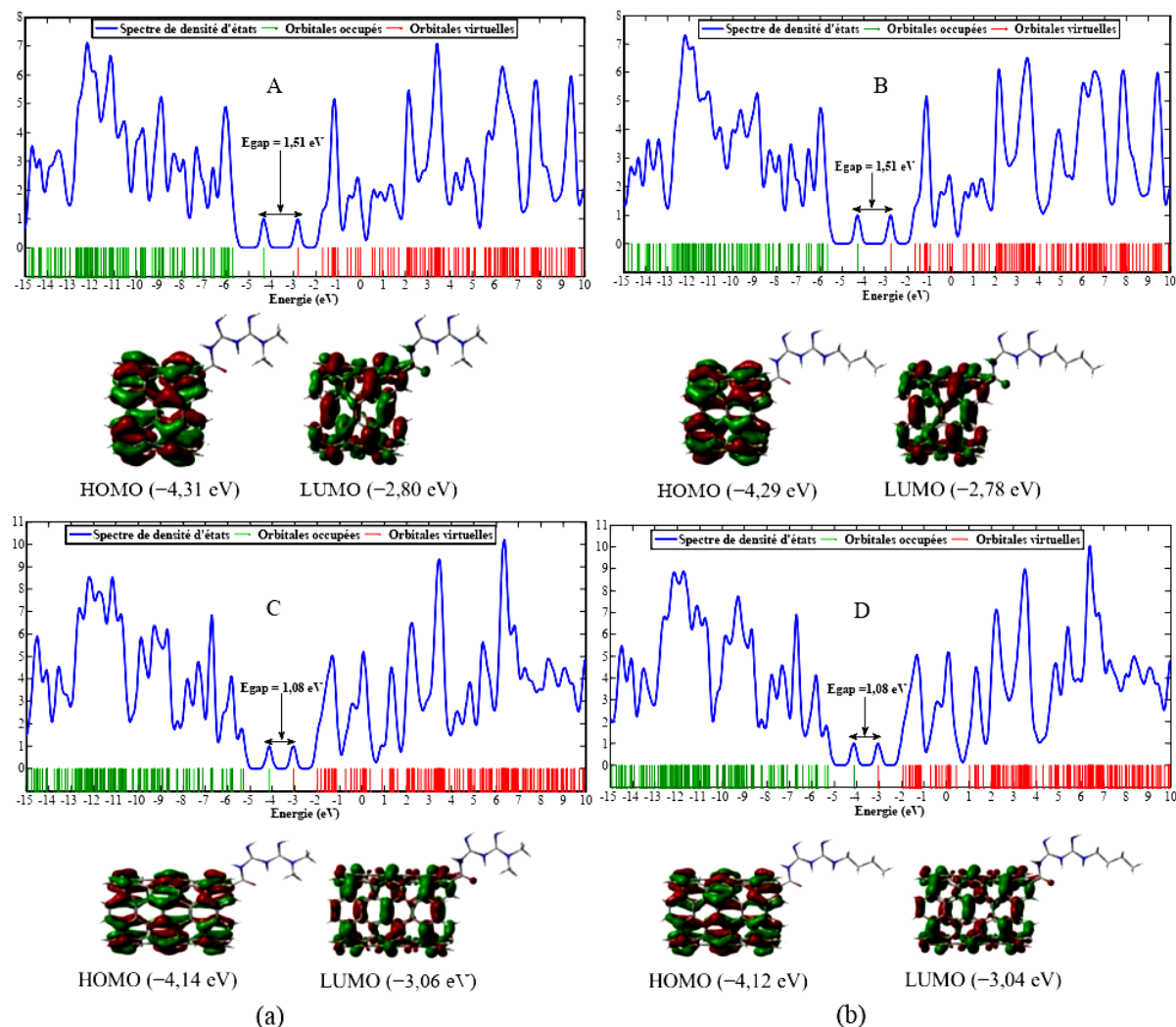


Figure 3.3 : Courbes des densités d'états et représentations graphiques des orbitales HOMO et LUMO des nanomatériaux modélisés en phase gazeuse: (a) SWCNT(5,5)/COMETF (A et C) ; (b) SWCNT(5,5)/COBUF (B et D).

Les gaps d'énergie, en phase gazeuse, des nanomatériaux C et D diminuent d'environ 0,425 et 0,424 eV en comparaison respectivement à ceux des nanomatériaux A et B. Les niveaux de Fermi, en phase gazeuse, des nanomatériaux C et D diminuent d'environ 0,043 et 0,047 eV en comparaison respectivement à ceux des nanomatériaux A et B. Pour chaque système complexe C et D, la solvatisation diminue les valeurs de E_{gap} et E_{FL} d'environ 0,420 et 0,035 eV en comparaison respectivement à ceux des nanomatériaux A et B. Ces résultats montrent que la longueur des nanotubes induit des modifications significatives des propriétés

électroniques des nanomatériaux modélisés. Les valeurs de E_{FL} et E_{gap} du nanotube $C_{90}H_{20}$ sont respectivement de -3,46 et 1,11 eV [166]. Les niveaux de Fermi des nanomatériaux C et D sont inférieures à ceux du nanotube non fonctionnalisé. Les valeurs de E_{gap} des nanomatériaux C et D diminuent d'environ 0,033 et 0,021 eV en comparaison à celle du nanotube isolé $C_{90}H_{20}$. Par conséquent, la fonctionnalisation d'un nanotube de carbone mono-paroi SWCNT(5,5) par des dérivés du biguanide améliore son caractère conducteur.

Tableau 3.5 : Propriétés électroniques (énergie HOMO E_H (eV), énergie LUMO E_L (eV), gap d'énergie E_{gap} (eV) et niveau de Fermi E_{FL} (eV)) des nanomatériaux A, B, C et D en phase gazeuse et liquide (eau).

Propriétés	SWCNT(5,5)/COMETF				SWCNT(5,5)/COBUF			
	Phase gazeuse B3LYP/6-31G(d)		Phase liquide (eau) IEFPCM B3LYP/6-31G(d)		Phase gazeuse B3LYP/6-31G(d)		Phase liquide (eau) IEFPCM B3LYP/6-31G(d)	
	A	C	A	C	B	D	B	D
E_H	-4,308	-4,139	-4,395	-4,220	-4,287	-4,122	-4,395	-4,219
E_L	-2,799	-3,055	-2,891	-3,136	-2,776	-3,036	-2,888	-3,133
E_{gap}	1,509	1,084	1,504	1,084	1,510	1,086	1,507	1,086
E_{FL}	-3,554	-3,597	-3,643	-3,678	-3,532	-3,579	-3,642	-3,676

En général, la fonctionnelle B3PW91 donne des bons résultats du gap d'énergie HOMO-LUMO (E_{gap}) [167]. Les valeurs calculées de E_{gap} , en phase gazeuse, en utilisant la fonctionnelle B3PW91 et la base 6-31G(d) des nanomatériaux A, B, C et D sont respectivement de 1,505, 1,507, 1,077 et 1,079 eV. Les valeurs calculées de E_{FL} , en phase gazeuse, en utilisant la fonctionnelle B3PW91 et la base 6-31G(d) de ces nanomatériaux sont respectivement de -3,691, -3,669, -3,748 et -3,731 eV. Les valeurs obtenues avec la fonctionnelle B3PW91, laquelle est fiable pour le calcul du gap d'énergie HOMO-LUMO [167], changent légèrement en comparaison à celles obtenues avec la fonctionnelle B3LYP. Par conséquent, les résultats des propriétés électroniques calculées avec la fonctionnelle B3LYP sont fiables.

3.1.2.3. Descripteurs moléculaires quantiques de réactivité

Les descripteurs moléculaires quantiques calculés tels que l'affinité électronique (AE), le potentiel d'ionisation (PI), l'électronégativité (χ), le potentiel chimique (μ), la dureté (η), la mollesse (S) et l'indice d'électrophilicité (ω) des nanomatériaux A, B, C et D, en phase gazeuse et en solution aqueuse, sont présentés dans le tableau 3.6.

Tableau 3.6 : Descripteurs moléculaires quantiques de réactivité des nanomatériaux A, B, C et D en phase gazeuse et liquide (eau).

Descripteurs moléculaires quantiques	SWCNT(5,5)/COMETF				SWCNT(5,5)/COBUF			
	Phase gazeuse B3LYP/6-31G(d)		Phase liquide (eau) IEFPCM B3LYP/6-31G(d)		Phase gazeuse B3LYP/6-31G(d)		Phase liquide (eau) IEFPCM B3LYP/6-31G(d)	
	A	C	A	C	B	D	B	D
AE/eV	2,799	3,055	2,891	3,136	2,776	3,036	2,888	3,133
PI/eV	4,308	4,139	4,395	4,221	4,287	4,122	4,395	4,219
χ /eV	3,554	3,597	3,643	3,678	3,532	3,579	3,642	3,676
μ /eV	-3,554	-3,597	-3,643	-3,678	-3,532	-3,579	-3,642	-3,676
η /eV	0,742	0,542	0,752	0,542	0,756	0,543	0,754	0,543
S/eV ⁻¹	1,326	1,846	1,329	1,843	1,324	1,843	1,327	1,841
ω /eV	8,374	11,939	8,821	12,471	8,254	11,801	8,799	12,437
ΔN	-0,064	-0,072	-0,080	-0,088	-0,068	-0,076	-0,071	-0,079

La solvation augmente légèrement les valeurs de AE , PI , χ , η et ω . L'affinité électronique (AE) est directement liée à l'énergie LUMO car l'orbitale LUMO (E_L) a tendance à accepter les électrons et joue donc le rôle d'accepteur d'électrons. De même, le potentiel d'ionisation (PI) est directement lié à l'énergie HOMO (E_H) car l'orbitale HOMO a tendance à donner des électrons et joue donc le rôle de donneur d'électrons. Les valeurs de AE et PI des nanomatériaux A et C changent légèrement en comparaison à celles de B et D en raison de la même localisation des orbitales HOMO et LUMO. Cela montre que les nanomatériaux modélisés ont la même tendance à accepter les électrons d'un donneur.

L'électronégativité mesure le pouvoir d'un atome d'attirer des électrons. Le potentiel chimique est relié de façon opposé à l'électronégativité. Les valeurs de χ et μ de ces composés montrent que les réactivités des nanomatériaux A et C changent légèrement par rapport à celles de B et D. La dureté est réciproquement reliée à la mollesse, laquelle est une propriété des molécules qui mesure l'étendue de la réactivité chimique. Les descripteurs η et S sont reliés au gap d'énergie. Les molécules à large gap d'énergie HOMO-LUMO sont généralement dures, alors que les molécules à faible gap d'énergie HOMO-LUMO sont molles. Comme montré dans le tableau 3.6, les mollesses des nanomatériaux A, B, C et D sont supérieures aux duretés en phase gazeuse ou liquide (eau). La caractéristique molle trouvée de ces nanomatériaux est en accord avec leur faible gap d'énergie HOMO-LUMO. Les nanomatériaux modélisés sont plus mous et moins durs que la molécule de metformine [143].

Le pouvoir électrophile de ces nanomatériaux peut être mesuré avec l'indice d'électrophilicité. L'indice d'électrophilicité fournit des informations sur l'activité et la toxicité des composés chimiques [168-170]. Un indice d'électrophilicité élevé signifie que la molécule

a un fort caractère électrophile. Le nanotube SWCNT(5,5) est plus électrophile que la molécule de metformine [157]. Les indices d'électrophilicité des nanotubes $C_{60}H_{20}$ et $C_{90}H_{20}$ calculés à partir de leurs énergies HOMO et LUMO [166] sont respectivement de 7,37 et 10,82. La comparaison des indices d'électrophilicité des nanomatériaux A, B et C, D (voir tableau 3.6) avec ceux des nanotubes $C_{60}H_{20}$ et $C_{90}H_{20}$ permet de conclure que ces nanomatériaux sont fortement électrophiles. L'augmentation de la longueur du nanotube tend à augmenter les valeurs de AE , χ , S et ω et à diminuer les valeurs de PI , μ et η . Ceci est évidemment observé dans la comparaison des descripteurs moléculaires quantiques des nanomatériaux C et D avec respectivement ceux de A et B.

Le nombre fractionnaire d'électrons transférés (ΔN) entre le radical METF ou BUF et le nanotube fonctionnalisé SWCNT(5,5)/CO est présenté dans le tableau 3.6. Une valeur positive de ΔN indique que le radical METF ou BUF agit comme un accepteur d'électrons, tandis qu'une valeur négative de ΔN indique que le radical METF ou BUF agit comme un donneur d'électrons. Dans les structures moléculaires SWCNT(5,5)/COMETF (systèmes complexes A et C) et SWCNT(5,5)/COBUF (systèmes complexes B et D), les valeurs de ΔN sont négatives, ce qui indique que le radical METF ou BUF agit comme un donneur d'électrons. Pour les systèmes moléculaires complexes A et C, environ 0,064 et 0,072 électron sont respectivement transférés en phase gazeuse du radical METF au nanotube fonctionnalisé SWCNT(5,5)/CO. Pour les systèmes moléculaires complexes B et D, environ 0,068 et 0,076 électron sont respectivement transférés en phase gazeuse du radical BUF au nanotube fonctionnalisé SWCNT(5,5)/CO.

La densité électronique totale cartographiée avec le potentiel électrostatique moléculaire est illustrée à la figure 3.4. Le potentiel augmente dans l'ordre rouge < orange < jaune < vert < bleu. Les régions les plus négatives (couleur rouge) sont liées à la réactivité électrophile et les régions les plus positives (couleur bleue) à la réactivité nucléophile [171]. Comme montré à la figure 3.4, les nanomatériaux A et B ont plusieurs sites possibles pour les réactivités électrophiles et nucléophiles. Les sites aux potentiels les plus négatifs sont localisés autour des liaisons =NH, tandis que les sites aux potentiels les plus positifs sont localisés autour des liaisons -NH et -CH des nanotubes fonctionnalisés.

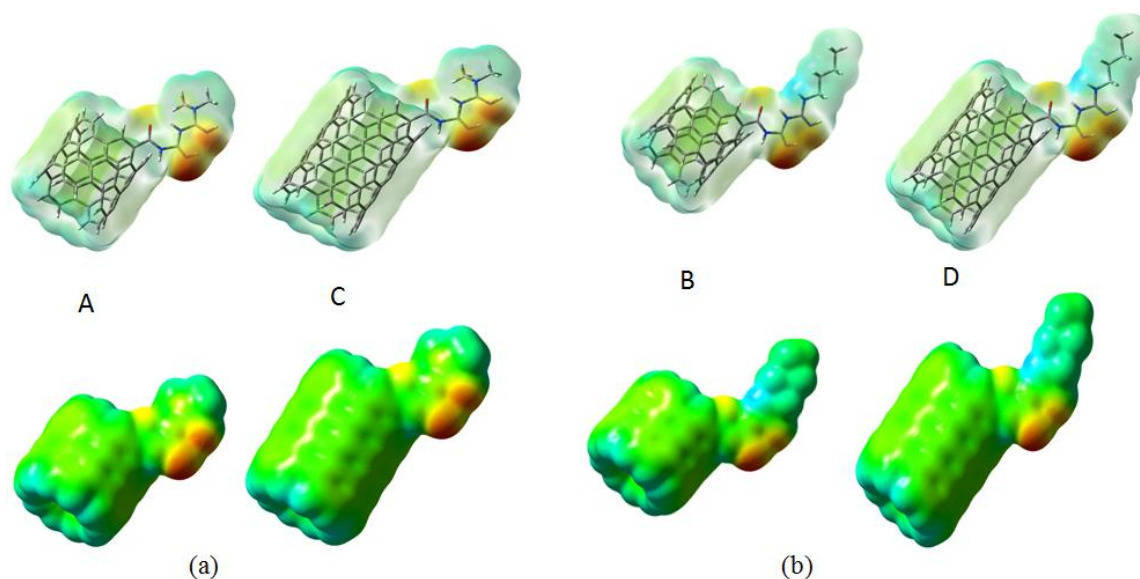


Figure 3.4 : Densités électroniques totales cartographiées avec le potentiel électrostatique moléculaire des nanomatériaux modélisés en phase gazeuse: (a) SWCNT(5,5)/COMETF (A et C) ; (b) SWCNT(5,5)/COBUF (B et D).

3.2. Etude des nanostructures modélisées par la liaison des dérivés de l'uracile à des nanotubes de carbone (5,5) fonctionnalisés par cycloaddition d'ylure d'azométhine

Dans ces modèles, le 5-fluorouracile (composé 1) et le 1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile (composé 2) sont liés de manière covalente à des nanovecteurs. Le nanovecteur (SWCNT(5,5)/C₂H₄N) est obtenu par la cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine sur la paroi des nanotubes de carbone SWCNT(5,5). La longueur du fragment de nanotube SWCNT(5,5) utilisé est de 6,15 Å. Le nanotube de carbone chaise (SWCNT(5,5)) utilisé contient 60 atomes de carbone et l'extrémité du tube contient 20 atomes d'hydrogène de chaque côté. Dans ce cas, le choix de la chiralité (5,5) est motivé par le fait que le SWCNT(5,5) est le nanotube le plus réactif à la cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine [87]. Les énergies de liaison de ces molécules thérapeutiques (composés 1 et 2) avec le nanovecteur sont calculées à l'aide des équations suivantes:

$$E_b^A = E(\text{SWCNT}(5,5)/\text{C}_2\text{H}_4\text{N}-\text{C}_4\text{H}_2\text{FO}_2\text{N}_2) - E(\text{SWCNT}(5,5)/\text{C}_2\text{H}_4\text{N}) - E(\text{C}_4\text{H}_2\text{FO}_2\text{N}_2), \quad (3.7)$$

$$E_b^B = E(\text{SWCNT}(5,5)/\text{C}_2\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_6\text{FN}_2\text{O}_3) - E(\text{SWCNT}(5,5)/\text{C}_2\text{H}_4\text{N}) - E(\text{C}_6\text{H}_6\text{FN}_2\text{O}_3), \quad (3.8)$$

où $E(\text{SWCNT}(5,5)/\text{C}_2\text{H}_4\text{N}-\text{C}_4\text{H}_2\text{FO}_2\text{N}_2)$ et $E(\text{SWCNT}(5,5)/\text{C}_2\text{H}_4\text{N}-\text{C}_6\text{H}_6\text{FN}_2\text{O}_3)$ sont respectivement les énergies électroniques totales du nanovecteur lié au radical du composé 1 et du composé 2. $E(\text{SWCNT}(5,5)/\text{C}_2\text{H}_4\text{N})$ est l'énergie électronique totale du nanovecteur ;

c'est l'énergie électronique totale du nanotube fonctionnalisé avec le radical d'ylure d'azométhine C_2H_4N . $E(C_4H_2FO_2N_2)$ et $E(C_6H_6FN_2O_3)$ sont respectivement les énergies électroniques du radical du composé 1 et du composé 2.

3.2.1. Structures moléculaires optimisées, énergies de liaison, analyse vibrationnelle et énergies libres de Gibbs de solvation des nanostructures modélisées

3.2.1.1. Structures moléculaires

Les structures géométriques optimisées du composé 1, du composé 2, de la nanostructure A et de la nanostructure B sont représentées graphiquement à la figure 3.5.

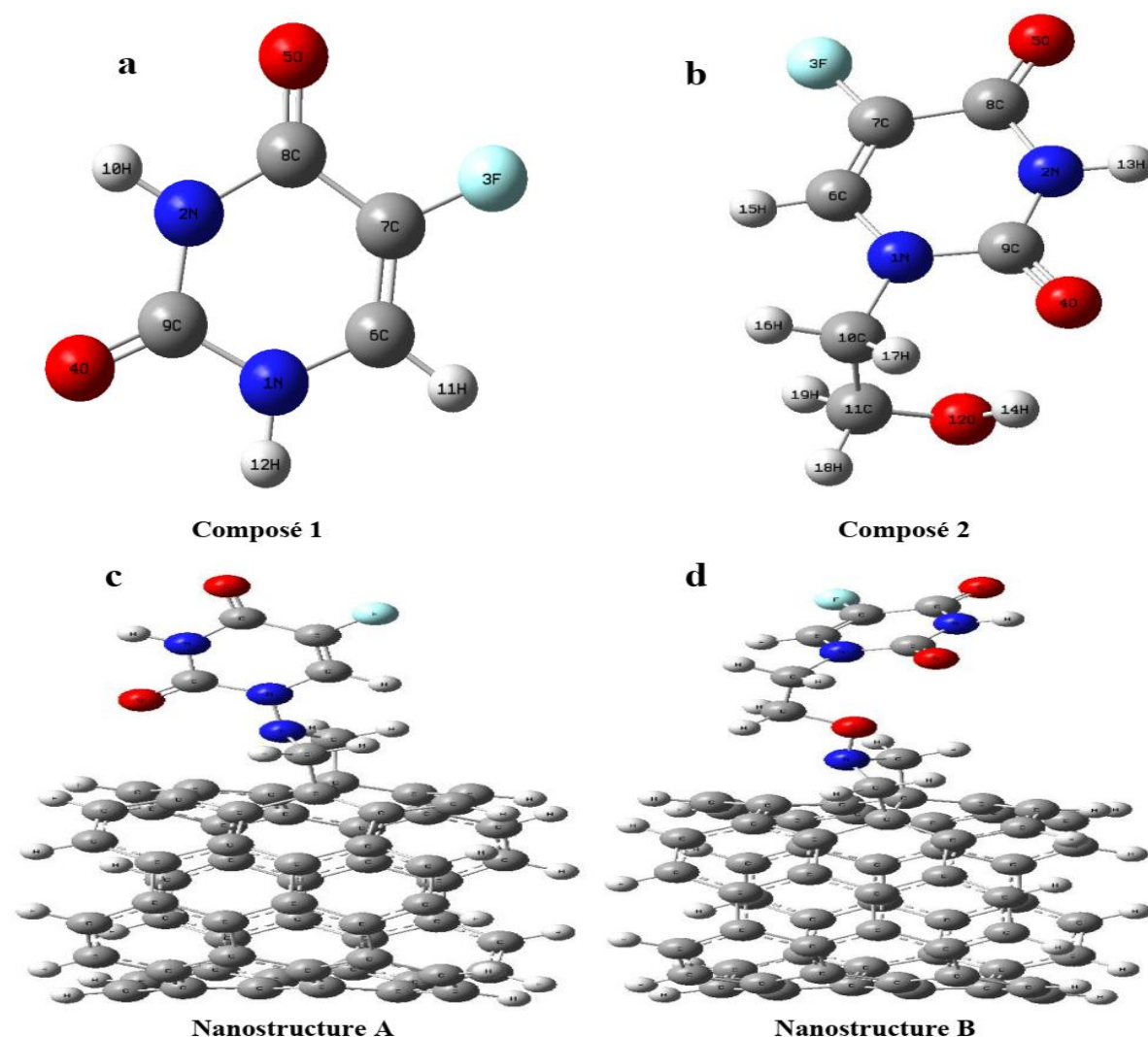


Figure 3.5 : Géométries optimisées de (a) 5-fluorouracile (composé 1), (b) 1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile (composé 2), (c) SWCNT(5,5)/ $C_2H_4N-N_2O_2FH_2C_4$ (nanostructure A) et (d) SWCNT(5,5)/ $C_2H_4N-O_3N_2FH_6C_6$ (nanostructure B) en phase gazeuse.

Le tableau 3.7 présente les longueurs de liaison et les angles du fragment de fluorouracile dans ces structures moléculaires.

Tableau 3.7 : Paramètres géométriques moléculaires des composés et des nanostructures modélisés en phase gazeuse et en solution aqueuse.

	Composé 1		Nanostructure A		Composé 2		Nanostructure B		Expérimentales [76]
	Phase Gazeuse	Solution Aqueuse	Phase Gazeuse	Solution aqueuse	Phase Gazeuse	Solution Aqueuse	Phase gazeuse	Solution Aqueuse	
<i>Longueurs des liaisons (Å)</i>									
N1-C9	1,391	1,384	1,408	1,402	1,391	1,387	1,399	1,393	1,373
N1-C6	1,381	1,376	1,389	1,387	1,382	1,379	1,382	1,379	1,376
N2-C9	1,391	1,390	1,395	1,392	1,384	1,384	1,391	1,390	1,374
N2-C8	1,407	1,401	1,404	1,397	1,409	1,401	1,405	1,398	1,385
F3-C7	1,339	1,344	1,340	1,343	1,339	1,344	1,340	1,344	1,355
O4-C9	1,216	1,222	1,212	1,217	1,227	1,230	1,218	1,223	1,228
O5-C8	1,216	1,224	1,217	1,224	1,216	1,224	1,217	1,225	1,225
C6-C7	1,346	1,348	1,345	1,346	1,348	1,349	1,347	1,348	1,329
C7-C8	1,465	1,456	1,462	1,455	1,460	1,453	1,460	1,453	1,431
<i>Angles (°)</i>									
C9-N1-C6	124,008	123,949	122,191	121,941	121,402	121,415	121,443	121,468	121,2
C9-N2-C8	128,913	128,430	130,098	129,609	129,033	128,570	129,527	128,991	128,2
C7-C6-N1	120,660	120,415	122,089	121,837	122,294	121,817	122,514	122,092	121,3
C6-C7-F3	121,364	121,500	121,249	121,305	121,096	121,205	121,114	121,241	120,6
C6-C7-C8	121,610	121,708	121,525	121,689	121,617	121,793	121,507	121,667	122,5
F3-C7-C8	117,027	116,793	117,226	117,007	117,286	117,001	117,378	117,090	116,9
O5-C8-N2	122,032	121,931	122,196	122,244	122,045	122,058	122,224	122,185	120,8
O5-C8-C7	125,890	125,710	126,251	125,955	126,622	126,246	126,443	126,121	127,3
N2-C8-C7	112,078	112,359	111,553	111,801	111,333	111,696	111,333	111,693	111,9
O4-C9-N2	124,032	123,388	122,826	122,183	122,574	122,135	122,509	122,059	121,6
O4-C9-N1	123,237	123,473	124,630	124,693	123,065	123,177	123,814	123,851	123,4
N2-C9-N1	112,732	113,139	112,544	113,124	114,356	114,688	113,673	114,087	114,9

Les longueurs de liaison et les angles calculés sont légèrement différents des valeurs expérimentales. Une explication raisonnable de ces différences est que les résultats expérimentaux sont obtenus à partir d'un ensemble de molécules en phase solide alors que les résultats théoriques sont obtenus à partir des molécules isolées en phase gazeuse ou en solution aqueuse. Les modifications des paramètres structuraux des systèmes moléculaires modélisés en solution aqueuse en comparaison à ceux en phase gazeuse sont induites par l'interaction dipolaire entre la molécule solvatée et le milieu solvant. Le décalage maximum entre les valeurs théoriques et expérimentales des longueurs de liaison est d'environ 0,034 Å et se situe au niveau de la liaison C7-C8. Pour les angles de valence, le décalage maximum entre les valeurs théoriques et expérimentales est d'environ 2,808° et se situe au niveau de l'angle de valence C9-N1-C6.

Ainsi, les longueurs de liaison et les angles du fragment de fluorouracile dans les structures moléculaires modélisées avec la B3LYP/6-31G(d) sont en bon accord avec les données cristallographiques aux rayons X [76]. Les paramètres structuraux du fragment de fluorouracile changent très légèrement lorsque les radicaux du composé 1 et du composé 2

sont liés au nanovecteur. Le nanotube SWCNT(5,5) subit une légère distorsion de la longueur de la liaison C–C aux sites de la fonctionnalisation covalente avec le groupe fonctionnel ylure d'azométhine. Cette distorsion est due à la fonctionnalisation latérale sur la paroi et est en accord avec les résultats présentés par Veloso et al. [172]. L'hybridation passe de sp^2 à sp^3 au site de fonctionnalisation. Cela entraîne des modifications de la longueur de la liaison C-C de 1,42 Å à ~1,71 Å entre les atomes de carbone sur les sites de fonctionnalisation. De même, la longueur de la liaison C-C varie de 1,42 Å à ~1,51 Å entre chaque atome de carbone sur les sites de fonctionnalisation et ses deux autres atomes de carbone voisins sur le nanotube.

3.2.1.2. Energies de liaison et analyse vibrationnelle

La stabilité structurale des structures moléculaires modélisées peut être décrite avec les énergies électroniques totales calculées. La stabilité des nanostructures A et B est évaluée en calculant l'énergie de liaison E_b entre le nanovecteur et les radicaux des composés 1 et 2. Le tableau 3.8 présente les énergies de liaison des nanostructures A et B en phase gazeuse et en solution aqueuse.

Tableau 3.8 : Energies de liaison (E_b) de la fixation covalente des radicaux des composés 1 et 2 au nanovecteur modélisé 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)	-44,029	-42,197	-47,740	-44,759

Comme montré dans le tableau 3.8, les valeurs des énergies de liaison sont négatives en phase gazeuse et en solution aqueuse ; ce qui signifie que la liaison des radicaux des composés 1 et 2 au nanovecteur est énergétiquement favorable. Les valeurs de E_b des nanostructures A et B en phase gazeuse sont respectivement de -44,029 et -47,740 kcal/mol; tandis que dans l'eau, les valeurs de E_b sont respectivement de -42,197 et -44,759 kcal/mol. L'ordre des corrections de superposition des bases (BSSE) sur les énergies de liaison des nanostructures A et B est respectivement d'environ 5,252 et 4,415 kcal/mol. Le processus de formation de la nanostructure B est plus énergétiquement stable que celui de A dans les deux milieux considérés. La solvation augmente l'énergie de liaison des nanostructures A et B respectivement d'environ 1,832 et 2,981 kcal/mol. De plus, les calculs des fréquences vibrationnelles ont également été effectués pour confirmer que les nanostructures A et B sont

stables. La figure 3.6 montre les spectres vibrationnels IR et Raman des composés 1 et 2, ainsi que ceux des nanostructures A et B. Ces nanostructures sont stables et les minima trouvés sont des minima locaux sur la surface d'énergie potentielle, car aucune fréquence imaginaire n'a été observée dans leurs spectres vibrationnels (voir figure 3.6).

Certains modes de vibration du fragment de fluorouracile des nanostructures A et B sont décrits et comparés à ceux des composés 1 et 2. Le tableau 3.9 montre les fréquences vibrationnelles et les descriptions de certains modes des structures moléculaires modélisées. La vibration d'étirement N-H a été théoriquement observée à $3613,15\text{ cm}^{-1}$ avec le niveau de calcul B3LYP/6-311++G(d,p) [173] et expérimentalement à $3427,4\text{ cm}^{-1}$ [174] dans le spectre du composé 1. Dans le spectre du composé 2, cette vibration a été observée expérimentalement à 3410 cm^{-1} [76]. De même, la vibration d'étirement C-H a été théoriquement observée à $3229,48\text{ cm}^{-1}$ avec le niveau de calcul B3LYP/6-311++G(d,p) dans le composé 1 [173] et expérimentalement à 2994 cm^{-1} dans le spectre du composé 2 [76]. Dans la molécule d'uracile, les modes vibrationnels N-H et C-H ont été respectivement observés expérimentalement à 3160 et 3090 cm^{-1} [175] et théoriquement sans facteur d'échelle avec la fonctionnelle/base B3LYP/6-311++G(d,p) à 3597 et 3244 cm^{-1} [175]. Dans les spectres des nanostructures A et B (voir figure 3.6), les pics théoriquement observés respectivement à $3600,25$ et $3601,72\text{ cm}^{-1}$ correspondent aux modes d'étirement N-H et ceux observés respectivement à $3252,48$ et $3238,02\text{ cm}^{-1}$ correspondent aux modes d'étirement C-H.

De la même manière, les modes de vibration d'étirement C=C et C-F sont observés expérimentalement dans le composé 1 respectivement à 1685 et 1247 cm^{-1} [173]. Dans le spectre des nanostructures A et B, les vibrations d'étirement C=C sont théoriquement observées respectivement à $1721,50$ et $1728,67\text{ cm}^{-1}$, tandis que les vibrations C-F sont observées respectivement à $1250,57$ et $1264,25\text{ cm}^{-1}$. Il a été rapporté que les modes d'étirement du groupe carbonyle C=O sont théoriquement observés dans la région $1828,92$ - $1801,61\text{ cm}^{-1}$ avec le niveau de calcul B3LYP/6-311++G(d, p) [173] et observés expérimentalement dans la région $1767,8$ - $1742,3\text{ cm}^{-1}$ dans le composé 1 [174]. Les vibrations d'étirement C=O sont théoriquement observées respectivement dans les régions $1838,43$ - $1812,85\text{ cm}^{-1}$ et $1821,34$ - $1811,83\text{ cm}^{-1}$ dans les spectres des nanostructures A et B. Les fréquences vibrationnelles calculées sont en bon accord avec les valeurs expérimentales présentées dans le tableau 3.9 en utilisant le facteur d'échelle 0,9613, lequel est approprié pour l'analyse vibrationnelle avec le niveau de calcul B3LYP/6-31G(d) [133]. Ainsi, les modes

vibrationnels des composés 1 et 2 changent légèrement lorsqu'ils sont liés de manière covalente à l'ylure d'azométhine fonctionnalisé sur la paroi du nanotube de carbone SWCNT(5,5).

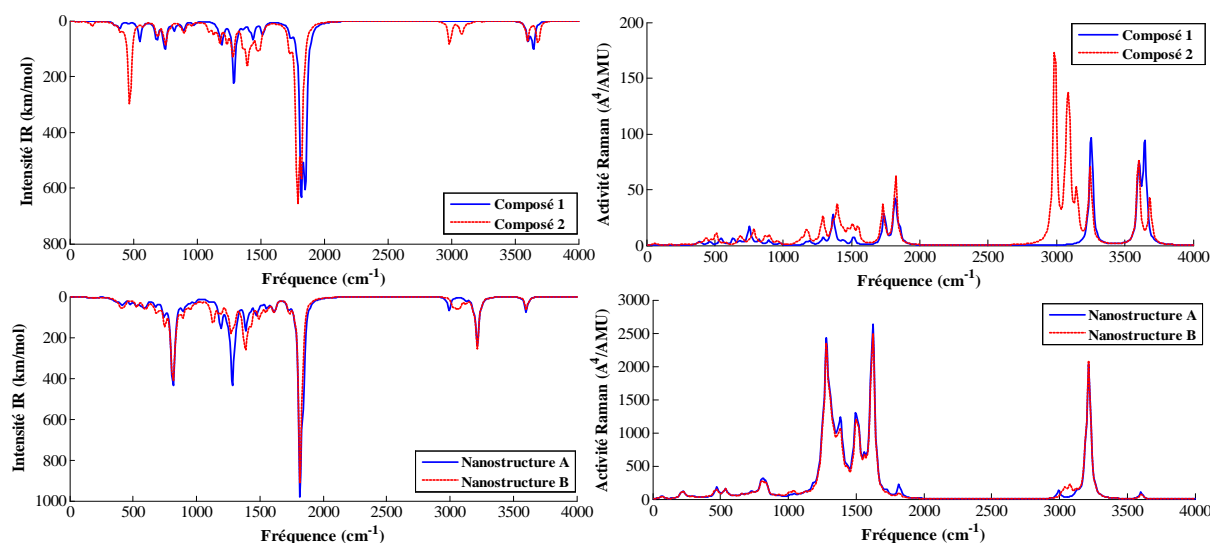


Figure 3.6 : Spectres vibrationnels IR et Raman des composés et des nanostructures modélisés par simulation DFT.

Tableau 3.9 : Fréquences vibrationnelles et descriptions de certains modes de vibration des composés et des nanostructures modélisés.

Fréquences vibrationnelles calculées (cm ⁻¹)				Fréquences vibrationnelles expérimentales (cm ⁻¹) [173-175]	Descriptions
Nanostructure A	Nanostructure B	Composé 1	Composé 2		
3600,25	3601,72	3601,22	3598,33	3427,4	Etirement N–H
3252,48	3238,02	3251,25	3244,75	3090	Etirement C–H
1838,43–1812,85	1821,34–1811,83	1848,01–1814,99	1818,34–1786,44	1767,8–1742,3	Etirement C=O
1721,50	1728,67	1733,90	1725,07	1685	Etirement C=C
1250,57	1264,25	1286,05	1272,96	1247	Etirement C–F

3.2.1.3. Energies libres de Gibbs de solvation

Les composés thérapeutiques doivent être solubles dans l'eau pour pouvoir franchir les barrières biologiques, comme rapporté dans la littérature [176]. Le degré de solubilité d'une substance peut être prédit avec l'énergie libre de Gibbs de solvation [177]. Plus l'énergie libre de Gibbs de solvation est négative, plus l'indice de dissolution est élevé. Du point de vue thermodynamique, les valeurs négatives de l'énergie libre de Gibbs de solvation indiquent que le processus de solvation est spontané. Ayesha Zafar et al. [178] ont rapporté que les molécules thérapeutiques avec $\Delta G_{sol} < -12$ Kcal/mol sont des bons candidats pour être des médicaments de qualité. Comme montré dans le tableau 3.10, les nanostructures A et B sont plus solubles que les molécules isolées (composés 1 et 2). Les valeurs de ΔG_{sol} des

nanostructures A et B sont respectivement inférieures à celles des composés 1 et 2 d'environ 10,080 et 11,187 kcal/mol. Le processus de solvation des structures moléculaires modélisées est spontané car les valeurs calculées de ΔG_{sol} sont négatives. À une température constante de 298,15 K et une pression de 1 atm, la nanostructure B est plus soluble dans l'eau que la nanostructure A. Le degré de solubilité des nanostructures A et B est très supérieur à celui de nombreuses molécules anticancéreuses telles que la doxorubicine ($\Delta G_{sol} = -18,08$ kcal/mol) [179], la daunorubicine ($\Delta G_{sol} = -16,23$ kcal/mol) [179], le témozolomide ($\Delta G_{sol} = -12,35$ kcal/mol) [180], la carmustine ($\Delta G_{sol} = -6,27$ kcal/mol) [180]. Ces résultats montrent que la solubilité des composés 1 et 2 augmente de manière significative en utilisant des nanotubes SWCNT(5,5) fonctionnalisés avec l'ylure d'azométhine comme nanovecteurs pour la délivrance de médicaments.

Tableau 3.10 : Energie libre de Gibbs de solvation des composés et des nanostructures modélisés.

	Composé 1	Nanostructure A	Composé 2	Nanostructure B
Energie totale après la correction PCM, E_{corr}^{PCM} (en Hartree)	-514,056	-2945,163	-667,894	-3098,994
Energie libre de Gibbs de solvation, ΔG_{sol} (en kcal/mol)	-12,545	-22,625	-14,132	-25,319

3.2.2. Propriétés thermodynamiques, non-linéaires et électroniques et descripteurs moléculaires quantiques de réactivité des structures moléculaires modélisées

3.2.2.1. Propriétés thermodynamiques

Les fonctions thermodynamiques standards (enthalpie, énergie libre de Gibbs et entropie) des nanostructures et des composés modélisés ont été calculées à partir de l'analyse vibrationnelle et de la thermodynamique statistique. Ces propriétés thermodynamiques sont présentées dans le tableau 3.11 et les graphiques de corrélation entre les propriétés thermodynamiques H_m^0 , G_m^0 , S_m^0 et les températures T sont illustrés à la figure 3.7. Les valeurs de G_m^0 diminuent tandis que les valeurs de H_m^0 et S_m^0 augmentent à toutes les températures de 100 à 900 K. Cela est due au fait que les intensités des vibrations moléculaires augmentent avec l'élévation de la température. Les valeurs de H_m^0 , G_m^0 et S_m^0 des nanostructures A et B sont très supérieures à celles des composés 1 et 2. Par conséquent, la liaison covalente des composés 1 et 2 aux nanovecteurs utilisés augmente considérablement les valeurs des propriétés thermodynamiques standards de ces composés. Les équations de

corrélation quadratique des structures moléculaires modélisées avec le niveau de calcul B3LYP/6-31G(d) sont les suivantes :

composé 1 :

$$H_m^0 = 1,039 \times 10^{-4} T^2 + 0,0567T + 203,373 \quad (R^2 = 0,9997), \quad (3.9)$$

$$G_m^0 = -1,711 \times 10^{-4} T^2 - 0,248T + 212,639 \quad (R^2 = 0,9999), \quad (3.10)$$

$$S_m^0 = -1,453 \times 10^{-4} T^2 + 0,488T + 216,846 \quad (R^2 = 0,9999), \quad (3.11)$$

composé 2 :

$$H_m^0 = 1,588 \times 10^{-4} T^2 + 0,082T + 364,663 \quad (R^2 = 0,9996),$$

(3.12)

$$G_m^0 = -2,628 \times 10^{-4} T^2 - 0,265T + 376,884 \quad (R^2 = 0,9999), \quad (3.13)$$

$$S_m^0 = -1,940 \times 10^{-4} T^2 + 0,706T + 230,029 \quad (R^2 = 0,9990), \quad (3.14)$$

nanostructure A :

$$H_m^0 = 1,046 \times 10^{-3} T^2 + 0,208T + 1864,217 \quad (R^2 = 0,9996), \quad (3.15)$$

$$G_m^0 = -1,298 \times 10^{-3} T^2 - 0,219T + 1896,988 \quad (R^2 = 0,9999), \quad (3.16)$$

$$S_m^0 = -3,290 \times 10^{-4} T^2 + 2,890T + 165,332 \quad (R^2 = 0,9997), \quad (3.17)$$

nanostructure B :

$$H_m^0 = 1,110 \times 10^{-3} T^2 + 0,223T + 2026,626 \quad (R^2 = 0,9996), \quad (3.18)$$

$$G_m^0 = -1,382 \times 10^{-3} T^2 - 0,260T + 2061,934 \quad (R^2 = 0,9999), \quad (3.19)$$

$$S_m^0 = -3,679 \times 10^{-4} T^2 + 3,095T + 197,927 \quad (R^2 = 0,9997). \quad (3.20)$$

Tableau 3.11 : Enthalpie standard H_m^0 (kJ/mol), énergie libre de Gibbs standard G_m^0 (kJ/mol), et entropie standard S_m^0 (J/mol/K) des composés et des nanostructures modélisés à des températures comprises entre 100 et 900 K.

Composé 1										
Température (K)	100	200	298.15	300	400	500	600	700	800	900
H_m^0	211,489	218,405	228,531	228,752	242,116	257,947	275,751	295,114	315,727	337,348
G_m^0	185,195	156,501	124,094	123,446	86,4026	45,6889	1,59630	-45,6102	-95,6785	-148,391
S_m^0	262,940	309,520	350,283	351,020	389,282	424,516	456,925	486,749	514,258	539,710
Nanostructure A										
Température (K)	100	200	298.15	300	400	500	600	700	800	900

H_m^0	1907,644	1944,262	2011,07	2011,622	2108,608	2231,032	2373,940	2532,971	2704,719	2886,619
G_m^0	1860,077	1800,708	1718,46	1715,626	1603,110	1463,045	1296,326	1104,350	888,673	650,839
S_m^0	475,600	717,750	981,419	986,633	1263,75	1535,98	1796,02	2040,89	2270,06	2484,20
Composé 2										
Température (K)	100	200	298,15	300	400	500	600	700	800	900
H_m^0	376,313	386,505	401,245	401,568	425,728	444,631	471,416	500,869	532,496	565,916
G_m^0	346,676	313,503	274,722	273,937	233,120	177,775	121,936	61,3947	-3,52342	-72,5137
S_m^0	296,370	365,010	424,360	425,437	481,520	533,712	582,467	627,820	670,024	709,367
Nanostructure B										
Température (K)	100	200	298,15	300	400	500	600	700	800	900
H_m^0	2072,600	2112,259	2184,04	2184,128	2287,211	2417,272	2569,154	2738,274	2921,041	3114,742
G_m^0	2019,825	1954,187	1864,49	1860,933	1738,476	1586,749	1406,700	1199,800	967,688	711,990
S_m^0	527,800	790,350	1071,78	1077,33	1371,82	1661,04	1937,42	2197,81	2441,69	2669,72

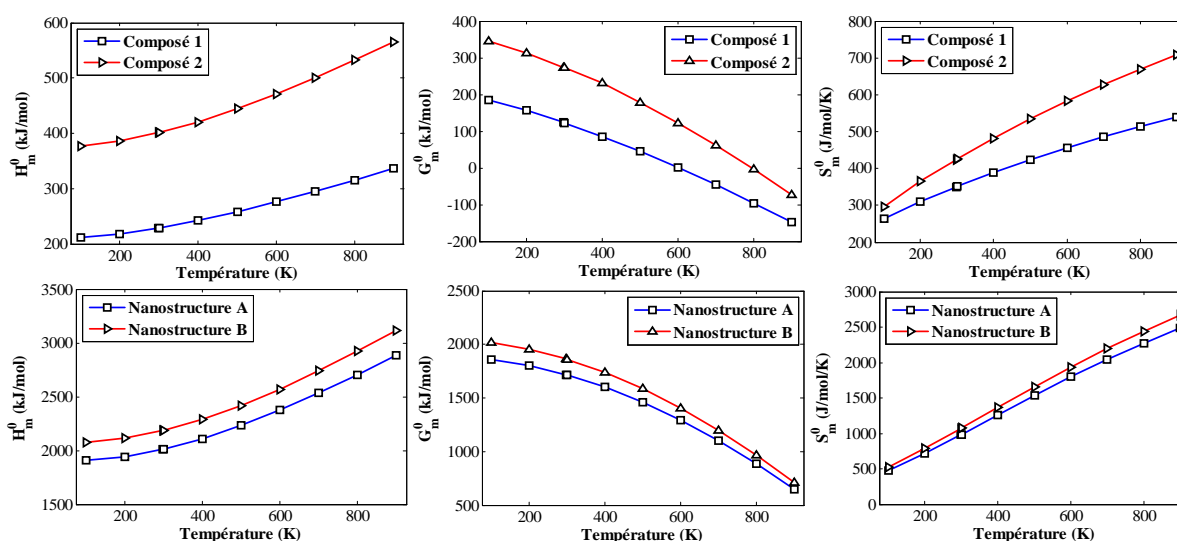


Figure 3.7 : Courbes de corrélation de l'enthalpie standard H_m^0 , de l'énergie libre de Gibbs standard G_m^0 et de l'entropie standard S_m^0 avec les températures des composés et des nanostructures modélisés (100–900 K).

Les enthalpies totales (H_m) et les énergies libres de Gibbs totales (G_m) sont calculées par la somme des énergies électroniques totales et des valeurs thermodynamiques standard correspondantes. Les énergies électroniques totales obtenus avec le niveau de calcul B3LYP/6–31G (d) des nanostructures A et B sont respectivement de -2945.127 et -3098.954 Hartree ; tandis que celles des composés 1 et 2 sont respectivement de -514.036 et -667.871 Hartree. Les valeurs calculées de H_m et G_m à 298,15 K du composé 1 sont respectivement de -513,949 et -513,989 Hartree. Ces résultats obtenus avec le niveau de calcul B3LYP/6–31G(d) sont en bon accord avec ceux rapportés dans la littérature [181]. Les équations dérivées ont de fortes corrélations avec les valeurs calculées et pourraient être utiles pour des études ultérieures sur la nanostructure A, la nanostructure B, le composé 1 et le composé 2 avec le niveau de calcul B3LYP/6–31G(d). Ainsi, les valeurs des propriétés

thermodynamiques standards de ces structures moléculaires modélisées peuvent être prédites à toute autre température sur la base de ces équations.

La faisabilité thermodynamique 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) et la variation d'entropie (ΔS_T). Les valeurs de ΔH_T , ΔG_T et ΔS_T ont été calculées à l'aide d'équations similaires à celles utilisées pour calculer les énergies de liaison. Le tableau 3.12 montre les valeurs calculées de ΔH_T , ΔG_T et ΔS_T . Comme le montre la figure 3.8, les valeurs de ΔH_T et ΔS_T augmentent lorsque la température est supérieure ou inférieure à 200 K. Pour la nanostructure A, les valeurs minimales de ΔH_T et ΔS_T sont respectivement de -166,878 kJ/mol et -198,861 J/mol/K. Pour la nanostructure B, les valeurs minimales de ΔH_T et ΔS_T sont respectivement de -179,982 kJ/mol et -186,092 J/mol/K. Les valeurs de ΔH_T et ΔS_T sont négatives pour des températures comprises entre 100 et 900 K. Cela montre que les réactions de synthèse des nanostructures A et B sont exothermiques et la formation de ces nanostructures est effectuée de manière ordonnée. Comme montré clairement à la figure 3.8, les valeurs de ΔG_T des réactions de synthèse des nanostructures A et B augmentent dans l'intervalle de 100 à 900 K. Les valeurs de ΔG_T des réactions de synthèse de la nanostructure B sont négatives pour toutes les températures considérées. Mais comme montré dans le tableau 3.12, les valeurs de ΔG_T des réactions de synthèse de la nanostructure A sont négatives pour $T \leq 800$ K. Par conséquent, nous pouvons conclure que les réactions de synthèse des nanostructures A et B sont spontanées et thermodynamiquement favorables pour des températures inférieures à 800 K.

Tableau 3.12 : Variation d'enthalpie ΔH_T (kJ/mol), variation d'énergie libre de Gibbs ΔG_T (kJ/mol) et variation d'entropie ΔS_T (J/mol/K) des nanostructures A et B à des températures comprises entre 100 et 900 K.

Nanostructure A										
Température (K)	100	200	298.15	300	400	500	600	700	800	900
ΔH_T	-166,877	-166,878	-166,551	-166,542	-166,073	-165,484	-164,766	-163,923	-162,970	-161,923
ΔG_T	-147,014	-127,106	-107,682	-107,285	-87,601	-68,048	-48,626	-29,334	-10,171	8,867
ΔS_T	-198,638	-198,861	-197,443	-197,522	-196,182	-194,873	-193,567	-192,270	-190,999	-189,767
Nanostructure B										
Température (K)	100	200	298.15	300	400	500	600	700	800	900

ΔH_T	-179,719	-179,982	-179,923	-179,920	-179,707	-179,329	-178,775	-178,062	-177,213	-176,254
ΔG_T	-161,313	-142,764	-124,538	-124,161	-105,603	-87,117	-68,723	-50,436	-32,260	-14,198
ΔS_T	-184,059	-186,092	-185,761	-185,863	-185,261	-184,424	-183,419	-182,322	-181,191	-180,063

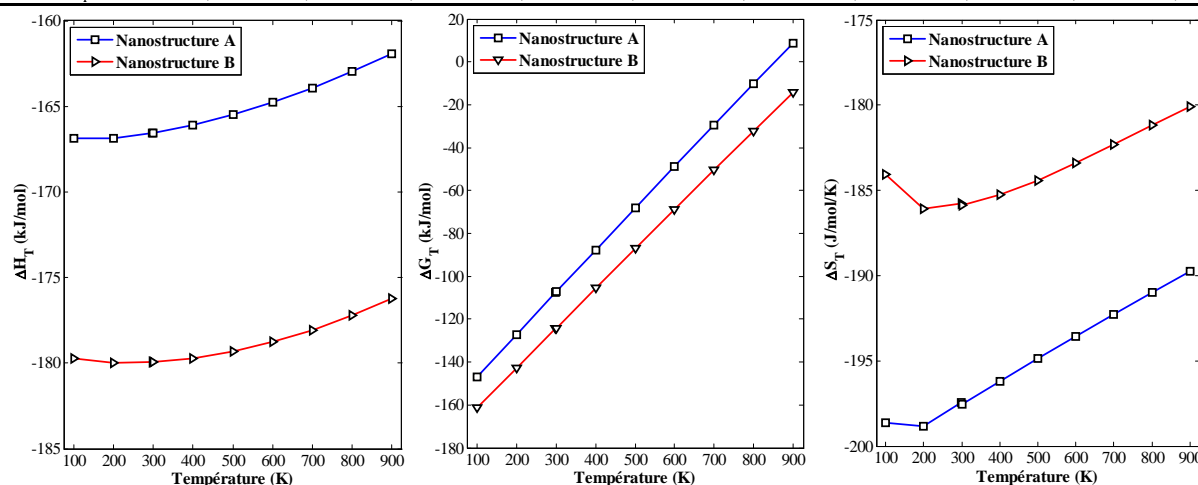


Figure 3.8 : Courbes de la variation d'enthalpie (ΔH_T), de la variation d'énergie libre de Gibbs (ΔG_T) et de la variation d'entropie (ΔS_T) avec les températures (T) des nanostructures modélisées.

3.2.2.2. Propriétés non-linéaires

Comme montré dans le tableau 3.13, toutes les propriétés NLO des structures moléculaires modélisées augmentent lorsque nous passons de la phase gazeuse à une solution aqueuse. Le champ réactionnel de l'eau induit l'augmentation du moment dipolaire des structures moléculaires modélisées. Les composés 1 et 2 sont respectivement plus polaires que les nanostructures A et B en phase gazeuse et en solution aqueuse. Cependant, les valeurs des polarisabilités moyennes et des hyperpolarisabilités statiques de premier ordre des nanostructures A et B sont très supérieures à celles des composés 1 et 2 dans les milieux considérés.

Le moment dipolaire du composé 1 est en bon accord avec la valeur théorique de 3,93 D en phase gazeuse rapportée dans la littérature [182]. Les valeurs de α_0 des nanostructures modélisées sont très supérieures à la valeur de α_0 du SWCNT(5,5) de longueur infinie ($282,290$ Hartree soit $465,433 \times 10^{-41} \text{ C}^2 \text{ m}^2 \text{ J}^{-1}$) rapportée dans la littérature [60]. Les valeurs calculées de β_0 des nanostructures A et B sont respectivement de $2971,625 \times 10^{-53}$ et $985,279 \times 10^{-53} \text{ C}^3 \text{ m}^3 \text{ J}^{-2}$ en phase gazeuse, $5206,705 \times 10^{-53}$ et $5447,288 \times 10^{-53} \text{ C}^3 \text{ m}^3 \text{ J}^{-2}$ en solution aqueuse. Comme nous l'avons précédemment mentionné, l'urée est la molécule organique largement utilisée comme référence pour la comparaison de bons composés

organiques NLO. Les valeurs de β_0 des nanostructures A et B sont d'environ 21,476 et 7,121 fois supérieures à celle de l'urée en phase gazeuse (β_0 de l'urée est de $0.3728 \times 10^{-30} \text{ cm}^5/\text{esu}$, ce qui correspond à $138.365 \times 10^{-53} \text{ C}^3\text{m}^3\text{J}^{-2}$) [59]. Ana et al. [165] ont rapporté que la valeur de β_0 du nanotube SWCNT(5,5) non fonctionnalisé de longueur 14 Å est de $1,15 \times 10^{-30} \text{ cm}^5/\text{esu}$ ($426,822 \times 10^{-53} \text{ C}^3\text{m}^3\text{J}^{-2}$) avec le niveau de calcul B3LYP/6-31G(d). La valeur calculée de β_0 du nanotube SWCNT(5,5) utilisé est de $5,126 \times 10^{-57} \text{ C}^3\text{m}^3\text{J}^{-2}$ avec la B3LYP/6-31G(d). Les valeurs de β_0 des nanostructures étudiées sont très supérieures à celle du nanotube SWCNT(5,5) de longueur 14 Å et à celle du fragment de nanotube considéré dans ces modèles de nanostructure. Par conséquent, la fonctionnalisation latérale sur la paroi du nanotube de carbone SWCNT(5,5) avec les dérivés d'uracile considérés via la cycloaddition d'ylure d'azométhine améliore considérablement les propriétés non-linéaires du nanotube de carbone.

Tableau 3.13 : Propriétés non-linéaires (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 ($\times 10^{-53} \text{ C}^3\text{m}^3\text{J}^{-2}$) des composés et des nanostructures modélisés en phase gazeuse et en solution aqueuse.

Propriétés	Composé 1		Nanostructure A		Composé 2		Nanostructure B	
	Phase gazeuse	Solution aqueuse	Phase Gazeuse	Solution aqueuse	Phase gazeuse	Solution aqueuse	Phase gazeuse	Solution aqueuse
μ_0	13,017	17,441	12,516	16,690	14,769	19,679	14,509	18,766
α_0	93,271	118,256	1221,194	2017,004	137,465	174,693	1245,376	2060,971
β_0	97,971	207,782	2971,625	5206,705	310,105	452,841	985,279	5447,288

3.2.2.3. Propriétés électroniques

Les densités d'états totales des nanostructures A et B et des composés 1 et 2 en phase gazeuse sont représentées à la figure 3.9. Les orbitales HOMO et LUMO des structures moléculaires modélisées sont représentées graphiquement à la figure 3.10. Les orbitales HOMO et LUMO des nanostructures A et B sont principalement localisées sur les nanotubes. Cependant, la fonctionnalisation latérale du nanotube SWCNT(5,5) avec les dérivés de l'uracile considérés via la cycloaddition d'ylure d'azométhine affecte le gap d'énergie HOMO-LUMO du nanotube. Comme montré dans le tableau 3.14, les valeurs calculées de E_{gap} des nanostructures A et B sont respectivement de 1,461 et 1,473 eV en phase gazeuse, 1,470 et 1,474 eV en solution aqueuse. Les valeurs de E_{gap} des nanostructures A et B sont très

inférieures à celles des composés 1 et 2 dans les milieux considérés. De plus, les valeurs calculées de E_{gap} sont inférieures à celle du nanotube SWCNT(5,5) non fonctionnalisé ($C_{60}H_{20}$, $E_{gap} = 1,560$ eV) rapportée dans la littérature [166]. Les variations de la valeur de E_{gap} du nanotube isolé en comparaison à celles des nanostructures A et B sont respectivement d'environ 0,099 et 0,087 eV en phase gazeuse. La conductivité électrique d'un système moléculaire est liée au gap d'énergie par la relation

$$\sigma \propto \exp\left(\frac{-E_{gap}}{2kT}\right), \quad (3.21)$$

où k est la constante de Boltzmann [183]. Ainsi, la fonctionnalisation des dérivés de l'uracile considérés à la surface des nanotubes SWCNT(5,5) via la cycloaddition d'ylure d'azométhine améliore le caractère conducteur du nanotube de carbone.

Tableau 3.14 : Propriétés électroniques (énergie HOMO E_H (eV), énergie LUMO E_L (eV) et gap d'énergie E_{gap} (eV)) des composés et des nanostructures modélisés en phase gazeuse et en solution aqueuse.

Propriétés	Composé 1		Nanostructure A		Composé 2		Nanostructure B	
	Phase gazeuse	Solution aqueuse	Phase Gazeuse	Solution aqueuse	Phase gazeuse	Solution aqueuse	Phase gazeuse	Solution aqueuse
E_H	-6,785	-6,612	-4,195	-4,249	-6,686	-6,546	-4,151	-4,226
E_L	-1,379	-1,225	-2,734	-2,779	-1,423	-1,292	-2,678	-2,752
E_{gap}	5,406	5,387	1,461	1,470	5,263	5,254	1,473	1,474

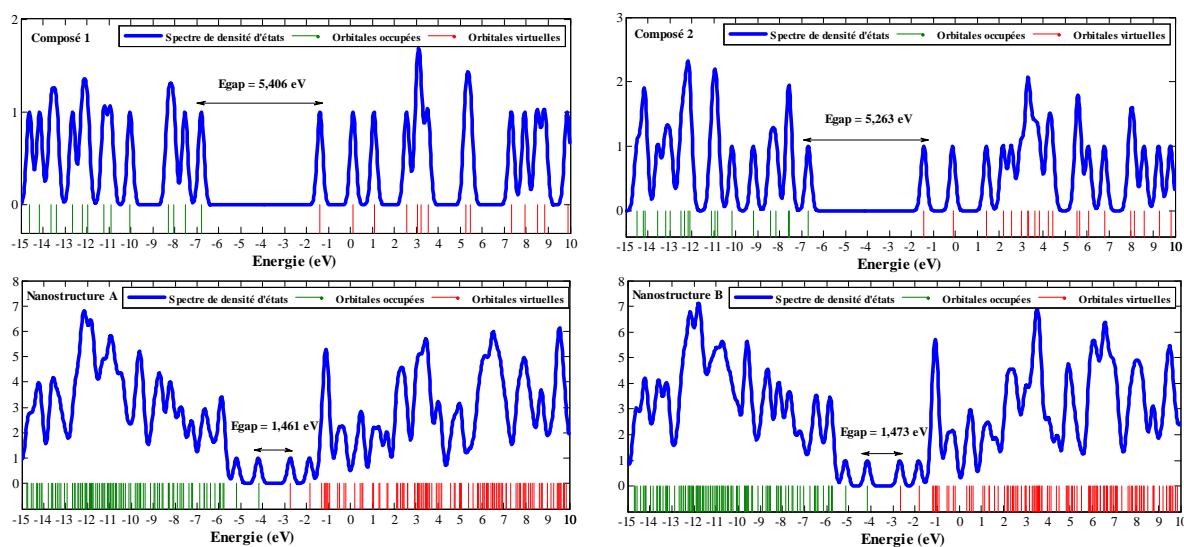


Figure 3.9 : Spectres des densités d'états des composés et des nanostructures modélisés en phase gazeuse.

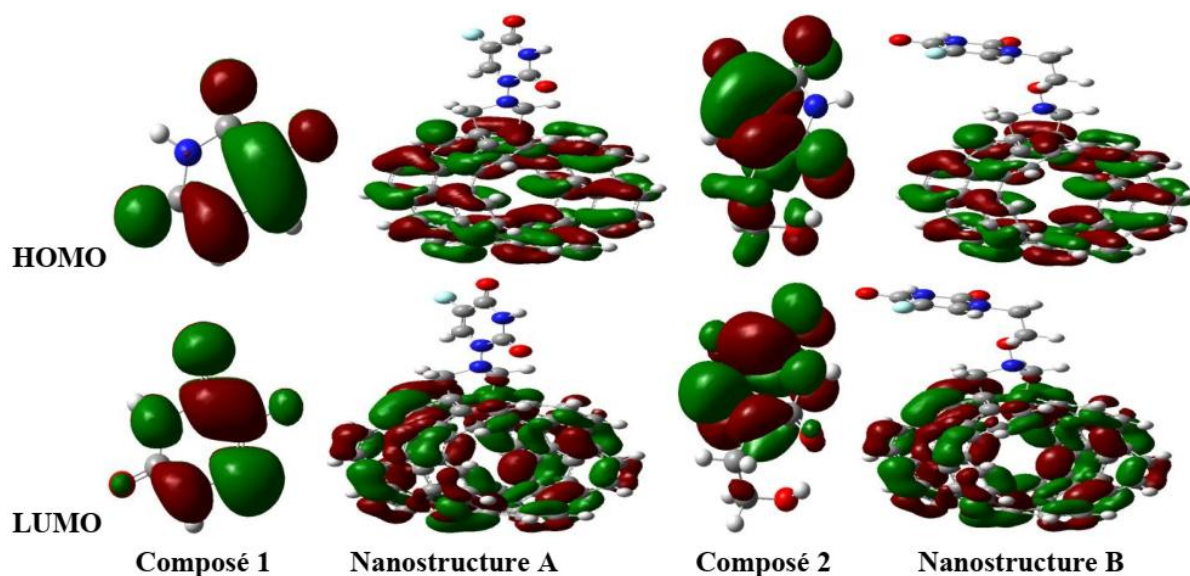


Figure 3.10 : Représentations graphiques des orbitales moléculaires HOMO et LUMO des composés et des nanostructures modélisés.

3.2.2.4. Descripteurs moléculaires quantiques de réactivité

Les descripteurs moléculaires quantiques des structures moléculaires modélisées sont présentés dans le tableau 3.15. La solvation diminue légèrement les valeurs de AE , PI , χ , η et ω . Les valeurs calculées des descripteurs moléculaires quantiques AE , PI , χ , η et ω du composé 1 sont en bon accord avec les résultats rapportés dans la littérature [184]. Les valeurs de AE et PI de la nanostructure B changent légèrement par rapport à celles de la nanostructure A à cause de la même localisation des orbitales HOMO et LUMO. Par conséquent, les nanostructures A et B ont la même tendance à accepter les électrons d'un donneur.

Les nanostructures A et B sont plus réactives que les composés 1 et 2, car les valeurs de PI de ces nanostructures sont très inférieures à celles des composés isolés. La fonctionnalisation de la surface du nanotube SWCNT(5,5) avec les dérivés de l'uracile considérés via la cycloaddition d'ylure d'azométhine diminue les valeurs de χ et augmente les valeurs de μ des composés 1 et 2. Ceci confirme que la réactivité des composés 1 et 2 est améliorée en utilisant des nanotubes de carbone SWCNT(5,5) fonctionnalisés avec l'ylure d'azométhine comme nanovecteurs. Nous rappelons que la dureté et la mollesse sont reliées au gap d'énergie. Les molécules à faible gap d'énergie sont généralement molles, alors que les molécules à large gap d'énergie sont dures. Comme montré dans le tableau 3.15, la mollesse des nanostructures A et B est supérieure à leur dureté en phase gazeuse et en

solution aqueuse. La caractéristique molle trouvée de ces nanostructures est en accord avec leur faible gap d'énergie. Les nanostructures modélisées sont plus molles et moins dures que les composés isolés (voir le tableau 3.15).

L'indice d'électrophilicité est utilisé pour mesurer le pouvoir électrophile des structures moléculaires modélisées. Un indice d'électrophilicité élevé implique une forte nature électrophile. La valeur de ω du nanotube $C_{60}H_{20}$ calculée en utilisant ses énergies HOMO et LUMO rapportées dans la littérature [166] est de 7,37. La comparaison des valeurs de ω des nanostructures A et B avec celles du nanotube $C_{60}H_{20}$, du composé 1 et du composé 2 permet de conclure que les nanostructures modélisées sont fortement électrophiles. Les valeurs de μ , S et ω des nanostructures A et B sont supérieures à celles du complexe 5-FU/BNNT(5,5) ; tandis que les valeurs de χ et η des nanostructures A et B sont inférieures à celles du complexe 5-FU/BNNT(5,5) rapportées dans la littérature [185], où 5-FU et BNNT représentent respectivement la molécule 5-fluorouracile et le nanotube de nitrure de bore.

Le nombre fractionnaire d'électrons transférés (ΔN) entre le radical du composé 1 ou du composé 2 et le nanovecteur est présenté dans le tableau 3.15. Une valeur positive de ΔN indique que le radical du composé 1 ou du composé 2 agit comme accepteur d'électrons, tandis qu'une valeur négative de ΔN indique que le radical du composé 1 ou du composé 2 agit comme un donneur d'électrons. Dans les nanostructures A et B, les valeurs de ΔN sont positives, ce qui indique que le radical du composé 1 ou du composé 2 agit comme un accepteur d'électrons. Pour la nanostructure A, environ 0,172 et 0,121 électron sont respectivement transférés du radical du composé 1 au nanovecteur en phase gazeuse et en solution aqueuse. Pour la nanostructure B, environ 0,094 et 0,059 électron sont respectivement transférés du radical du composé 2 au nanovecteur en phase gazeuse et en solution aqueuse.

Les sites de réactions électrophiles et nucléophiles de ces structures moléculaires peuvent également être décrits à l'aide du potentiel électrostatique moléculaire. La densité électronique totale cartographiée avec le potentiel électrostatique moléculaire est illustrée à la figure 3.11. Nous rappelons que le potentiel augmente dans l'ordre rouge < orange < jaune < vert < bleu. Les régions les plus négatives (rouge) sont liées à la réactivité électrophile et les régions les plus positives (bleu) sont liées à la réactivité nucléophile [171]. Comme le montre la figure 3.11, ces structures moléculaires ont plusieurs sites possibles pour les réactivités électrophiles et nucléophiles. Les valeurs de $V(r)$ les plus négatives sont obtenues autour des atomes d'oxygène et de fluor. Par conséquent, un électrophile attaquera préférentiellement les

nanostructures modélisées et les composés isolés aux sites des atomes d'oxygène et de fluor. Alternativement, nous en déduisons que les régions positives maximales sont situées sur les liaisons C-H et N-H du fragment de fluorouracile. Ces sites sont probablement impliqués dans les réactivités nucléophiles.

Tableau 3.15 : Descripteurs moléculaires quantiques de réactivité des composés et des nanostructures modélisés en phase gazeuse et en solution aqueuse.

Descripteurs moléculaires quantiques	Composé 1		Nanostructure A		Composé 2		Nanostructure B	
	Phase Gazeuse	Solution Aqueuse	Phase gazeuse	Solution Aqueuse	Phase Gazeuse	Solution aqueuse	Phase gazeuse	Solution aqueuse
AE/eV	1,379	1,225	2,734	2,779	1,423	1,292	2,678	2,752
PI/eV	6,785	6,612	4,195	4,249	6,686	6,546	4,151	4,226
χ /eV	4,082	3,919	3,465	3,514	4,055	3,919	3,415	3,489
μ /eV	-4,082	-3,919	-3,465	-3,514	-4,055	-3,919	-3,415	-3,489
η /eV	2,703	2,694	0,731	0,735	2,632	2,627	0,737	0,737
S/eV ⁻¹	0,370	0,371	1,369	1,361	0,380	0,381	1,358	1,357
ω /eV	3,082	2,850	8,215	8,400	3,123	2,923	7,915	8,259
ΔN	-	-	0,172	0,121	-	-	0,094	0,059

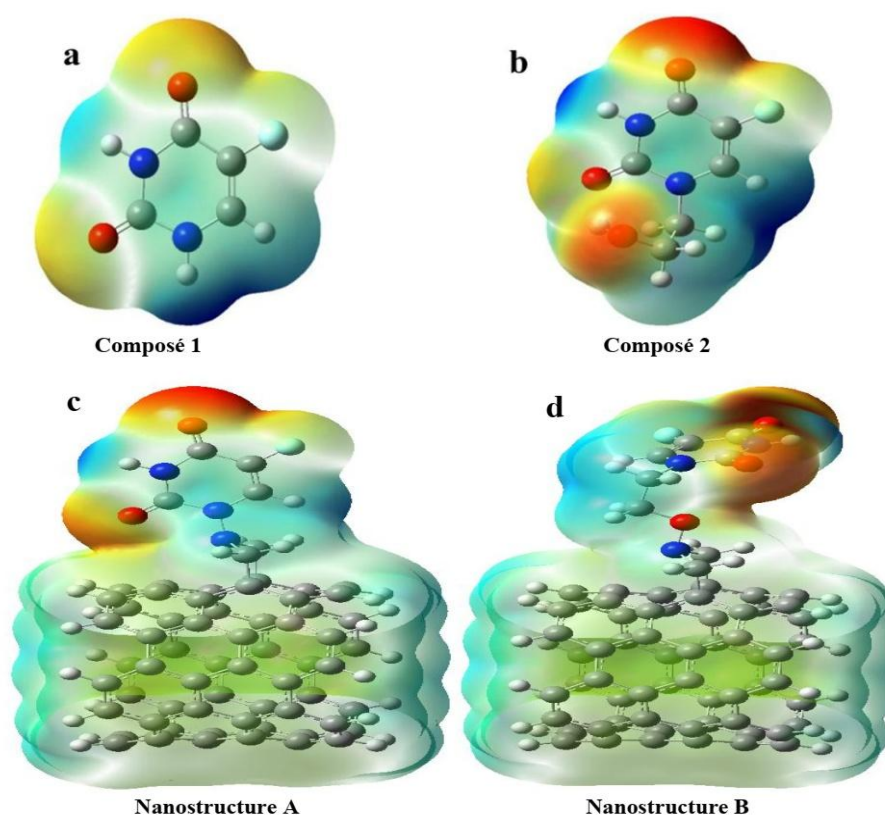


Figure 3.11 : Densités électroniques totales cartographiées avec le potentiel électrostatique moléculaire des composés et des nanostructures modélisés.

3.3. Etude de la molécule 1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile en phase gazeuse et en solution aqueuse et prédiction de son encapsulation à l'intérieur des nanotubes de carbone

Dans cette partie, une étude plus précise avec la fonctionnelle B3LYP et l'ensemble des bases 6-31+G(d) (prenant en compte les orbitales diffuses) est effectuée sur le composé 2 (molécule 1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile). La méthode ONIOM est exécutée pour étudier les nanostructures hybrides modélisées. Les nanostructures hybrides sont obtenues par l'encapsulation du composé 2 à l'intérieur de la cavité des nanotubes de carbone. Nous avons utilisé des nanotubes de carbone fermés SWCNT(12,0), SWCNT(14,0) et SWCNT(16,0) ayant respectivement 336, 428 et 488 atomes de carbone. Les diamètres de ces nanotubes sont respectivement de 9,402, 10,968 et 12,536 Å. Ces nanotubes sont choisis pour indiquer la gamme de diamètres de nanotubes de carbone permettant de confiner le composé 2 sans altération significative de sa géométrie moléculaire. Les nanotubes de carbone ouverts SWCNT(12,0), SWCNT(14,0) et SWCNT(16,0) ont une longueur finie de 17,39 Å et ils ont respectivement 204, 238 et 272 atomes de carbone. Chaque capsule de ces nanotubes contient des défauts pentagonaux. Les projections 2D des dômes hémisphériques de ces nanotubes de carbone fermés sont illustrées à la figure 3.12. a.

3.3.1. Etude de la molécule 1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile (composé 2)

3.3.1.1. Structure optimisée de la molécule 1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile en phase gazeuse, en solution aqueuse et à l'intérieur des nanotubes de carbone fermés

Les paramètres géométriques optimisés de la molécule 1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile en phase gazeuse, en solution aqueuse et à l'intérieur de la cavité des nanotubes de carbone fermés SWCNT (12,0), SWCNT (14,0) et SWCNT (16,0) sont présentés dans le tableau 3.16. La structure moléculaire de cette molécule et des nanostructures hybrides modélisées est respectivement illustrée à la figure 3.12. b et aux figures 3.12. c. Les longueurs de liaison calculées de cette molécule en phase gazeuse, en solution aqueuse et à l'intérieur des nanotubes considérés changent légèrement par rapport aux valeurs expérimentales de la structure cristalline [76]. Les modifications des paramètres structuraux de cette molécule en solution aqueuse par rapport à ceux en phase gazeuse sont induites par l'interaction dipolaire entre celle-ci et le milieu solvant. A l'intérieur de la cavité du nanotube, les interactions de Van der Waals appliquées entre la molécule confinée et le nanotube contribuent

principalement aux modifications des paramètres structuraux du composé 2 par rapport à ceux en phase gazeuse.

La différence maximale entre les longueurs de liaison théoriques et expérimentales est trouvée au niveau de la liaison C8-C9. Les longueurs de liaison N1-C10, N1-C7, N2-C10, N2-C9 et C8-C9 en phase gazeuse, en solution aqueuse et à l'intérieur des nanotubes de carbone sont proches des valeurs expérimentales du composé 2 et légèrement inférieures aux valeurs expérimentales des longueurs de liaison correspondantes de la molécule 5-fluorouracile (5-FU) [186]. Les valeurs calculées des liaisons O4-C10 et O5-C9 sont très proches des valeurs expérimentales du composé 2 et légèrement supérieures aux valeurs expérimentales des liaisons correspondantes de la molécule 5-FU [186].

Comme illustré dans le tableau 3.16, la plupart des valeurs des angles calculés sont légèrement différentes des valeurs expérimentales. Comparativement aux valeurs expérimentales des angles de valence, le décalage maximal se produit au niveau de l'angle C10-N1-C11 en phase gazeuse. En solution aqueuse et à l'intérieur des nanotubes, le décalage maximal se produit au niveau de l'angle N1-C11-C12. La plus grande différence d'angles entre ce dérivé du fluorouracile et la molécule 5-FU se produit au niveau de l'angle N2-C9-C8. Ainsi, le remplacement de l'atome d'hydrogène dans la molécule 5-FU à la position N1 par le fragment 1-(2-hydroxyéthyl)- induit des modifications des paramètres géométriques moléculaires du cycle pyrimidine.

A l'intérieur des nanotubes de carbone fermés SWCNT(12,0), SWCNT(14,0) et SWCNT(16,0), les angles dièdres N1-C11-C12-06 sont respectivement de 223° , $52,307^\circ$ et $51,057^\circ$, tandis que les angles dièdres C11-C12-06-H14 sont respectivement de $-54,497^\circ$, $41,838^\circ$ et $35,051^\circ$. Les angles dièdres N1-C11-C12-06 et C11-C12-06-H14 de cette molécule avant l'encapsulation dans ces nanotubes sont respectivement de $50,822^\circ$ et $37,769^\circ$. Ainsi, la structure géométrique de ce dérivé du fluorouracile subit des fortes modifications lorsqu'il est confiné dans le nanotube de carbone SWCNT(12,0). Cependant, lorsque cette molécule est confinée à l'intérieur du nanotube SWCNT(14,0) ou du nanotube SWCNT(16,0), ses paramètres structuraux ne sont pas affectés de manière significative par les interactions moléculaires. La structure géométrique de la molécule confinée à l'intérieur du nanotube SWCNT(14,0) et du nanotube SWCNT(16,0) est très similaire à celle de la molécule isolée. La molécule confinée est située approximativement dans l'axe médian du nanotube SWCNT(12,0) et du nanotube SWCNT(14,0), mais elle est localisée sur le côté et près de la

paroi interne du nanotube SWCNT(16,0). Nous pouvons donc prédire qu'un nanotube dont le diamètre est supérieur à 10,968 Å, n'aura aucune influence significative sur la géométrie de ce dérivé du fluorouracile. Cependant, les nanotubes de carbone dont le diamètre est inférieur à 9,402 Å, peuvent modifier ou détruire de manière significative la structure géométrique de cette molécule. Les résultats trouvés des paramètres structuraux de ce dérivé du fluorouracile sont en bon accord avec les données cristallographiques aux rayons X [76].

Tableau 3.16: Paramètres géométriques moléculaires du composé 2 en phase gazeuse, en solution aqueuse et dans la cavité des nanotubes de carbone SWCNT(12,0), SWCNT(14,0) et SWCNT(16,0) calculés avec la B3LYP/6-31+G(d).

Longueurs des liaisons (Å)	Phase	Solution	A l'intérieur	A l'intérieur	A l'intérieur	Expérimentales [76]
	Gazeuse	Aqueuse	du nanotube de carbone fermé SWCNT(12,0)	du nanotube de carbone fermé SWCNT(14,0)	du nanotube de carbone fermé SWCNT(16,0)	
	B3LYP 6-31+G(d)	B3LYP 6-31+G(d)	<u>ONIOM</u> B3LYP 6-31+G(d):UFF	<u>ONIOM</u> B3LYP 6-31+G(d):UFF	<u>ONIOM</u> B3LYP 6-31+G(d):UFF	
N1-C10	1,392	1,388	1,382	1,393	1,391	1,373
N1-C7	1,382	1,377	1,381	1,381	1,382	1,376
N1-C11	1,471	1,476	1,481	1,470	1,472	1,479
N2-C10	1,384	1,385	1,380	1,385	1,384	1,374
N2-C9	1,407	1,397	1,405	1,407	1,408	1,385
F3-C8	1,345	1,352	1,343	1,345	1,344	1,355
O4-C10	1,228	1,231	1,228	1,227	1,228	1,228
O5-C9	1,219	1,230	1,218	1,219	1,219	1,225
O6-C12	1,415	1,426	1,410	1,416	1,415	1,418
C7-C8	1,349	1,350	1,348	1,348	1,349	1,329
C8-C9	1,459	1,449	1,453	1,459	1,459	1,431
C11-C12	1,534	1,530	1,543	1,534	1,533	1,511
Angles (°)						
C10-N1-C7	121,315	121,328	120,132	121,284	121,266	121,2
C10-N1-C11	117,662	118,194	118,819	118,043	117,666	119,9
C7-N1-C11	120,947	120,473	120,966	120,457	120,997	118,9
C10-N2-C9	128,872	128,384	130,159	129,067	128,910	128,2
C8-C7-N1	122,075	121,679	123,498	122,288	122,084	121,3
C7-C8-F3	120,673	120,775	120,968	120,711	120,725	120,6
C7-C8-C9	121,770	121,941	121,267	121,611	121,742	122,5
F3-C8-C9	117,557	117,281	117,765	117,667	117,533	116,9
O5-C9-N2	121,874	121,850	121,863	121,909	121,865	120,8
O5-C9-C8	126,769	126,316	127,708	126,747	126,814	127,3
N2-C9-C8	111,357	111,833	110,428	111,341	111,319	111,9
O4-C10-N2	122,497	121,976	122,404	122,560	122,546	121,6
O4-C10-N1	122,957	123,204	123,087	123,128	122,909	123,4
N2-C10-N1	114,543	114,820	114,509	114,311	114,543	114,9
N1-C11-C12	113,368	113,328	115,139	113,407	113,723	111,5
O6-C12-C11	113,637	113,499	114,512	113,704	113,940	111,9

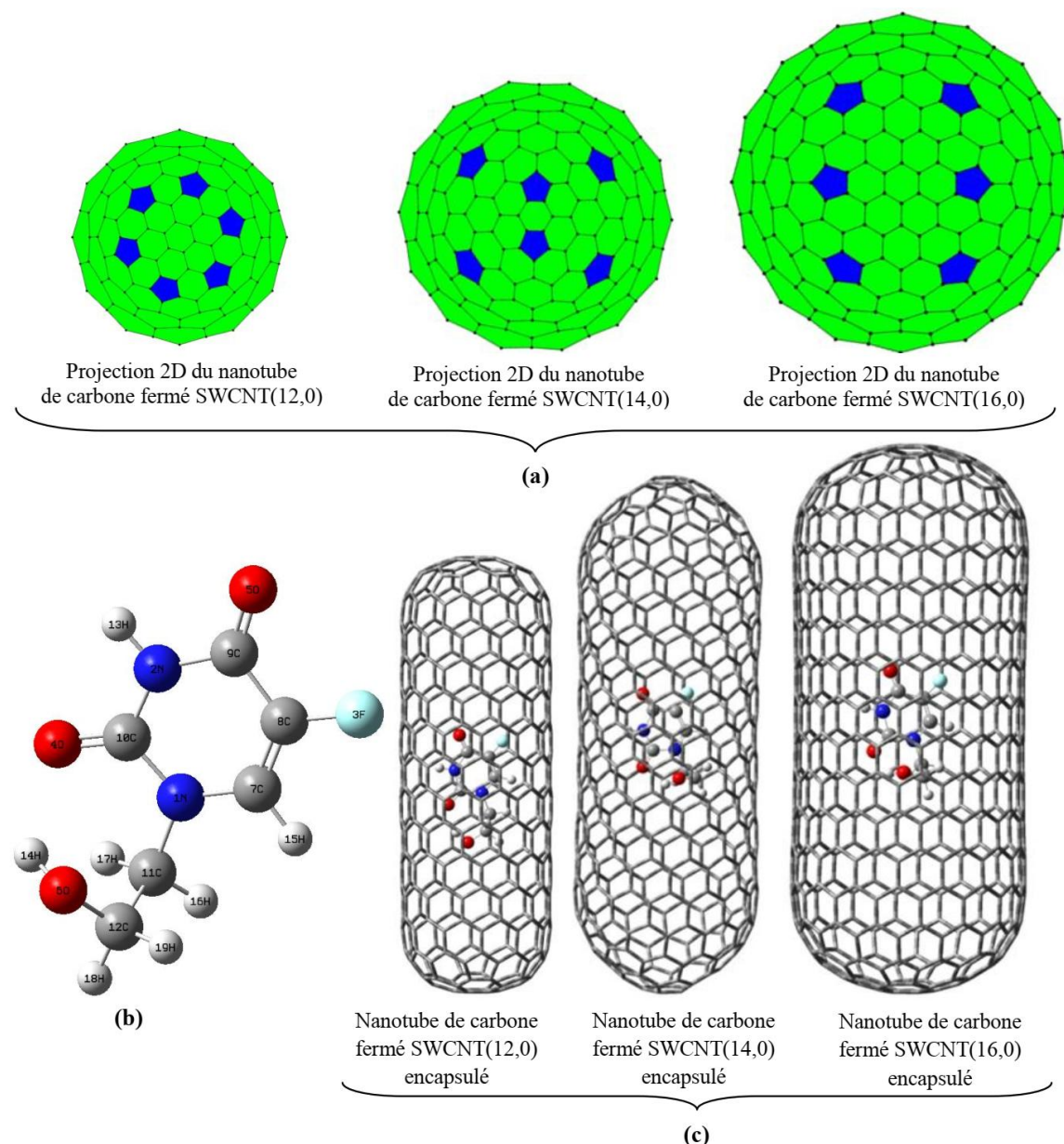


Figure 3.12 : (a) Projection 2D des nanotubes de carbone fermés SWCNT(12,0), SWCNT(14,0) et SWCNT(16,0); (b) structure géométrique moléculaire du dérivé du fluorouracile considéré (1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile) en phase gazeuse; (c) nanostructures hybrides modélisées par l'encapsulation du dérivé du fluorouracile considéré dans la cavité des nanotubes de carbone SWCNT(12,0), SWCNT(14,0) et SWCNT(16,0).

3.3.1.2. Analyse vibrationnelle du composé 2 en phase gazeuse et en solution aqueuse

Les résultats de l'analyse vibrationnelle sont utiles pour mieux caractériser ce dérivé du fluorouracile. Les quantités intéressantes dans les spectres vibrationnelles sont les fréquences et les intensités. En solution aqueuse, le champ réactionnel de l'eau perturbe la surface d'énergie potentielle moléculaire de la molécule et induit des modifications des

fréquences vibrationnelles. Les fréquences vibrationnelles, les intensités IR, les activités Raman et les descriptions des modes de vibration intenses de la molécule 1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile en phase gazeuse et en solution aqueuse sont présentées dans le tableau 3.17. La plupart des modes ne sont pas isolés et uniques, mais contiennent des contributions significatives d'autres modes. Les spectres d'intensité IR et d'activité Raman sont illustrés à la figure 3.13.

La solvatation du composé 2 produit des grands décalages entre les valeurs calculées en phase gazeuse et en solution aqueuse d'intensités IR et d'activités Raman. Les intensités IR maximales sont de 717,354 et 1468,833 km/mol, et sont respectivement observées en phase gazeuse et en solution aqueuse à 1762,630 et 1707,784 cm^{-1} . De même, les activités Raman maximales sont de 202,427 et 368,806 A^4/AMU , et sont respectivement observées en phase gazeuse et en solution aqueuse à 3000,562 et 3031,451 cm^{-1} . Des modes vibrationnels identiques contribuent aux intensités IR maximales et aux activités Raman en phase gazeuse et en solution aqueuse, mais avec des intensités différentes. Le mode vibrationnel d'étirement de la liaison C10=O et le mode vibrationnel de déformation des angles formés avec la liaison N2-H dans le plan du cycle pyrimidine constituent deux contributions aux intensités IR maximales du composé 2 en phase gazeuse et en solution aqueuse. Les modes vibrationnels d'étirement symétrique du groupe -CH₂ en position C12 contribuent aux activités Raman maximales du composé 2 en phase gazeuse et en solution aqueuse.

Les trois premières fréquences vibrationnelles non échelonnées maximales se situent à 3693,369, 3586,430 et 3238,231 cm^{-1} en phase gazeuse et à 3705,977, 3577,938 et 3251,219 cm^{-1} en solution aqueuse ; ces fréquences vibrationnelles correspondent respectivement aux vibrations d'étirement O-H, aux vibrations d'étirement N2-H et aux vibrations d'étirement C7-H. Le facteur d'échelle 0,95 est approprié pour calculer les fréquences vibrationnelles avec l'ensemble des bases 6-31+G(d) [187]. Les fréquences vibrationnelles maximales trouvées avec le facteur d'échelle 0,95 sont respectivement de 3508,701, 3407,109 et 3076,319 cm^{-1} en phase gazeuse et 3520,678, 3399,041 et 3088,658 cm^{-1} en solution aqueuse. Les fréquences vibrationnelles maximales du composé 2 ont été observées expérimentalement à 3520, 3410 et 2994 cm^{-1} [76]. La vibration d'étirement O-H se produit généralement dans la région 3300-3600 cm^{-1} [188]. Les modes de vibration d'étirement N2-H et C7-H ont été respectivement observés expérimentalement dans la molécule 5-FU à 2992 et 2815 cm^{-1} [76] et théoriquement sans facteur d'échelle avec la B3P86/6-31G(d,p) à 3640 et 3258 cm^{-1} [186]. Dans la molécule d'uracile, les modes de vibration N2-H et C7-H ont été respectivement observés expérimentalement à 3160 et 3090 cm^{-1} [175] et théoriquement sans

facteur d'échelle avec la B3LYP/6-311++G(d,p) à 3597 et 3244 cm^{-1} [175]. Ainsi, avec le facteur d'échelle 0,95, les fréquences vibrationnelles calculées avec la B3LYP/6-31+G(d) sont en bon accord avec les valeurs expérimentales de fréquences IR [76].

Tableau 3.17 : Fréquence vibrationnelle (cm^{-1}), intensité IR (km/mol), activité Raman (A^4/AMU) et descriptions des modes de vibration du composé 2 en phase gazeuse et en solution aqueuse.

Phase gazeuse			Solution aqueuse			Descriptions ^{a,b}
Fréquences	Intensité IR	Activité Raman	Fréquences	Intensité IR	Activité Raman	
3693,369	69,061	44,508	3705,977	87,657	98,192	$\nu(\text{O6} - \text{H})$
3586,430	75,248	74,241	3577,938	115,905	149,567	$\nu(\text{N2} - \text{H})$
3238,231	2,895	77,440	3251,219	6,661	182,559	$\nu(\text{C7} - \text{H})$
3141,099	6,603	42,173	3160,495	8,380	106,641	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2, \text{C11 et C12})$
3084,940	33,197	113,127	3111,124	43,204	166,701	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2, \text{C11}) + \nu_{\text{as}}(\text{CH}_2, \text{C12})$
3081,124	23,687	97,655	3104,464	21,819	312,681	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2, \text{C11}) + \nu_{\text{as}}(\text{CH}_2, \text{C12})$
3000,562	74,151	202,427	3031,451	86,618	368,806	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2, \text{C12})$
1789,169	538,145	99,162	1740,087	421,750	127,385	$\nu(\text{C} = \text{O}, \text{C9 et C10}) + \delta(\text{N2} - \text{H})$
1762,630	717,354	5,220	1707,784	1468,833	235,994	$\nu(\text{C10} = \text{O}) + \delta(\text{N2} - \text{H})$
1711,453	101,079	51,197	1699,171	818,283	54,809	$\nu(\text{C7} = \text{C8}) + \delta(\text{C7} - \text{H})$
1529,037	1,166	9,056	1519,870	1,880	16,642	$\delta(\text{CH}_2, \text{C12}, \text{en ciseaux})$
1500,104	20,636	13,178	1496,912	43,736	27,878	$\delta(\text{CH}_2, \text{C11}, \text{en ciseaux})$
1482,282	55,577	3,273	1489,073	93,803	13,530	$\nu(\text{cycle}, \text{étirement C} - \text{C et C} - \text{N})$ $+ \gamma(\text{CH}_2, \text{C11}, \text{torsion})$
1448,190	45,498	9,248	1443,952	60,681	26,451	$\delta(\text{O6} - \text{H}) + \gamma(\text{CH}_2, \text{C12}, \text{harmonique})$
1427,302	23,576	7,779	1427,587	3,0543	20,827	$\delta(\text{N2} - \text{H}) + \gamma(\text{CH}_2, \text{C12}, \text{harmonique})$
1421,510	3,616	1,511	1423,682	23,509	6,940	$\delta(\text{N2} - \text{H}, \text{C7} - \text{H}) + \gamma(\text{CH}_2, \text{C11}, \text{harmonique})$
1390,505	118,205	7,611	1387,181	119,856	11,122	$\gamma(\text{C} - \text{H}, \text{C11 et C12}) + \delta(\text{O6} - \text{H})$
1380,598	38,196	40,217	1380,309	114,269	131,649	$\delta(\text{O6} - \text{H}, \text{C7} - \text{H},) + \gamma(\text{CH}_2, \text{C11}, \text{torsion})$
1347,554	83,164	7,909	1349,457	129,749	13,904	$\delta(\text{O6} - \text{H}, \text{C7} - \text{H}, \text{N2} - \text{H})$ $+ \gamma(\text{C} - \text{H}, \text{C11 and C12})$
1281,458	44,323	17,485	1284,076	103,003	28,210	$\gamma(\text{CH}_2, \text{C12}, \text{torsion}) + \gamma(\text{C} - \text{H}, \text{C11}) + \delta(\text{C7} - \text{H})$
1256,870	106,831	7,770	1240,649	71,580	45,139	$\nu(\text{C8} - \text{F}, \text{N2} - \text{C10}) + \delta(\text{C7} - \text{H})$ $+ \gamma(\text{CH}_2, \text{C12}, \text{torsion})$
1225,483	75,439	2,778	1231,243	282,155	6,081	$\gamma(\text{CH}_2, \text{C11 and C12}, \text{torsion}) + \delta(\text{O6} - \text{H}, \text{C7} - \text{H}, \text{N2} - \text{H})$
1171,275	71,265	6,885	1178,572	74,246	37,119	$\nu(\text{cycle}, \text{étirement de C} - \text{N}) + \delta(\text{O6} - \text{H}, \text{C7} - \text{H}, \text{N2} - \text{H})$ $+ \gamma(\text{C} - \text{H}, \text{C11 and C12})$
1152,566	18,908	10,654	1144,897	77,474	17,510	$\nu(\text{C11} - \text{N}) + \delta(\text{O6} - \text{H}, \text{C7} - \text{H}) + \gamma(\text{C} - \text{H}, \text{C11})$
1114,000	40,616	3,788	1092,868	41,455	9,179	$\nu(\text{C12} - \text{O}) + \delta(\text{C7} - \text{H})$
1078,303	39,558	0,562	1065,832	121,038	1,764	$\delta(\text{O6} - \text{H}) + \rho(\text{CH}_2, \text{C11 et C12})$
950,975	14,994	4,003	957,424	26,819	6,760	$\nu(\text{C11} - \text{C12}) + \delta(\text{N2} - \text{H}, \text{C7} - \text{H})$
901,949	24,808	3,319	926,124	33,394	8,721	$\gamma(\text{C7} - \text{H})$
888,823	16,915	2,971	888,838	38,112	6,208	$\delta(\text{N2} - \text{H}, \text{C7} - \text{H}) + \rho(\text{CH}_2, \text{C11 and C12}) + \nu(\text{C11} - \text{C12})$
856,699	12,157	6,746	856,464	28,472	12,028	$\delta(\text{N2} - \text{H}) + \rho(\text{CH}_2, \text{C11}) + \nu(\text{C11} - \text{C12})$
777,597	11,367	16,247	782,228	10,639	48,556	$\delta(\text{cycle}, \text{CNC}, \text{NCN})$
751,894	0,787	0,694	752,374	0,591	2,834	$\gamma(\text{cycle}, \text{déformation hors du plan de O4N1N2C10 et O5N2C8C9})$
741,280	68,559	0,783	737,753	95,416	1,452	$\gamma(\text{N2} - \text{H}, \text{agitation}) + \gamma(\text{cycle}, \text{déformation hors du plan de O4N1N2C10 et O5N2C8C9})$
689,145	18,744	4,013	689,745	33,709	6,088	$\rho(\text{CH}_2, \text{C12}) + \nu(\text{N1} - \text{C11}) + \delta(\text{cycle}, \text{N2C10N1})$
673,146	41,930	1,197	668,088	2,271	6,203	$\gamma(\text{N2} - \text{H}, \text{agitation})$
667,305	1,219	2,541	654,352	93,406	1,226	$\rho(\text{CH}_2, \text{C11}) + \delta(\text{cycle}, \text{O5C9N2}, \text{O4C10N2}, \text{F3C8C7})$
563,675	9,497	2,281	563,724	11,316	5,625	$\delta(\text{NCC}, \text{N1C11C12}) + \rho(\text{CH}_2, \text{C12})$
501,458	1,490	9,674	503,295	3,892	19,791	$\delta(\text{CCO}, \text{C11C12O6}) + \delta(\text{cycle}, \text{C8C7N1}, \text{O4C10N2})$
436,878	83,784	2,489	435,560	35,623	7,042	$\gamma(\text{O6} - \text{H}, \text{agitation}) + \delta(\text{cycle}, \text{N2C10N1}, \text{C11N1C7})$
408,328	127,290	1,384	409,922	9,849	1,315	$\gamma(\text{O6} - \text{H}, \text{agitation}) + \gamma(\text{cycle}, \text{déformation hors du plan de C8C7N1C10})$

a- Limité à la description des modes de vibration intenses du composé 2 et les modes de vibration rapportés sont ceux du composé 2 en phase gazeuse bien que de nombreuses descriptions soient identiques dans les deux milieux (gaz et eau).

- b- ν , ν_s et ν_{as} - étirement (simple, symétrique et asymétrique); δ - déformation d'angle dans le plan (simple, en ciseaux); γ - déformation d'angle hors du plan (torsion, harmonique, agitation, déformation); ρ - balancement

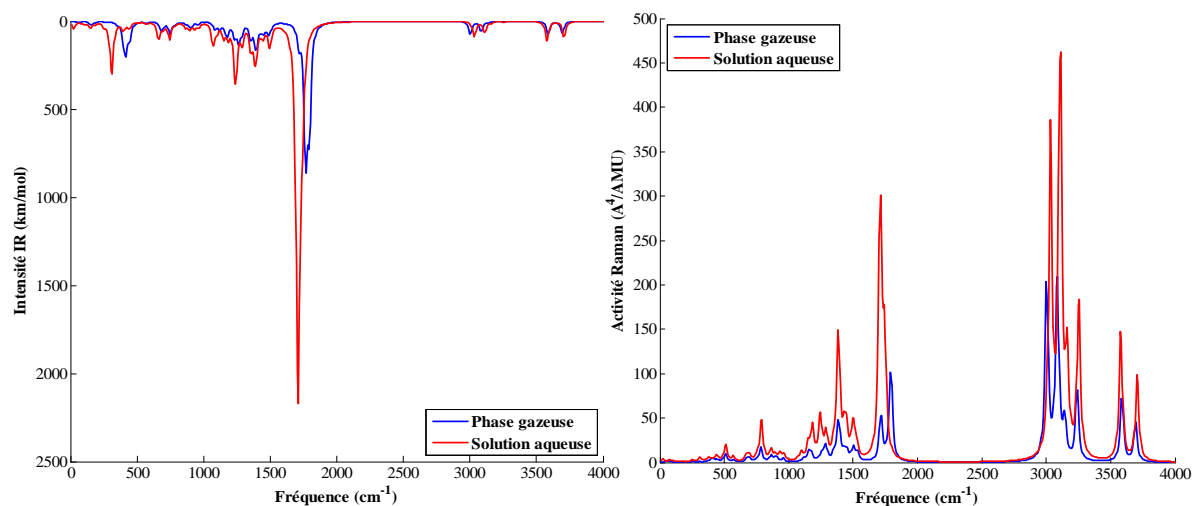


Figure 3.13 : Spectres vibrationnels IR et Raman du composé 2 en phase gazeuse et en solution aqueuse obtenus par simulation DFT avec la B3LYP/6-31+G(d).

3.3.1.3. Energie libre de Gibbs de solvation du composé 2

Pienko et al. [177] ont rapporté dans la littérature que la solubilité est un paramètre crucial pour la prédiction de la biodisponibilité d'une molécule thérapeutique. L'énergie libre de Gibbs de solvation (ΔG_{sol}) est un paramètre physico-chimique lié à la solubilité pouvant être déduit des calculs de la mécanique quantique. La valeur de ΔG_{sol} du composé 2 obtenue avec le niveau de calcul B3LYP/6-31+G(d) est de -18,524 kcal/mol. Par conséquent, la dissolution dans l'eau de cette molécule est spontanée. La valeur calculée de ΔG_{sol} de la molécule 5-FU est de -15,950 kcal/mol avec la méthode CPCM/B3LYP/6-31+G(d). Cela montre et confirme que ce dérivé du fluorouracile est plus soluble que la molécule 5-FU. L'augmentation du degré de solubilité dans l'eau du composé 2 par rapport à la molécule 5-FU est probablement induite par la présence du fragment 1-(2-hydroxyéthyl). Récemment, Zafar et al. [178] ont estimé la plage d'énergie libre de Gibbs de solvation dans la conception d'un médicament. Ces chercheurs ont indiqué que la valeur de ΔG_{sol} des médicaments de qualité devrait être inférieure à -12 kcal/mol. La valeur de ΔG_{sol} de ce dérivé du fluorouracile est très inférieure à -12 kcal/mol. Par conséquent, cette molécule est un candidat prometteur comme médicament de qualité.

3.3.1.4. Propriétés thermodynamiques standards du composé 2

Les propriétés thermodynamiques standards du composé 2, à savoir, l'enthalpie (H_m^0), l'énergie libre de Gibbs (G_m^0) et l'entropie (S_m^0) ont été calculées de façon plus précise en incluant les fonctions de diffusion. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.18. La figure 3.14 montre les variations de H_m^0 , G_m^0 et S_m^0 avec la température. Comme illustré à la figure 3.14, les valeurs de H_m^0 et S_m^0 augmentent, tandis que les valeurs de G_m^0 diminuent avec l'augmentation de la température de 50 à 950 K. Ces variations se produisent parce que les intensités des vibrations moléculaires augmentent avec l'augmentation de la température. Pour mieux apprécier l'impact des fonctions de diffusion sur les résultats des propriétés thermodynamiques, des nouvelles équations de corrélation quadratique du composé 2 sont déterminées comme suit:

$$H_m^0 = 0,00017T^2 + 0,07498T + 364,19947 (R^2 = 0,99951), \quad (3.22)$$

$$G_m^0 = -0,00026T^2 - 0,27335T + 375,09083 (R^2 = 0,99995), \quad (3.23)$$

$$S_m^0 = -0,00021T^2 + 0,73125T + 227,3794 (R^2 = 0,99960). \quad (3.24)$$

Ces équations ont également de fortes corrélations avec les propriétés thermodynamiques calculées et les résultats trouvés avec la B3LYP/6-31+G(d) diffèrent très légèrement de ceux obtenus avec la B3LYP/6-31G(d). Ainsi, les valeurs des propriétés thermodynamiques standards H_m^0 , G_m^0 et S_m^0 de ce dérivé du fluorouracile peuvent être prédites de façon plus précise à n'importe quelle température avec ces équations de corrélation. Ces résultats ont été utilisés dans la détermination des variations des propriétés thermodynamiques pour la prédiction de l'encapsulation du composé 2 dans des nanotubes de carbone.

Tableau 3.18 : Valeurs standards calculées (en incluant les fonctions de diffusion) de l'enthalpie H_m^0 (kJ/mol), de l'énergie libre de Gibbs G_m^0 (kJ/mol) et de l'entropie S_m^0 (J/mol/K) du composé 2 à des températures comprises entre 50 et 950 K.

Température (K)	50	100	150	200	250	298.15	300	350	400	450
H_m^0	371,175	374,467	379,009	384,806	391,816	399,675	399,998	409,308	419,681	431,044
G_m^0	358,452	344,552	328,665	311,043	291,816	271,860	271,064	248,855	225,239	200,260
S_m^0	254,460	299,150	335,627	368,815	400,000	428,694	429,780	458,437	486,105	512,855
Température (K)	500	550	600	650	700	750	800	850	900	950
H_m^0	443,308	456,391	470,209	484,691	499,767	515,383	531,488	548,036	564,992	582,315
G_m^0	173,968	146,408	117,622	87,658	56,556	24,357	-8,903	-43,182	-78,447	-114,663
S_m^0	538,680	563,605	587,645	610,820	633,159	654,701	675,489	695,551	714,932	733,661

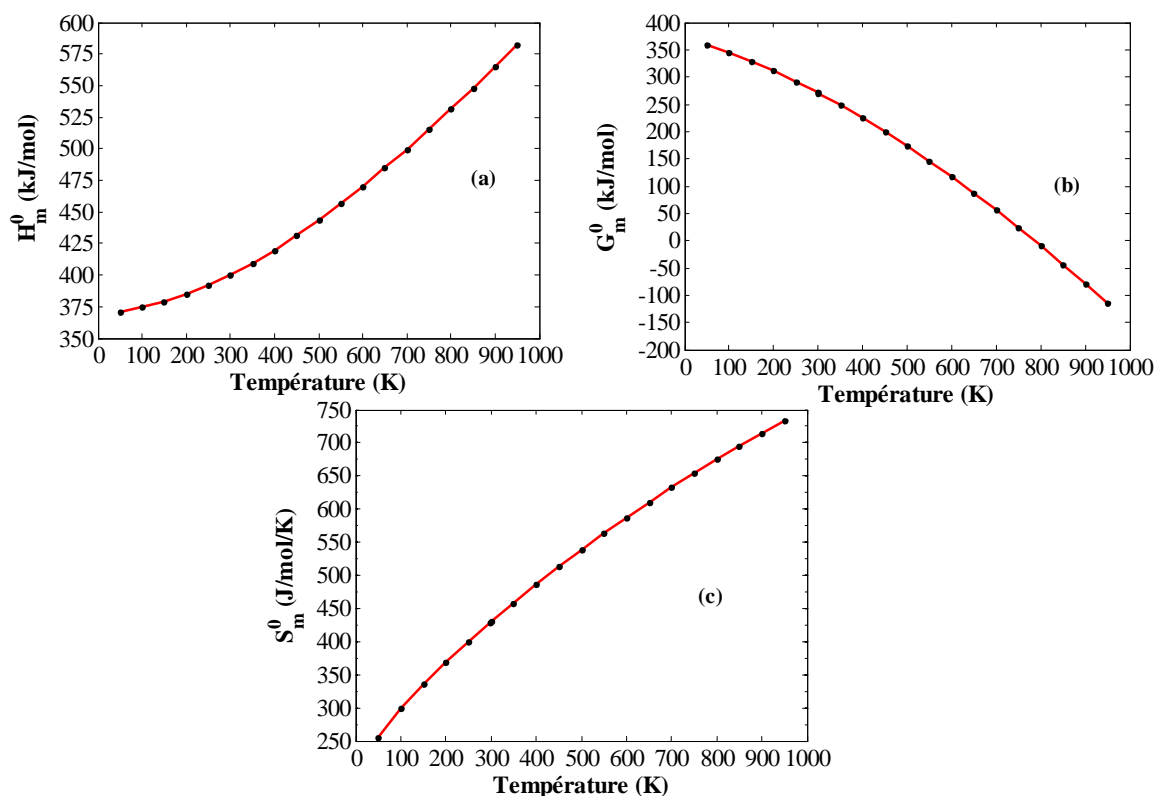


Figure 3.14: Courbes de corrélation (obtenues en incluant les fonctions de diffusion) de l'enthalpie standard H_m^0 , de l'énergie libre de Gibbs standard G_m^0 et de l'entropie standard S_m^0 avec les températures (50–950 K) du composé 2.

3.3.1.5. Propriétés non-linéaires du composé 2

Les valeurs des propriétés NLO calculées avec la B3LYP/6–31+G(d) sont présentées dans le tableau 3.19. En solution aqueuse, les valeurs de μ_0 , α_0 et β_0 augmentent. Lorsque cette molécule est solvatée, le champ réactionnel de l'eau modifie la réponse non-linéaire. Le moment dipolaire calculé est de 5,117 D en phase gazeuse. La valeur de μ_0 calculée de la molécule d'urée est de 4,590 D avec la méthode B3LYP/6–31+G(d). Gester et al. [182] ont rapporté une valeur de μ_0 égale à 3,93 D en phase gazeuse et 5,91 D en solution aqueuse pour la molécule 5-FU. Le tenseur de polarisabilité (α_{ij}) est dominé par les composantes diagonales et la valeur la plus élevée est obtenue pour la composante α_{xx} . Dans cette direction, la valeur trouvée est de 19,249 Å³ en phase gazeuse et 25,071 Å³ en solution aqueuse. La valeur de α_0 de ce dérivé du fluorouracile est supérieure à celle de l'urée ($\alpha_{0_urée} = 4,181$ Å³ avec la B3LYP /6–31+G(d)).

Les ensembles des bases ont un effet sur l'hyperpolarisabilité. Fernando et al. [189] ont montré que l'inclusion des orbitales diffuses dans les bases est cruciale pour obtenir des résultats plus précis d'hyperpolarisabilité. La valeur de β_0 de l'urée calculée avec la B3LYP/6-31+G(d) est de $0,526 \times 10^{-30} \text{ cm}^5/\text{esu}$. Cette valeur est légèrement inférieure à la valeur rapportée dans la littérature avec la B3LYP/6-31++G(d, p) ($\beta_0 = 0,770 \times 10^{-30} \text{ cm}^5/\text{esu}$) [190]. La valeur de β_0 du dérivé du fluorouracile modélisé dans cette partie est de $1,487 \times 10^{-30} \text{ cm}^5/\text{esu}$. Cette valeur obtenue avec la B3LYP/6-31+G(d) est 2,82 fois supérieure à celle de l'urée au même niveau de calcul. Ces résultats montrent et confirment que le composé 2 est un bon candidat comme matériau NLO de second ordre.

Tableau 3.19 : Valeurs calculées avec la B3LYP/6-31+G(d) du moment dipolaire μ_0 (D), de la polarisabilité moyenne α_0 (\AA^3) et de l'hyperpolarisabilité statique de premier ordre β_0 ($\times 10^{-30} \text{ cm}^5/\text{esu}$) du composé 2 en phase gazeuse et en solution aqueuse.

Propriétés	Phase gazeuse	Solution aqueuse
	B3LYP/6-31+G(d)	CPCM B3LYP/6-31+G(d)
μ_0	5,117	7,292
α_0	14,298	18,725
β_0	1,487	1,576

3.3.1.6. Propriétés électroniques du composé 2

Les représentations graphiques des orbitales HOMO et LUMO et la courbe de densité d'états du composé 2 sont illustrées aux figures 3.15 et 3.16. L'orbitale LUMO est principalement localisée sur le cycle pyrimidine, tandis que l'orbitale HOMO est localisée sur la molécule entière. Les énergies des orbitales HOMO et LUMO sont respectivement de $-7,122 \text{ eV}$ et $-1,955 \text{ eV}$ en phase gazeuse, et $-6,947 \text{ eV}$ et $-1,782 \text{ eV}$ en solution aqueuse. Les résultats du gap d'énergie (E_{gap}) présentés dans le tableau 3.20 montrent que la solvation diminue légèrement la valeur de E_{gap} lorsque le composé 2 passe de la phase gazeuse à la solution aqueuse. Les larges valeurs de E_{gap} trouvées indiquent des valeurs élevées des énergies d'excitation pour de nombreux états excités et suggèrent une très bonne stabilité pour cette molécule thérapeutique.

Tableau 3.20 : Valeurs calculées avec la B3LYP/6-31+G(d) de l'énergie HOMO E_H (eV), de l'énergie LUMO E_L (eV) et du gap d'énergie HOMO-LUMO E_{gap} (eV) du composé 2 en phase gazeuse et en solution aqueuse.

Propriétés	Phase gazeuse	Solution aqueuse
	B3LYP/6-31+G(d)	CPCM B3LYP/6-31+G(d)
E_H	-7,122	-6,947
E_L	-1,955	-1,782
E_{gap}	5,167	5,165

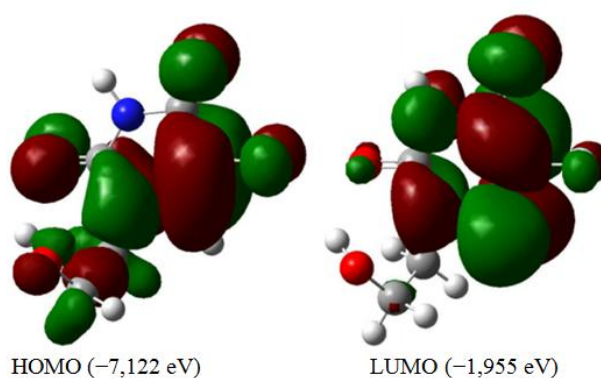


Figure 3.15 : Orbitales moléculaires HOMO et LUMO obtenues avec la B3LYP/6-31+G(d) du composé 2 en phase gazeuse.

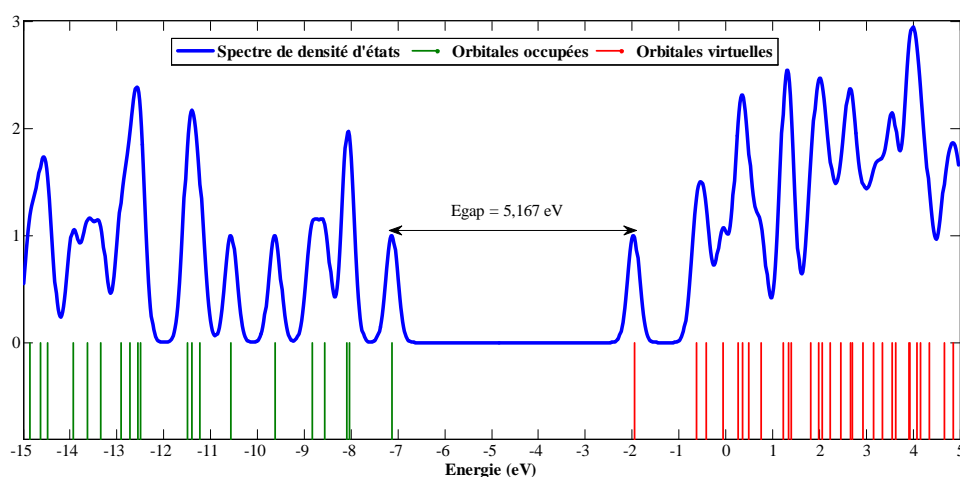


Figure 3.16 : Spectre de densité d'états obtenu avec la B3LYP/6-31+G(d) du composé 2 en phase gazeuse.

3.3.1.7. Descripteurs moléculaires quantiques de réactivité du composé 2

Le tableau 3.21 montre les descripteurs moléculaires quantiques du composé 2. Ces descripteurs ont été calculés en incluant les orbitales diffuses dans l'ensemble des bases

considéré en phase gazeuse et en solution aqueuse. Lorsque cette molécule passe de la phase gazeuse à la solution aqueuse, les valeurs de AE , PI , χ , μ , η et ω diminuent.

Tableau 3.21 : Descripteurs moléculaires quantiques de réactivité obtenus avec la B3LYP/6-31+G(d) du composé 2 en phase gazeuse et en solution aqueuse.

Descripteurs moléculaires quantiques	Phase gazeuse	Solution aqueuse
	B3LYP/6-31+G(d)	<u>CPCM</u> B3LYP/6-31+G(d)
EA (eV)	1,955	1,782
PI(eV)	7,122	6,947
χ (eV)	4,539	4,365
μ (eV)	-4,539	-4,365
η (eV)	2,584	2,583
S (eV⁻¹)	0,387	0,387
ω (eV)	3,986	3,688

Les valeurs calculées de l'affinité électronique (AE) et du potentiel d'ionisation (PI) de la molécule 5-FU sont respectivement de 1,955 et 7,276 eV avec la méthode B3LYP/6-31+G(d). La valeur de PI du composé 2 diminue par rapport à celle de la molécule 5-FU. Cependant, la valeur de EA ne change pas car l'orbitale LUMO qui est directement liée à l'affinité électronique est localisée sur le cycle pyrimidine. De plus, les valeurs de χ et μ de la molécule 5-FU sont respectivement de 4,615 et -4,615 eV. Ainsi, la valeur de μ du composé 2 augmente, tandis que la valeur de PI diminue en comparaison à celles de la molécule 5-FU (composé 1). Ces résultats montrent que la réactivité du composé 2 est améliorée par rapport à celle de la molécule 5-FU (composé 1).

Le composé 2 est dur car sa dureté est supérieure à sa mollesse. Ce résultat est en accord avec le fait que cette molécule a un large gap d'énergie. Les valeurs calculées avec la B3LYP/6-31+G(d) de η et S de la molécule 5-FU sont respectivement de 2,660 eV et 0,375 eV⁻¹. La comparaison de la dureté et de la mollesse du composé 2 avec celles de la molécule 5-FU (composé 1) indique que le composé 2 est plus mou et moins dure que la molécule 5-FU (composé 1).

La détermination de l'indice d'électrophilicité est cruciale pour des études futures sur la réactivité, l'activité et la toxicité des molécules thérapeutiques. En effet, Schwöbel et al. [168] ont rapporté une revue des méthodes expérimentales et théoriques de mesure et d'estimation de la réactivité électrophile. Il en ressort que l'indice d'électrophilicité est un bon descripteur pour mesurer la réactivité électrophile des composés chimiques. Parthasarathi et al. [191] ont rapporté dans la littérature une étude sur la prédiction de l'activité biologique avec l'indice d'électrophilicité. Leurs résultats montrent que l'activité biologique des composés chimiques peut être efficacement décrite avec l'indice d'électrophilicité. De plus,

Roy et al. [192] ont rapporté des travaux de recherche sur la prédiction de la toxicité avec l'indice d'électrophilicité. Ils ont montré que l'électrophilicité est un descripteur prometteur pour la prédiction toxicologique en considérant le cas des composés aliphatiques. La valeur de ω du dérivé du fluorouracile considéré dans cette partie varie très légèrement par rapport à celle de la molécule 5-FU ($\omega = 4,003$ eV avec la B3LYP/6-31+G(d)). Le pouvoir électrophile de cette molécule est légèrement réduit en solution aqueuse.

Les sites potentiels des réactions nucléophiles et électrophiles du composé 2 ont été déterminés plus précisément avec la B3LYP/6-31+G(d) à l'aide du potentiel électrostatique moléculaire. La figure 3.17 montre la densité électronique totale cartographiée à l'aide du potentiel électrostatique moléculaire de cette molécule. Les valeurs de $V(r)$ près des atomes O5, O6, O4 et F du composé 2 sont respectivement de -0,052, -0,041, -0,033 et -0,022 Hartree. Ces sites sont les sites potentiels les plus négatifs et sont impliqués dans les réactions électrophiles. Les sites potentiels les plus positifs sont localisés à proximité des liaisons C7-H et N2-H. Les valeurs de $V(r)$ près des liaisons C7-H et N2-H sont respectivement de 0,055 et 0,052 Hartree. Ces sites sont impliqués dans les réactions nucléophiles. Ces résultats fournissent des informations sur les sites où ce dérivé du fluorouracile peut avoir des interactions intermoléculaires avec d'autres composés (comme un nanotube pendant le processus d'encapsulation et les molécules d'eau pendant le processus de solvatation) ou une liaison covalente avec des protéines toxiques lors du processus d'inhibition de leurs activités.

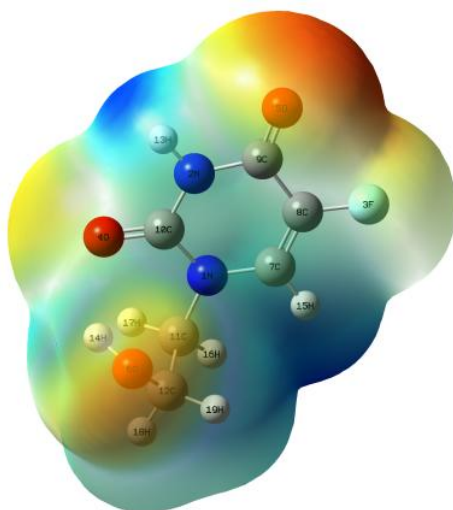


Figure 3.17 : Densité électronique totale cartographiée avec le potentiel électrostatique moléculaire du composé 2 en utilisant la B3LYP/6-31+G(d).

3.3.2. Prédiction de l'encapsulation du composé 2 dans des nanotubes de carbone : étude de la stabilité thermodynamique des nanostructures hybrides modélisées

La méthode ONIOM à deux couches est utilisée pour étudier l'encapsulation du composé 2 à l'intérieur des nanotubes de carbone fermés SWCNT(12,0), SWCNT(14,0) et SWCNT(16,0). Dans cette thèse, la méthode ONIOM est implémentée en traitant le système complet au bas niveau de la théorie (une méthode de mécanique moléculaire : champ de force UFF) et la partie intéressante du système au haut niveau de la théorie (une méthode de mécanique quantique : DFT/B3LYP/6-31+G(d)). La variation d'enthalpie (ΔH_T) et la variation de l'énergie libre de Gibbs (ΔG_T) de la réaction d'encapsulation du composé 2 dans les nanotubes de carbone sont estimées par la même approche que Wang et al. [127,128] ont utilisé pour calculer l'énergie de confinement. La variation d'entropie (ΔS_T) est dérivée de ΔH_T et ΔG_T . Les valeurs de la variation d'enthalpie (ΔH_T), de la variation d'entropie (ΔS_T), de la variation d'énergie libre de Gibbs (ΔG_T) et de la constante de stabilité ($\text{Log}(K)$) de la réaction d'encapsulation conduisant aux nanostructures hybrides modélisées sont présentées dans le tableau 3.22.

Tableau 3.22 : Variation d'enthalpie ΔH_T (kcal/mol), variation d'énergie libre de Gibbs ΔG_T (kcal/mol), variation d'entropie ΔS_T (cal/mol/K) et constante de stabilité $\text{Log}(K)$ de la réaction d'encapsulation des nanostructures hybrides modélisées à des températures comprises entre 100 et 900 K.

Nanotube de carbone fermé SWCNT(12,0)										
Température (K)	100	200	298.15	300	400	500	600	700	800	900
ΔH_T	-41,9013	-41,635	-41,354	-41,348	-41,039	-40,712	-40,371	-40,022	-39,667	-39,310
ΔG_T	-37,524	-33,247	-29,190	-29,115	-25,083	-21,131	-17,246	-13,420	-9,644	-5,912
ΔS_T	-43,775	-41,939	-40,799	-40,779	-39,891	-39,160	-38,541	-38,003	-37,530	-37,108
LogK	0,189	0,084	0,049	0,049	0,032	0,021	0,014	0,010	0,006	0,003
Nanotube de carbone fermé SWCNT(14,0)										
Température (K)	100	200	298.15	300	400	500	600	700	800	900
ΔH_T	-37,867	-37,495	-37,120	-37,113	-36,730	-36,344	-35,958	-35,570	-35,183	-34,795
ΔG_T	-34,051	-30,376	-26,962	-26,899	-23,552	-20,303	-17,131	-14,024	-10,971	-7,969
ΔS_T	-38,165	-35,595	-34,068	-34,044	-32,944	-32,082	-31,377	-30,780	-30,264	-29,806
LogK	0,171	0,076	0,046	0,045	0,030	0,020	0,014	0,010	0,007	0,004
Nanotube de carbone fermé SWCNT(16,0)										
Température (K)	100	200	298.15	300	400	500	600	700	800	900
ΔH_T	-31,129	-30,813	-30,478	-30,471	-30,118	-29,755	-29,385	-29,010	-28,632	-28,251
ΔG_T	-27,405	-23,780	-20,427	-20,366	-17,049	-13,825	-10,673	-7,583	-4,549	-1,561
ΔS_T	-37,243	-35,068	-33,711	-33,685	-32,671	-31,861	-31,186	-30,610	-30,104	-29,655
LogK	0,138	0,060	0,034	0,034	0,0215	0,014	0,009	0,005	0,003	0,001

Comme illustré à la figure 3.18. a, les valeurs de ΔH_T sont négatives et augmentent à toutes les températures de 100 à 900 K. Par conséquent, la formation de ces nanostructures hybrides modélisées est un processus exothermique.

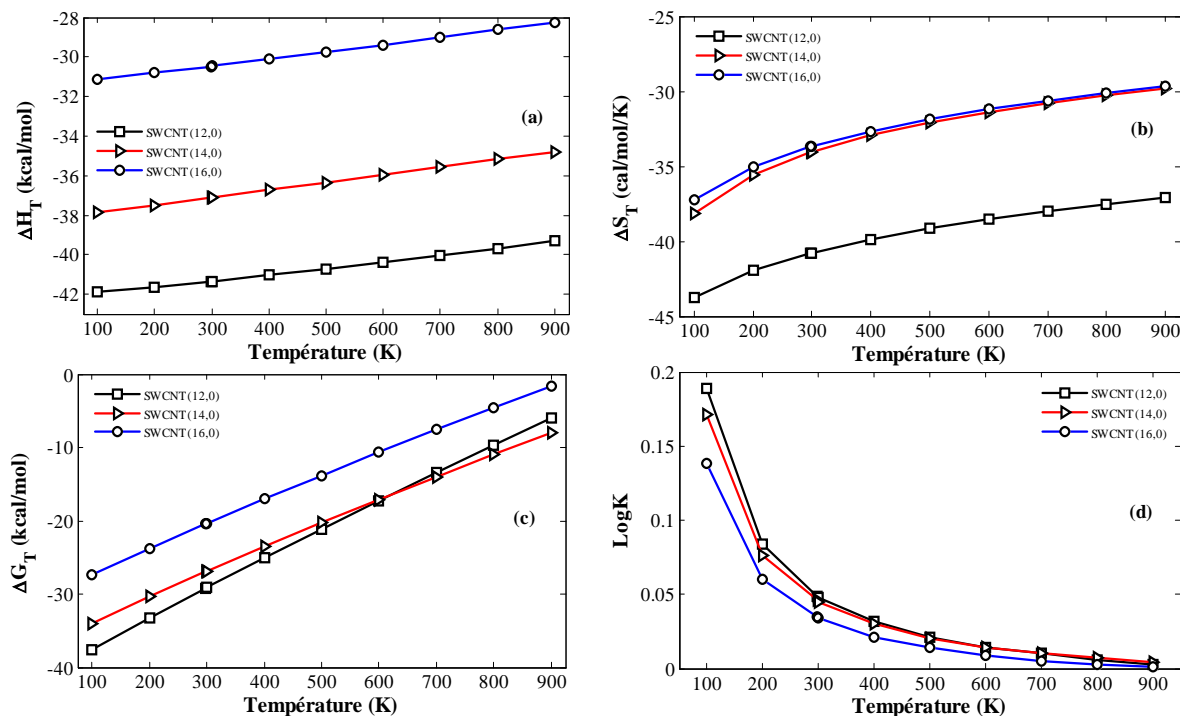


Figure 3.18 : Courbes de la variation d'enthalpie, de la variation d'énergie libre de Gibbs, de la variation d'entropie et de la constante de stabilité des nanostructures hybrides modélisées à des températures comprises entre 100 et 900 K.

La quantité thermodynamique ΔS_T fournit des informations sur l'ordre ou le désordre lors de la formation des nanostructures hybrides modélisées. Les valeurs de ΔS_T sont négatives à toutes les températures comprises entre 100 et 900 K. Ainsi, la formation de ces nanostructures hybrides se fait de manière ordonnée. Cependant, comme illustré à la figure 3.18. b, une réduction du degré d'organisation des nanostructures hybrides modélisées est observée lorsque la température augmente, car les valeurs de ΔS_T augmentent. Comme montré à la figure 3.18. c, les valeurs de ΔG_T augmentent dans l'intervalle de température allant de 100 à 900 K. En outre, les valeurs de ΔG_T sont négatives pour des températures inférieures à 900 K (voir tableau 3.22), ce qui implique que l'encapsulation du composé 2 dans la cavité des nanotubes de carbone fermés SWCNT(12,0), SWCNT(14,0) et SWCNT(16,0) est possible. Ainsi, le processus de formation des nanostructures hybrides modélisées est spontané et thermodynamiquement favorable pour des températures inférieures

à 900 K. Comme montré à la figure 3.18. d, les valeurs de la constante de stabilité ($\text{Log}(K)$) diminuent avec l'augmentation de la température. Cela implique que l'interaction entre la molécule encapsulée et chaque nanotube de carbone fermé diminue avec l'augmentation de la température. À basse température, l'interaction entre la molécule encapsulée et le nanotube est relativement faible.

Ainsi, l'analyse des résultats des propriétés thermodynamiques et des constantes de stabilité révèlent que la formation des nanostructures hybrides modélisées est exothermique, ordonnée, thermodynamiquement favorable et relativement stable. Par conséquent, l'encapsulation du composé 2 dans la cavité des nanotubes de carbone fermés SWCNT(12,0), SWCNT(14,0) et SWCNT(16,0) est possible.

Dans ce chapitre, nous avons tout d'abord étudié des nanomatériaux modélisés par la fonctionnalisation de deux dérivées du biguanide (la metformine et la buformine) à l'extrémité des nanotubes de carbone monofeuillets SWCNT(5,5) via le chlorure d'acyle. Les énergies de réaction et de solvation, les propriétés non-linéaires et électroniques et les descripteurs moléculaires quantiques ont été calculés et analysés. Les résultats obtenus révèlent qu'il est possible de synthétiser ces nanomatériaux. Les énergies libres de Gibbs de solvation montrent que leur dissolution dans l'eau est thermodynamiquement favorable. Les propriétés non-linéaires de ces nanomatériaux augmentent considérablement avec la longueur du nanotube ; tandis que le gap d'énergie diminue avec l'augmentation de la longueur du nanotube. Ceci entraîne une augmentation de la conductivité électrique avec l'augmentation de la longueur de ces nanomatériaux. Les résultats obtenus de l'hyperpolarisabilité statique de premier ordre et du gap d'énergie suggèrent que ces nanomatériaux peuvent être exploités pour des applications non-linéaires et électroniques. Ces nanomatériaux sont mous et fortement réactifs et électrophiles. Les charges sont transférées des radicaux des dérivés du biguanide (METF et BUF) au nanovecteur dans les structures nanométriques complexes SWCNT(5,5)/COMETF et SWCNT(5,5)/COBUF. La densité totale représentée avec le potentiel électrostatique moléculaire suggère que les sites électrophiles possibles sont localisés près des liaisons =NH, tandis que les sites nucléophiles sont principalement localisés autour des liaisons -NH et -CH de ces nanomatériaux.

Ensuite, nous avons fonctionnalisé deux dérivés de l'uracile (5-fluorouracile et 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracile) sur la paroi des nanotubes de carbone monofeuilletés SWCNT(5,5) par l'intermédiaire de la cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine. Les résultats des énergies de liaison, de l'analyse vibrationnelle et des énergies libres de Gibbs de solvation montrent que ces nanostructures modélisées sont stables et que leur dissolution dans l'eau est thermodynamiquement favorable. Les analyses thermodynamiques des variations d'enthalpie, d'énergie libre de Gibbs et d'entropie des réactions de synthèse de ces nanostructures suggèrent que leurs synthèses sont possibles. La fonctionnalisation de la paroi des nanotubes de carbone SWCNT(5,5) avec les dérivés de l'uracile par le biais de la réaction considérée augmente considérablement les réponses non-linéaires et améliore la conductivité de ces nanotubes de carbone. Ces nanostructures modélisées sont également des matériaux prometteurs pour des applications non linéaires et électroniques. Ces nanostructures sont molles, fortement réactives et électrophiles. Les charges sont transférées du radical des dérivés de l'uracile au nanovecteur dans les nanostructures complexes A et B. La densité totale représentée avec le potentiel électrostatique moléculaire suggère que les sites électrophiles possibles sont localisés près des atomes d'oxygène et de fluor, tandis que les sites nucléophiles sont localisés sur les liaisons C-H et N-H du fragment de fluorouracile.

La solvation augmente les réponses non-linéaires et la plupart des descripteurs moléculaires quantiques de toutes ces structures moléculaires nanométriques. Elle diminue les valeurs du gap d'énergie des nanomatériaux modélisés avec les dérivés du biguanide, tandis qu'elle augmente les valeurs du gap d'énergie des nanostructures modélisées avec les dérivés de l'uracile.

Enfin, nous avons effectué une étude plus précise de la molécule thérapeutique 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracile, puis la prédiction de son encapsulation dans des nanotubes de carbone fermés. Les résultats obtenus des paramètres structuraux de l'optimisation géométrique de cette molécule sont en bon accord avec les données expérimentales rapportées dans la littérature. L'énergie libre de Gibbs de solvation prédit une bonne biodisponibilité pour cette molécule thérapeutique car sa dissolution dans l'eau est spontanée. De plus, le degré de dissolution dans l'eau de cette molécule est supérieur à celui de la molécule 5-fluorouracile (5-FU) qui est une molécule anticancéreuse bien connue dans l'industrie pharmaceutique. Cette molécule est un bon candidat comme matériau non-linéaire de second ordre, car la valeur de son hyperpolarisabilité est largement supérieure à celle de l'urée qui est bien connu comme matériau non-linéaire de second ordre. L'excitation radiative de cette

molécule nécessite de forte intensité de rayonnement externe, car son gap d'énergie est très élevé ($E_{gap} \geq 5\text{eV}$). Ceci suggère une bonne stabilité par rapport aux rayonnements externes.

Cette molécule est plus réactive et molle que la molécule 5-FU. De plus, le pouvoir électrophile de cette molécule est réduit en solution aqueuse et varie très légèrement par rapport à celui de la molécule 5-FU. La solvation augmente les réponses non-linéaires, tandis qu'elle diminue la valeur du gap d'énergie et les valeurs des descripteurs moléculaires quantiques, à l'exception de la mollesse et du potentiel chimique.

En ce qui concerne la prédiction de l'encapsulation de cette molécule dans des nanotubes de carbone, l'analyse des propriétés structurales montre que cette molécule peut être confinée dans des nanotubes de diamètre compris entre 9,402 et 10,968 Å sans une modification significative de sa structure géométrique. La formation des nanostructures hybrides modélisées par l'encapsulation de cette molécule dans la cavité des nanotubes de carbone SWCNT(12,0), SWCNT(14,0) et SWCNT(16,0) est exothermique, ordonnée, thermodynamiquement favorable et relativement stable. Par conséquent, l'encapsulation de cette molécule dans la cavité des nanotubes de carbone est possible.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

L'objectif principal de cette thèse, intitulée « simulations atomistiques de la fonctionnalisation des nanotubes de carbone par des dérivés du biguanide et de l'uracile », est l'élaboration et l'étude de nouvelles nanostructures hybrides avancées pour des applications en nano-médecine (transfert ciblé et thérapie) et nanotechnologie (applications électroniques et non-linéaires). Cette thèse résulte d'une synergie entre les compétences développées sur la modélisation et les simulations atomistiques des molécules thérapeutiques, des nanotubes et les méthodes d'obtention des nanomatériaux ou nanostructures hybrides. Nous avons subdivisé la présentation de nos travaux de recherche en trois chapitres.

Dans le **chapitre 1**, nous avons d'abord vu que les nanotubes de carbone possèdent une large gamme de propriétés exceptionnelles (propriétés structurales, mécaniques, électroniques, optiques, chimiques et biomédicales) qui leur confèrent et promettent de nombreuses applications dans de vastes domaines. Ceci justifie amplement l'engouement que ces nouveaux matériaux ont suscité dans la recherche aussi bien théorique qu'expérimentale depuis leur découverte. Nous avons également examiné les principales techniques de synthèse et de purification des nanotubes de carbone. Ensuite, nous avons présenté une revue de la littérature des dérivés du biguanide et de l'uracile qui ont été associés aux nanotubes de carbone pour constituer des nanomatériaux ou nanostructures hybrides. Les deux grandes voies de fonctionnalisation des nanotubes de carbone (voies de fonctionnalisation covalente et non-covalente), ainsi que les méthodes d'ouverture des nanotubes de carbone fermés pour l'encapsulation ou le remplissage de composés moléculaires ont été exposées. Enfin, nous avons présenté quelques techniques de caractérisation des composés moléculaires, à savoir : la diffractométrie aux rayons X, la spectroscopie infrarouge (IR) et la spectroscopie Raman.

Dans le **chapitre 2**, nous avons tout d'abord présenté les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique. Nous avons particulièrement exposé la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) qui est au cœur des simulations atomistiques exécutées dans cette thèse. Ensuite, nous avons présenté les méthodes de modélisation basées sur la mécanique moléculaire classique et une méthode hybride combinant la mécanique moléculaire quantique et classique (méthode hybride ONIOM). Enfin, nous avons présenté les méthodes de solvation et la méthodologie de détermination des propriétés

thermodynamiques (énergie libre de Gibbs, enthalpie, entropie), des propriétés spectroscopiques (fréquences vibrationnelles, intensités infrarouges et Raman), des propriétés non-linéaires (polarisabilité et hyperpolarisabilité), des propriétés électroniques (orbitales moléculaires et gap d'énergie HOMO-LUMO) et des descripteurs moléculaires quantiques de réactivité (affinité électronique, potentiel d'ionisation, électronégativité, potentiel chimique, dureté, mollesse et indice d'électrophilicité). La détermination de toutes ces propriétés est effectuée au moyen du code Gaussian 09 qui est un package de simulation atomistique implémentant la DFT, ainsi que la méthode hybride ONIOM. La fonctionnelle B3LYP et l'ensemble de bases 6-31G(d) sont utilisés pour étudier la fonctionnalisation des nanotubes de carbone par des dérivés du biguanide et de l'uracile. La base 6-31+G(d) est utilisée pour effectuer une étude plus précise d'un dérivé de l'uracile (la molécule 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracile). La méthode hybride ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):UFF) est implémentée pour prédire l'encapsulation de ce dérivé de l'uracile dans des nanotubes de carbone.

Dans le **chapitre 3**, nous avons présenté et analysé les résultats des simulations atomistiques des structures moléculaires modélisées. Ce chapitre a été subdivisé en trois grandes parties.

Dans la première partie, nous avons modélisé des nanomatériaux par la fonctionnalisation des dérivés du biguanide (metformine (METFH) et buformine (BUFH)) à l'extrémité des nanotubes de carbone SWCNT(5,5). Nous avons déterminé et analysé les énergies de réaction et de solvation de ces nanomatériaux, les propriétés non-linéaires et électroniques, ainsi que les descripteurs moléculaires quantiques de réactivité. Il ressort de cette analyse que la synthèse de ces nanomatériaux est possible. Ces nanomatériaux sont plus énergétiquement stables avec l'augmentation de la longueur des nanotubes de carbone. En outre, les minima trouvés sur la surface d'énergie potentielle de ces nanomatériaux modélisés sont des minima locaux, car aucune fréquence imaginaire n'a été observée dans leurs spectres vibrationnels. Ceci confirme que ces nanomatériaux modélisés sont stables. Les fréquences vibrationnelles calculées des nanomatériaux modélisés sont en bon accord avec les résultats rapportés dans la littérature. L'énergie libre de Gibbs de solvation montre que la dissolution de ces nanomatériaux dans l'eau est thermodynamiquement favorable. Leur degré de dissolution dans l'eau est largement supérieur à celui de la metformine. Les propriétés non-linéaires de ces nanomatériaux augmentent considérablement avec la longueur du nanotube ; tandis que le gap d'énergie diminue avec l'augmentation de la longueur du nanotube. Ceci entraîne une augmentation de la conductivité électrique avec l'augmentation de la longueur de

ces nanomatériaux. Les niveaux de Fermi de ces nanomatériaux sont inférieurs à ceux des nanotubes non fonctionnalisés correspondants et diminuent avec l'augmentation de la longueur de ces structures moléculaires nanométriques. Les résultats obtenus de l'hyperpolarisabilité statique de premier ordre et du gap d'énergie suggèrent que ces nanomatériaux peuvent être exploités pour des applications non-linéaires et électroniques. Ces nanomatériaux sont mous et fortement électrophiles. Dans les structures nanométriques complexes SWCNT(5,5)/COMETF et SWCNT(5,5)/COBUF, les radicaux des dérivés du biguanide (METF et BUF) agissent comme des donneurs d'électrons en phase gazeuse et dans l'eau. Les sites aux potentiels les plus négatifs (sites électrophiles) sont localisés autour des liaisons =NH, tandis que les sites aux potentiels les plus positifs (sites nucléophiles) sont localisés autour des liaisons -NH et -CH de ces nanomatériaux. La solvation de ces nanomatériaux augmentent les valeurs de E_r , μ_0 , α_0 , β_0 , AE , PI , χ , η et ω ; tandis qu'elle diminue les valeurs de E_{gap} et E_{FL} .

Dans la deuxième partie, nous avons modélisé des nanostructures par la fonctionnalisation des dérivés de l'uracile (5-fluorouracile et 1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile) sur la paroi externe des nanotubes de carbone SWCNT(5,5). Les résultats des énergies de liaison montrent que ces nanostructures modélisées sont stables. La stabilité de ces nanostructures est confirmée par l'analyse vibrationnelle. Par ailleurs, les fréquences vibrationnelles calculées de ces nanostructures modélisées sont en bon accord avec les résultats rapportés dans la littérature. Des propriétés thermodynamiques standard sont prédites à toutes les températures. Ces propriétés sont utilisées dans la détermination des variations d'enthalpie, d'énergie libre de Gibbs et d'entropie des réactions de synthèse de ces nanostructures. L'analyse thermodynamique suggère que la synthèse de ces nanostructures est possible. L'énergie libre de Gibbs de solvation révèle une bonne solvation dans l'eau. En outre, la solubilité des dérivés de l'uracile augmente considérablement lorsqu'ils sont fonctionnalisés sur la paroi des nanotubes de carbone SWCNT(5,5) via l'ylure d'azométhine. Sachant que le caractère soluble d'une molécule est crucial pour qu'elle puisse traverser les barrières biologiques, l'augmentation du degré de solubilité de ces nanostructures par rapport aux composés isolés favorise leur transfert ciblé. Ces nanostructures modélisées exhibent de bonnes propriétés non-linéaires et électroniques. La fonctionnalisation de la paroi des nanotubes de carbone SWCNT(5,5) avec les dérivés de l'uracile liés par des liaisons covalentes à l'ylure d'azométhine augmente considérablement les réponses non-linéaires et améliore la conductivité de ces nanotubes de carbone. Les descripteurs moléculaires

quantiques de réactivité montrent que ces structures nanométriques ont des caractères fortement électrophiles et réactives. Dans les milieux environnants considérés (gaz et eau), les charges sont transférées des radicaux des dérivés de l'uracile au système de vectorisation dans ces nanostructures modélisées. Un électrophile attaquera préférentiellement les nanostructures modélisées et les dérivés de l'uracile aux sites des atomes d'oxygène et de fluor ; tandis que les sites situées sur les liaisons C-H et N-H du fragment de fluorouracile sont probablement impliqués dans les réactivités nucléophiles. La solvation de ces nanostructures augmente les valeurs de E_b , μ_0 , α_0 , β_0 , E_{gap} , AE , PI , χ , η et ω .

Dans la troisième partie, nous avons effectué une étude approfondie de la molécule 1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile (composé 2). Par la suite, la prédiction de son encapsulation dans des nanotubes de carbone est étudiée. Les résultats trouvés des paramètres structuraux et les fréquences vibrationnelles de la molécule 1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile sont en bon accord avec les résultats expérimentaux. L'énergie libre de Gibbs de solvation prédit une bonne biodisponibilité pour cette molécule thérapeutique car sa dissolution dans l'eau est spontanée. Par ailleurs, cette molécule est plus soluble dans l'eau que la molécule 5-fluorouracile (5-FU) qui est une molécule anticancéreuse bien connue dans l'industrie pharmaceutique. Cette molécule est un bon candidat comme matériau non-linéaire de second ordre. En effet, la valeur de son hyperpolarisabilité est largement supérieure à celle de l'urée qui est bien connu comme matériau non-linéaire de second ordre. Les larges valeurs de E_{gap} trouvées pour cette molécule indiquent des valeurs élevées des énergies d'excitation pour de nombreux états excités. La solvation augmente les réponses non-linéaires de cette molécule et diminue légèrement la valeur du gap d'énergie. L'analyse des résultats des descripteurs moléculaires quantiques de réactivité montre que la réactivité du composé 2 est améliorée par rapport à celle de la molécule 5-FU (composé 1). Cette molécule est plus molle et moins dure que la molécule 5-FU. Lorsque la molécule 1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile passe de la phase gazeuse à la solution aqueuse, les valeurs de EA, IP, χ , η et ω diminuent. L'indice d'électrophilicité de cette molécule varie très légèrement par rapport à celle de la molécule 5-FU. Le pouvoir électrophile de cette molécule est légèrement réduit en solution aqueuse. Les sites électrophiles du composé 2 sont situés près des atomes O5, O6, O4 et F ; tandis que les sites nucléophiles sont localisés à proximité des liaisons C7-H et N2-H.

L'analyse structurale de la prédiction de l'encapsulation de la molécule 1-(2-hydroxyéthyl)-5-fluorouracile (composé 2) dans des nanotubes de carbone nous montre que

les nanotubes dont le diamètre est supérieur à 10,968 Å n'auront aucune influence significative sur la géométrie de ce dérivé de l'uracile. Cependant, les nanotubes de carbone dont le diamètre est inférieur à 9,402 Å peuvent modifier ou détruire de manière significative la structure géométrique de cette molécule. L'analyse des résultats des propriétés thermodynamiques et des constantes de stabilité révèle que la formation des nanostructures hybrides modélisées par l'encapsulation du composé 2 dans la cavité des nanotubes de carbone SWCNT(12,0), SWCNT(14,0) et SWCNT(16,0) est exothermique, ordonnée, thermodynamiquement favorable et relativement stable. Ces résultats suggèrent la possibilité d'encapsuler cette molécule thérapeutique dans des nanotubes de carbone.

Perspectives

Ces travaux de recherche constituent une étape très importante en nanotechnologie, particulièrement en nano-médecine pour la vectorisation et la délivrance ciblée de principes actifs dans le traitement de nombreuses maladies tels que le diabète, les cancers, le paludisme, la tuberculose, les inflammations, etc. Nous envisageons poursuivre ces travaux de recherche sur les points suivants :

- Encapsuler les molécules antidiabétiques dans des nanotubes de carbone.
- Etendre ces études de fonctionnalisation et d'encapsulation aux antipaludéens pour améliorer l'efficacité de ces derniers par un traitement ciblé, en particulier pour le traitement du paludisme cérébrale.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] World Health Organization, "Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020," World Health Organization: Geneva (2013) 1–103.
- [2] C. D. Mathers et D. Loncar, "Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030," *Plos Medicine* 3 (11) (2006) 2011–2030.
- [3] World Health Organization, "Global Report on Diabetes," World Health Organization: Geneva (2016) 1–88.
- [4] R. L. Siegel, K. D. Miller et A. Jemal, "Cancer statistics, 2016," *Cancer Journal for Clinicians* 66 (1) (2016) 7–30.
- [5] S. Jiralerspong, S. L. Palla, S. H. Giordano, F. Meric-Bernstam, C. Liedtke, C. M. Barnett, L. Hsu, M. C. Hung, G. N. Hortobagyi et A. M. Gonzalez-Angulo, "Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer," *Journal of Clinical Oncology* 27 (20) (2009) 3297–3302.
- [6] H. Noto, A. Goto, T. Tsujimoto et M. Noda, "Cancer Risk in Diabetic Patients Treated with Metformin: A Systematic Review and Meta-analysis," *Plos One* 7 (3) (2012) 1–13.
- [7] V. A. Alexandrov, V. N. Anisimov, N. M. Belous, I. A. Vasilyeva et V. B. Mazon, "The inhibition of the transplacental blastomogenic effect of nitrosomethylurea by postnatal administration of buformin to rats," *Carcinogenesis* 1 (12) (1980) 975–978.
- [8] B. Viollet, B. Guigas, N. S. Garcia, J. Leclerc, M. Foretz et F. Andreelli, "Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview," *Clinical Science* 122 (6) (2012) 253–270.
- [9] M. R. Owen, E. Doran et A. P. Halestrap, "Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain," *Biochemical Journal* 348 (3) (2000) 607–614.
- [10] M. G. V. Heiden, L. C. Cantley et C. B Thompson, "Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation," *Science* 324 (5930) (2009) 1029–1033.
- [11] NAKAJIMA et Toshifusa, "Review of adjuvant chemotherapy for gastric cancer," *World Journal of Surgery* 19 (4) (1995) 570–574.
- [12] H. O. Kim, S. K. Ahn, A. J. Alves, J. W. Beach, L. S. Jeong, B. G. Choi, P. V. Roey, R. F. Schinazi et C. K. Chu, "Asymmetric synthesis of 1, 3-dioxolane-pyrimidine nucleosides and their anti-HIV activity," *Journal of Medicinal Chemistry* 35 (11) (1992) 1987–1995.

- [13] C. Heidelberger, N. K. Chauduri, P. Danneberg, D. Mooren, L. Griesbach, R. Duschinsky, R. J. Schnitzer, E. Pleven et L. Scheneider, "Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds," *Nature* 179 (4561) (1957) 663–666.
- [14] D. B. Longley, D. P. Harkin et P. G. Johnson, "5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies," *Nature Reviews Cancer* 3 (5) (2003) 330–338.
- [15] I. Brigger, C. Dubernet et P. Couvreur, "Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis," *Advanced Drug Delivery Reviews* 54 (5) (2002) 631–651.
- [16] M. Shi, J. Lu et M. S. Shoichet, "Organic nanoscale drug carriers coupled with ligands for targeted drug delivery in cancer," *Journal of Materials Chemistry* 19 (31) (2009) 5485–5498
- [17] D. D. L. Chung, "Review Graphite," *Journal of Materials Science* 37 (2002) 1475–1489.
- [18] J. Robertson, "Properties of diamond-like carbon," *Surface and Coatings Technology* 50 (3) (1992) 185–203.
- [19] H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brien, R. F. Curl et R. E. Smalley, "C60 Buckminsterfullerene," *Nature* 318 (1985) 162–163.
- [20] S. Iijima, "Helical microtubules of graphitic carbon," *Nature* 354 (1991) 56–58.
- [21] S. Iijima et T. Ichihashi, "Single-shell carbon nanotubes of 1-nm diameter," *Nature* 363 (1993) 603–605.
- [22] A. Thess, R. Lee, P. Nikolaev, H. Dai, P. Petit, J. Robert, C. Xu, Y. H. Lee, S. G. Kim, A. G. Rinzler, D. T. Colbert, G. E. Scuseria, D. Tomanek, J. E. Fisher et R. E. Smalley, "Crystalline ropes of metallic carbon nanotubes," *Science* 273 (1996) 483–487.
- [23] N. Hamada, S. Sawada et A. Oshiyama, "New on-dimensional conductors : graphitic microtubes," *Physical Review Letters* 68 (1992) 1579–1581.
- [24] C. Journet, W. K. Maser, P. Bernier et A. Loiseau, "Large-scale production of SWNT by electric arc technique," *Nature* 388 (1997) 217–223.
- [25] T. Guo, P. Nikolaev, A. Thess, D. T. Colbert et R. E. Smalley, "Catalytic growth of single-walled nanotubes by laser vaporization," *Chemical Physics Letters* 243 (1995) 49–54.
- [26] M. J. Yacaman, M. M. Yoshida, L. Rendon et J. G. Santiesteban, "Catalytic growth of carbon microtubules with fullerene structure," *Applied Physics Letters*, 62 (2) (1993) 202–204.
- [27] P. Nikolaev, M. J. Bronikowski, R. K. Bradley, F. Rohmund, D. T. Colbert, K. A. Smith et R. E. Smalley, "Gas phase catalytic growth of single-walled carbon nanotubes from carbon monoxide," *Chemical Physics Letters* 313 (1999) 91–97.

- [28] A. C. Dillon, T. Gennett, K. M. Jones, J. L. Alleman, P. A. Parilla et M. J. Heben, "A simple and complete purification of single-walled carbon nanotube materials," *Advanced Materials* 11 (1999) 1354–1358.
- [29] H. Hu, B. Zhao, M. E. Itkis et R. C. Haddon, "Nitric acid purification of single-walled carbon nanotubes," *The Journal of Physical Chemistry B* 107 (2003) 13838–13842.
- [30] K. A. Worsley, I. Kalinina, E. Bekyarova et R. C. Haddon, "Functionalization and dissolution of nitric acid treated single-walled carbon nanotubes," *Journal of the American Chemical Society* 131 (2009) 18153–18158.
- [31] X. X. Zhang, C. F. Deng, R. Xu et D. Z. Wang, "Oxidation resistance of multi-walled carbon nanotubes purified with sulphuric and nitric acids," *Journal of Materials Science* 42 (2007) 8377–8380.
- [32] S. Osswald, E. Flahaut et Y. Gogotsi, "In situ Raman spectroscopy study of oxidation of double- and single-wall carbon nanotubes," *Chemistry of materials* 18 (2006) 1525–1533.
- [33] L. Shao, G. Tobias, Y. Huh et M. L. H. Green, "Reversible filling of single walled carbon nanotubes opened by alkali hydroxides," *Carbon* 44 (13) (2006) 2855–2858.
- [34] C. P. Firme III et P. R. Bandaru, "Toxicity issues in the application of carbon nanotubes to biological systems," *Nanomedicine* 6 (2) (2010) 245–256.
- [35] L. Yan, F. Zhao, S. Li, Z. Hu et Y. Zhao, "Low-toxic and safe nanomaterials by surface chemical design, carbon nanotubes, fullerenes, metallofullerenes, and graphenes," *Nanoscale* 3 (2011) 362–382.
- [36] L. Lacerda, A. Soundararajan, R. Singh, G. Pastorin, K. T. Al-Jamal, J. Turton, P. Frederik, M. A. Herrero, S. Li, A. Bao, D. Emfietzoglou, S. Mather, W. T. Phillips, M. Prato, A. Bianco, B. Goins et K. Kostarelos, "Dynamic imaging of functionalised multi-walled carbon nanotube systemic circulation and urinary excretion," *Advanced Materials* 20 (2008) 225–230.
- [37] M. F. Yu et S. Arepalli, "Tensile loading of ropes of single carbon nanotubes and their mechanical properties," *Physical Review Letters* 84 (2000) 5552–5555.
- [38] S. Iijima, C. Brabec, A. Maiti et J. Bernholc, "Structural flexibility of carbon nanotubes," *The Journal of Chemical Physics* 104 (5) (1996) 2089–2092.
- [39] M. Grujicic, G. Cao et W. N. Roy, "Computational analysis of the lattice contribution to thermal conductivity of single-walled carbon nanotubes," *Journal of Materials Science* 40 (8) (2005) 1943–1952.
- [40] S. Berber, Y. K. Kwon et D. Tománek, "Unusually high thermal conductivity of carbon nanotubes," *Physical Review Letters* 84 (20) (2000) 4613–4616.

- [41] D. Tasis, N. Tagmatarchis, A. Bianco et M. Prato, "Chemistry of Carbon Nanotubes," *Chemical Reviews* 106 (2006) 1105–1136.
- [42] E. G. Rakov, "The chemistry and application of carbon nanotubes," *Russian Chemical Reviews* 70 (10) (2001) 827–863.
- [43] C. Klumpp, K. Kostarelos, M. Prato et A. Bianco, "Functionalized carbon nanotubes as emerging nanovectors for the delivery of therapeutics," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes* 1758 (3) (2006) 404–412.
- [44] A. Bianco, K. Kostarelos et M. Prato, "Making carbon nanotubes biocompatible and biodegradable," *Chemical Communications* 47 (2011) 10182–10188.
- [45] C. Fabbro, H. Ali-Boucetta, T. Da Ros, K. Kostarelos, A. Bianco et M. Prato, "Targeting carbon nanotubes against cancer," *Chemical communications* 48 (2012) 3911–3926.
- [46] P. Wittmann, M. Haslbeck, W. Bachmann et H. Mehnert, "Lactic acidosis in diabetics on biguanides," *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 102 (1) (1977) 5–10.
- [47] A. Bianco, K. Kostarelos et M. Prato, "Applications of carbon nanotubes in drug delivery," *Current Opinion in Chemical Biology* 9 (6) (2005) 674–679.
- [48] A. De La Zerda, C. Zavaleta, S. Keren, S. Vaithilingam, S. Bodapati, Z. Liu, J. Levi, B. R. Smith, T. J. Ma, O. Oralkan, Z. Cheng, X. Chen, H. Dai, B. T. Khuri Yakub et S. S. Gambhir, "Carbon nanotubes as photoacoustic molecular imaging agents in living mice," *Nature Nanotechnology* 3 (2008) 557–562.
- [49] S. Takeda, H. Ozaki, S. Hattori, A. Ishii, H. Kida et K. Mukasa, "Detection of influenza virus hemagglutinin with randomly immobilized anti-hemagglutinin antibody on a carbon nanotube sensor," *The Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 7 (2007) 752–756.
- [50] Z. Liu, K. Chen, C. Davis, S. Sherlock, Q. Cao, X. Chen et H. Dai, "Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment," *Cancer Research* 68 (16) (2008) 6652–6660.
- [51] R.P. Feazell, N. Nakayama-Ratchford, H. Dai et S.J. Lippard, "Soluble single-walled carbon nanotubes as longboat delivery systems for platinum (IV) anticancer drug design," *Journal of the American Chemical Society* 129 (27) (2007) 8438–8439.
- [52] M. Gallo, A. Favila et D. Glossman-Mitnik, "DFT studies of functionalized carbon nanotubes and fullerenes as nanovectors for drug delivery of antitubercular compounds," *Chemical Physics Letters* 447 (1) (2007) 105–109.
- [53] N. Saikia et R.C. Deka, "Theoretical study on pyrazinamide adsorption onto covalently functionalized (5,5) metallic single-walled carbon nanotube," *Chemical Physics Letters* 500 (1) (2010) 65–70.

- [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 (4) (2007) 348–353.
- [55] M. S. Dresselhaus, G. Dresselhaus et J. C. Charlier, "Electronic, thermal and mechanical properties of carbon nanotubes," *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 362 (1823) (2004) 2065–2098.
- [56] B. Q. Wei, R. Vajtai et P. M. Ajayan, "Reliability and current carrying capacity of carbon nanotubes," *Applied Physics Letters* 79 (8) (2001) 1172–1174.
- [57] M. J. O'Connell, S. M. Bachilo, C. B. Huffman, V. Moore, M. S. Strano, E. H. Haroz, K. L. Rialon, P. J. Boul, W. H. Noon, C. Kittrell, J. Ma, R. H. Hauge, R. B. Weisman et R. E. Smalley, "Band gap fluorescence from individual single-walled carbon nanotubes," *Science* 297 (2002) 593–596.
- [58] S. M. Bachilo, M. S. Strano et C. Kittrell, "Structure assigned optical spectra of single-walled carbon nanotubes," *Science* 298 (5602) (2002) 2361–2366.
- [59] M. Arivazhagan et J. S. Kumar, "Vibrational assignment, HOMO–LUMO, first-hyperpolarizability and Mulliken's charge analysis of 2, 7-dinitrofluorene," *Indian Journal of Pure and Applied Physics* 50 (2012) 363–373.
- [60] L. Jensen, P. O. Astrand et K. V. Mikkelsen, "The static polarizability and second hyperpolarizability of fullerenes and carbon nanotubes," *The Journal of Physical Chemistry A* 108 (41) (2004) 8795–8800.
- [61] G. W. Ejuh, S. Nouemo, N. F. Tchangnwa 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," *Materials Letters* 178 (2016) 221–226.
- [62] F. T. 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]benzanamine: Influence of hydroxyl position," *Materials Letters* 202 (2017) 89–95.
- [63] R. H. Xie et Q. Rao, "Third-order optical nonlinearities of chiral graphene tubules," *Chemical Physics Letters* 313 (1) (1999) 211–216.
- [64] S. Wang, W. Huang et H. Yang, "Large and ultrafast third-order optical non-linearity of single-wall carbon nanotubes at 820 nm," *Chemical Physics Letters* 320 (5) (2000) 411–414.
- [65] C. Stanciu, R. Ehlich, V. Petrov, O. Steinkellner, J. Herrmann, I.V. Hertel, G.Y. Slepyan, A.A. Khrutchinski, S.A. Maksimenko, F. Rotermund, E.E.B. Campbell et F. Rohmund,

- "Experimental and theoretical study of third-order harmonic generation in carbon nanotubes," *Applied Physics Letter* 81 (2002) 4064–4066.
- [66] N. Izard, E. Gaufrès et L. Vivien, "Une nouvelle photonique à base de nanotubes de carbone," *Images de la physique* (2011) 65–71.
- [67] C. Bailey et I. Campbell, "Metformin - the gold standard," Wiley: Chichester (2007) 1–272.
- [68] G. Tanret, "Sur la galépine, alcaloïde retiré du *Galega officinalis*," *Bulletin de la Société Chimique de France* 15 (4) (1914) 613–625.
- [69] E. A. Werner et J. Bell, "The preparation of methylguanidine, and of $\beta\beta$ -dimethylguanidine by the interaction of dicyandiamide, and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively," *Journal of the Chemical Society, Transactions* 121 (1922) 1790–1794.
- [70] G. Hesse, "Taubmann Die Wirkung des Biguanids und seiner Derivate auf den Zuckerstoffwechsel," *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 142 (1929) 290–308.
- [71] K. H. Slotta et R. Tschesche, "Über Biguanide. Die blutzuckersenkende Wirkung der Biguanides," *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* 62 (1929) 1398–1405.
- [72] J. Sterne, "Du nouveau dans les antidiabétiques. La NN diméthylamino guanyl guanidine (NNDG)," *Maroc Médical* 36 (1957) 1295–1296.
- [73] A. Beringer, "Zur Behandlung der Zuckerkrankheiten mit Biguaniden," *Wiener Medizinische Wochenschrift* 108 (1958) 880–882.
- [74] H. Mehnert et W. Seitz, "Weitere Ergebnisse der Diabetesbehandlung mit blutzuckersenkenden Biguaniden," *Münchener Medizinische Wochenschrift* 100 (1958) 1849–1851.
- [75] M. Foretz et B. Viollet, "Les nouvelles promesses de la metformine Vers une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action," *Médecine/Sciences (Paris)* 30 (2014) 82–92.
- [76] X. H. Xu, G. M. Yao, Y. M. Li, J. H. Lu, C. J. Lin, X. Wang et C. H. Kong, "5 Fluorouracil derivatives from the sponge *Phakellia fusca*," *Journal of Natural Products* 66 (2003) 285–288.
- [77] G. W. Gribble, "Naturally occurring organohalogen compounds," *Accounts of Chemical Research* 31(3) (1998) 141–152.

- [78] M. Boisdron-Celle, A. Morel, G. Milano et E. Gamelin, "Dérivés fluoropyrimidiques et déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase," *La Lettre du Cancérologue* 17 (8) (2008) 412–414.
- [79] N. Karousis et N. Tagmatarchis, "Current progress on the chemical modification of carbon nanotubes," *Chemical Reviews* 110 (2010) 5366–5397.
- [80] J. Azizian et M. Hekmati, "Functionalization of multi-wall carbon nanotubes with Metformin derivatives and study of their antibacterial activities against E-Coli and S. aureus," *Journal of Nanoanalysis* 3 (3) (2016) 76–85.
- [81] J. L. Delgado, P. De la Cruz, A. Urbina, J. T. L. Navarrete, J. Casado et F. Langa, "The first synthesis of a conjugated hybrid of C60 fullerene and a single-wall carbon nanotube," *Carbon* 45 (2007) 2250–2252.
- [82] X. Xie, L. Gao et J. Sun, "Esterification of chemical functional single-wall carbon nanotubes," *Materials Science Forum* 695 (2011) 373–376.
- [83] Y. Lin, F. Lu, Y. Tu et Z. Ren, "Glucose biosensors based on carbon nanotube nanoelectrode ensembles," *Nano letters* 4 (2004) 191–195.
- [84] G. Sánchez-Pomales, L. Santiago-Rodríguez et C. R. Cabrera, "DNA functionalized carbon nanotubes for biosensing applications," *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 9 (2009) 2175–2188.
- [85] A. Battigelli, C. Ménard-Moyon, T. Da Ros, M. Prato et A. Bianco, "Endowing carbon nanotubes with biological and biomedical properties by chemical modifications," *Advanced Drug Delivery Reviews* 65 (15) (2013) 1899–1920.
- [86] A. Bianco, K. Kostarelos, C. D. Partidos et M. Prato, "Biomedical applications of functionalised carbon nanotubes," *Chemical Communications* 5 (2005) 571–577.
- [87] X. Lu, F. Tian, X. Xu, N. Wang et Q. Zhang, "A Theoretical Exploration of the 1,3-Dipolar Cycloadditions onto the Sidewalls of (n,n) Armchair Single-Wall Carbon Nanotubes," *Journal of the American Chemical Society* 125 (34) (2003) 10459–10464.
- [88] V. Georgakilas, K. Kordatos, M. Prato, D. M. Guldi, M. Holzinger et A. Hirsch, "Organic functionalization of carbon nanotubes," *Journal of the American Chemical Society* 124 (5) (2002) 760–761.
- [89] C. Samorí, H. Ali-Boucetta, R. Sainz, C. Guo, F. M. Toma, C. Fabbro, T. da Ros, M. Prato, K. Kostarelos et A. Bianco, "Enhanced anticancer activity of multi-walled carbon nanotube methotrexate conjugates using cleavable linkers," *Chemical Communications* 46 (2010) 1494–1496.

- [90] M. Benincasa, S. Pacor, W. Wu, M. Prato, A. Bianco et R. Gennaro, "Antifungal activity of amphotericin B conjugated to carbon nanotubes," *ACS Nano* 5 (1) (2011) 199–208.
- [91] N. Zydziak, B. Yameen et C. Barner-Kowollik, "Diels-Alder reactions of carbon materials synthesis and surface functionalization," *Polymer Chemistry* 4 (2013) 4072–4086.
- [92] P. Luksirikul, B. Ballesteros, G. Tobias, M. G. Moloney et M. L. H. Green, "Sidewall functionalisation of carbon nanotubes by addition of diarylcarbene derivatives," *Journal of Materials Chemistry* 21 (2011) 19080–19085.
- [93] C. Gao, H. He, L. Zhou, X. Zheng et Y. Zhang, "Scalable functional group engineering of carbon nanotubes by improved one-step nitrene chemistry," *Chemistry of Materials* 21 (2009) 360–370.
- [94] C. A. Dyke et J. M. Tour, "Overcoming the insolubility of carbon nanotubes through high degrees of sidewall functionalization," *Chemistry—A European Journal* 10 (2004) 812–817.
- [95] C. Ménard-Moyon, C. Fabbro, M. Prato et A. Bianco, "One-pot triple functionalization of carbon nanotubes," *Chemistry—A European Journal* 17 (2011) 3222–3227.
- [96] Z. Tian, H. Yin, H. Ma, L. Zhu, H. Shen et N. Jia, "Supramolecular assembly and antitumor activity of multiwalled carbon nanotube-camptothecin complexes," *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 11 (2011) 953–958.
- [97] Y. Guo, D. Shi, H. Cho, Z. Dong, A. Kulkarni, G. M. Pauletti, W. Wang, J. Lian, W. Liu, L. Ren, Q. Zhang, G. Liu, C. Huth, L. Wang et R. C. Ewing, "In vivo imaging and drug storage by quantum dot-conjugated carbon nanotubes," *Advanced Functional Materials* 18 (2008) 2489–2497.
- [98] E. C. Anota et G. H. Coccoletzi, "GGA-based analysis of the metformin adsorption on BN nanotubes," *Physica E: Low-dimensional Systems and Nanostructures* 56 (2014) 134–140.
- [99] Y. K. Baek, D. H. Jung, S. M. Yoo, S. Shin, J. H. Kim, H. J. Jeon, Y. K. Choi, S. Y. Lee et H. T. Jung, "Label-free detection of DNA hybridization using pyrene functionalized single-walled carbon nanotubes : effect of chemical structures of pyrene molecules on DNA sensing performance," *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 11 (2011) 4210–4216.
- [100] P. M. Ajayan, T. M. Ebbesen, T. Ichihashi, S. Iijima, K. Tanigaki et H. Hiura, "Opening carbon nanotubes with oxygen and implications for filling," *Nature* 362 (1993) 522–525.
- [101] H. Hiura, T. W. Ebbesen et K. Tanigaki, "Opening and purification of carbon nanotubes in high yields," *Advanced Materials* 7 (1995) 275–276.

- [102] T. A. Hilder et J. M. Hill, "Encapsulation of the anticancer drug cisplatin into nanotubes," International Conference on Nanoscience and Nanotechnology. IEEE (2008) 109–112.
- [103] M. Arlt, D. Haase, S. Hampel, S. Oswald, A. Bachmatiuk, R. Klingeler, R. Schulze, M. Ritschel, A. Leonhardt, S. Fuessel, B. Büchner, K. Kraemer et M. P. Wirth, "Delivery of carboplatin by carbon-based nanocontainers mediates increased cancer cell death," *Nanotechnology* 21 (2010) 1–9.
- [104] L. Wu, C. Man, H. Wang, X. Lu, Q. Ma, Y. Cai et W. Ma, "PEGylated multi-walled carbon nanotubes for encapsulation and sustained release of oxaliplatin," *Pharmaceutical Research* 30 (2013) 412–423.
- [105] Y. Ren et G. Pastorin, "Incorporation of hexamethylmalamine inside capped carbon nanotubes," *Advanced Materials* 20 (2008) 2031–2036.
- [106] D. C. Koningsberger et R. Prins, "X-ray absorption: principles, applications, techniques of EXAFS, SEXAFS, and XANES," John Wiley and Sons: United States (1988) 1–684.
- [107] H. Guenzler et H. U. Gremlich, "IR Spectroscopy An introduction," Wiley-VCH: Germany (2002) 1–374.
- [108] M. S. Dresselhaus, G. Dresselhaus et R. SAITO, "Raman spectroscopy of carbon nanotubes," *Physics Reports* 409 (2) (2005) 47–99.
- [109] R. Eba Medjo, J. Mane Mane, B. Thiodjio Sendja, "XANES and complementary microscopy studies of carbon nanostructures," LAB LAMBERT Academic Publishing: Verlag (2015) 1–173.
- [110] M. Born et R. Oppenheimer, "Zur quantentheorie der molekeln," *Annalen der Physik* 389 (20) (1927) 457–484.
- [111] D. R. Hartree, "The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central field. Part II. Some results and discussion," *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* 24 (89) (1928) 111–132.
- [112] V. Fock, "Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems," *Zeitschrift für Physik* 61 (1) (1930) 126–148.
- [113] P. Hohenberg et W. Kohn, "Inhomogeneous electron gas," *Physical Review* 13 (3) (1964) 864–871.
- [114] W. Kohn et L. J. Sham, "Self-consistent equations including exchange and correlation effects," *Physical Review* 140 (4) (1965) 1133–1138.
- [115] P. A. M. Dirac, "Quantum mechanics of many-electron systems," *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character* 123 (792) (1929) 714–733.

- [116] D. M. Ceperley et B. J. Alder, "Ground State of the Electron Gas by a Stochastic Method," *Physical Review Letters* 45 (7) (1980) 566–569.
- [117] S. H. Vosko, L. Wilk et M. Nusair, "Accurate spin dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis," *Canadian Journal of physics* 58 (8) (1980) 1200–1211.
- [118] A. D. Becke, "Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior," *Physical Review A* 38 (6) (1988) 3098–3100.
- [119] 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 (2) (1988) 785–789.
- [120] 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 (23) (1996) 16533–16539.
- [121] A. D. Becke, "Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange," *The Journal of Chemical Physics* 98 (7) (1993) 5648–5652.
- [122] P. Chaquin, "Manuel de chimie théorique: application à la structure et à la réactivité en chimie moléculaire," Ellipses (2000) 1–220.
- [123] F. B. V. Duijneveldt, J. G. van Duijneveldt van de Rijdt et J. H. van Lenthe, "State of the art in counterpoise theory," *Chemical Reviews* 94 (7) (1994) 1873–1885.
- [124] S. F. Boys et F. D. Bernardi, "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.
- [125] T. Vreven, K. S. Byun, I. Komáromi, S. Dapprich, J. A. Montgomery Jr., K. Morokuma et M. J. Frisch, "Combining quantum mechanics methods with molecular mechanics methods in ONIOM," *Journal of Chemical Theory and Computation* 2 (2006) 815–826.
- [126] M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber et K. Morokuma, "ONIOM: A Multilayered Integrated MO + MM Method for Geometry Optimizations and Single Point Energy Predictions. A Test for Diels-Alder Reactions and Pt(P(t-Bu)₃)₂ + H₂ Oxidative Addition," *The Journal of Physical Chemistry* 100 (1996) 19357–19363.
- [127] L. X. Wang , C. H. YI, H. T Zou, J. Xu et W. L. Xu, "On the isomerization and dissociation of nitramide encapsulated inside an armchair (5, 5) single-walled carbon nanotube." *Materials Chemistry and Physics* 127 (2011) 232–238.
- [128] L. Wang, C. Yi, H. Zou, J. Xu et W. Xu, "Rearrangement and thermal decomposition of nitromethane confined inside an armchair (5,5) single-walled carbon nanotube," *Chemical Physics* 367 (2010) 120–126.

- [129] M. Nič, J. Jirát et B. Košata, "IUPAC compendium of chemical terminology," IUPAC, Research Triangle Park (2009) 1–1622.
- [130] B. Mennucci et J. Tomasi, "Continuum solvation models: A new approach to the problem of solute's charge distribution and cavity boundaries," *The Journal of Chemical Physics* 106 (1997) 5151–5158.
- [131] 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 (1) (1999) 211–226.
- [132] J. B. Foresman, T. A. Keith et K. B. Wiberg, "Solvent effects. 5. Influence of cavity shape, truncation of electrostatics, and electron correlation on ab initio reaction field calculations," *The Journal of Physical Chemistry* 100 (40) (1996) 16098–16104.
- [133] B. James et A. Frisch, "Exploring chemistry with electronic structure methods," Gaussian, Incorporated, Pittsburgh, PA Second Edition (1996) 1–302.
- [134] C. Tanford, "Interfacial free energy and the hydrophobic effect," *Proceedings of the National Academy of Sciences* 76 (1979) 4175–4176.
- [135] G. Jeanmairet, "Une théorie de la fonctionnelle de la densité moléculaire pour la solvation dans l'eau," Thèse de Doctorat, Université Pierre et Marie Curie (2014) 1–151.
- [136] B. Roux et T. Simonson, "Implicit solvent models," *Biophysical Chemistry* 78 (1) (1999) 1–20.
- [137] 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.
- [138] D. A. McQuarrie et J. D. Simon, "Molecular Thermodynamics," University Science Books (1999) 1–656.
- [139] J. Overend, "Quantitative intensity studies and dipole moment derivatives. Infrared spectroscopy and molecular structure," Elsevier: Amsterdam (1963) 345–376.
- [140] G. PLACZEK, "Intensität und polarisation der ramanschen streustrahlung mehratomiger molecule," *Zeitschrift für Physik* 70 (1) (1931) 84–103.
- [141] D. A. Long, "Raman Spectroscopy," McGraw-Hill: New York 31 (1977) 81–82.
- [142] M. E. Rose, "Elementary Theory of Angular Momentum," Wiley: New York (1957) 1–248.

- [143] P. Calaminici, K. Jug et A. M. Köster, “Density functional calculations of molecular polarizabilities and hyperpolarizabilities,” *The Journal of Chemical Physics* 109 (18) (1998) 7756–7763.
- [144] F. Mançois, “Nouveaux composés photochimiques dédiés aux applications optiques Non Linéaires,” Thèse de Doctorat, Université Bordeaux 1 (2009) 1–208.
- [145] H. D. Cohen et C. C. J. Roothaan, “Electric Dipole Polarizability of Atoms by the Hartree—Fock Method. I. Theory for Closed-Shell Systems,” *The Journal of Chemical Physics* 43 (10) 1965) 34–39.
- [146] F. REIF, “Fundamentals of Statistical and Thermal Physics,” McGraw-Hill 5 (1965) 1–651.
- [147] 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.
- [148] K. Fukui, “The role of frontier orbitals in chemical reactions (Nobel Lecture),” *Angewandte Chemie International Edition in English* 21 (11) (1982) 801–809.
- [149] R. G. Parr et W. Yang, “Density-Functional Theory of Atoms and Molecules,” Oxford University Press: New York (1989) 1–333.
- [150] R. G. Parr et R. G. Pearson, “Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity,” *Journal of the American Chemical Society* 105 (26) (1983) 7512–7516.
- [151] P. Politzer et J. S. Murray, “The fundamental nature and role of the electrostatic potential in atoms and molecules,” *Theoretical Chemistry Accounts* 108 (3) (2002) 134–142.
- [152] Gaussian 09, Revision A.02, 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, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2009).

- [153] M. Robinson, I. Suarez-Martinez et N. A. Marks, "Generalized method for constructing the atomic coordinates of nanotube caps," *Physical Review B* 87 (2013) 1–8.
- [154] R. Dennington, T. Keith, J. Millam, GaussView, Version 5, Semichem Inc., Shawnee Mission KS, (2009).
- [155] 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 (2008) 839–845.
- [156] M. Mananghaya, M. A. Promentilla, K. Aviso et R. Tan, "Theoretical investigation of the solubilization of COOH-functionalized single wall carbon nanotubes in water," *Journal of Molecular Liquids* 215 (2016) 780–786.
- [157] C. Janaki, E. Sailatha, S. Gunasekaran et G. R. Ramkumaar, "Molecular structure and spectroscopic characterization of Metformin with experimental techniques and DFT quantum chemical calculations," *International Journal of TechnoChem Research* 2 (2016) 91–104.
- [158] J. Čeponkus, A. P. Smilga, I. Rumskaitė, I. Puodžiūtė et V. Šablinskas, "Infrared absorption spectroscopy of functionalized single-walled carbon nanotubes," *Chemija* 24 (1) (2013) 9–19.
- [159] V. Renganayaki et S. Srinivasan, "HF, DFT computations and spectroscopic study of the vibrational and thermodynamic properties of Metformin," *International Journal of TechnoChem Research* 3 (2011) 1350–1358.
- [160] J. P. Jämbeck, F. Mocci, A. P. Lyubartsev et A. Laaksonen, "Partial atomic charges and their impact on the free energy of solvation," *Journal of Computational Chemistry* 34 (3) (2013) 187–197.
- [161] B. Champagne, E. A. Perpète, D. Jacquemin, S. J. van Gisbergen, E. J. Baerends, C. Soubra-Ghaoui, K. A. Robins et B. Kirtman, "Assessment of conventional density functional schemes for computing the dipole moment and (hyper) polarizabilities of push-pull π -conjugated systems," *The Journal of Physical Chemistry A* 104 (20) (2000) 4755–4763.
- [162] D. Jacquemin, E. A. Perpète, G. Scalmani, M. J. Frisch, R. Kobayashi et C. Adamo, "Assessment of the efficiency of long-range corrected functionals for some properties of large compounds," *The Journal of Chemical Physics* 126 (144105) (2007) 1–12.
- [163] H. Alyar, "A review on nonlinear optical properties of donor-acceptor derivatives of naphthalene and azanaphthalene," *Rev. Adv. Mater. Sci.* 34 (2013) 79–87.
- [164] B. Champagne et M. Spassova, "Theoretical investigation on the polarizability and second hyperpolarizability of polysilole," *Chemical Physics Letters* 471 (1) (2009) 111–115.

- [165] E. D. A. Ana, H. F. Dos Santos et W. B. de Almeida, "Enhanced nonlinearities of functionalized single wall carbon nanotubes with diethynylsilane derivatives," *Chemical Physics Letters* 514 (1) (2011) 134–140.
- [166] Z. Zhou, M. Steigerwald, M. Hybertsen, L. Brus et R. A. Friesner, "Electronic structure of tubular aromatic molecules derived from the metallic (5, 5) armchair single wall carbon nanotube," *Journal of the American Chemical Society* 126 (11) (2004) 3597–3607.
- [167] E. Shakerzadeh, F. Kazemimoghadam et E. C. Anota, "How does Lithiation affect electro-optical features of Corannulene (C₂₀H₁₀) and Quadrannulene (C₁₆H₈) buckybowls?," *Journal of Electronic Materials* 47 (4) (2018) 2348–2358.
- [168] J. A. Schwobel, Y. K. Koleva, S. J. Enoch, F. Bajot, M. Hewitt, J. C. Madden, D. W. Roberts, T. W. Schultz et M. T. Cronin, "Measurement and estimation of electrophilic reactivity for predictive toxicology," *Chemical Reviews* 111 (4) (2011) 2562–2596.
- [169] R.M. LoPachin, T. Gavin, A. DeCaprio et D. S. Barber, "Application of the hard and soft, acids and bases (HSAB) theory to toxicant–target interactions," *Chemical Research in Toxicology* 25 (2) (2011) 239–251.
- [170] R. M. LoPachin et T. Gavin, "Molecular mechanisms of aldehyde toxicity: a chemical perspective," *Chemical Research in Toxicology* 27 (7) (2014) 1081–1091.
- [171] H. Tanak, A. A. Ağar et O. Büyükgüngör, "Experimental (XRD, FT-IR and UV–Vis) and theoretical modeling studies of Schiff base (E)-N'-((5-nitrothiophen-2-yl) methylene)-2-phenoxyaniline," *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 118 (2014) 672–682.
- [172] M. V. Veloso, A. G. S. Filho, J. M. Filho, S. B. Fagan et R. Mota, "Ab initio study of covalently functionalized carbon nanotubes," *Chemical Physics Letters* 430 (1) (2006) 71–74.
- [173] B. Blicharska et T. Kupka, "Theoretical DFT and experimental NMR studies on uracil and 5-fluorouracil," *Journal of Molecular Structure* 613 (1) (2002) 153–166.
- [174] Z. Zwierzchowska, K. Dobrosz-Terepek, W. Lewandowski, R. Kolos, K. Bajdor, J. C. Dobrowolski et A. P. Mazurek, "Vibrational spectra of 5 halogenouracils: Part I," *Journal of Molecular Structure* 410 (1997) 415–420.
- [175] J. S. Singh, "FT-IR and Raman spectra, ab initio and density functional computations of the vibrational spectra, molecular geometries and atomic charges of uracil and 5-methyluracil (thymine)," *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 137 (2015) 625–640.
- [176] W. L. Jorgensen et E. M. Duffy, "Prediction of drug solubility from structure," *Advanced Drug Delivery Reviews* 54 (3) (2002) 355–366.

- [177] T. Pienko, M. Grudzień, P. P. Taciak et A. P. Mazurek, "Cytisine basicity, solvation, log P, and log D theoretical determination as tool for bioavailability prediction," *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 63 (2016) 15–21.
- [178] 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.
- [179] S. Bagheri, S. M. Hassani et G. Naderi, "Theoretical study on physicochemical and geometrical properties of Doxorubicin and Daunorubicin conjugated to PEO-b-PCL nanoparticles," *European Journal of Experimental Biology* 2 (3) (2012) 641–645.
- [180] S. M. Hassani, S. Bagheri et H. Ghahremani, "A theoretical study on the physicochemical and geometrical properties of the five anti-cancer drug using density functional theory for understanding their biological and anti-cancer activities," *Annals of Biological Research* 3 (5) (2012) 2393–2398.
- [181] Y. Abdel-Mottaleb et M. S. A. Abdel-Mottaleb, "Molecular Modeling Studies of Some Uracil and New Deoxyuridine Derivatives," *Journal of Chemistry* (2016) 1–12.
- [182] R. M. Gester, C. Bistafa, H. C. Georg, K. Coutinho et S. Canuto, "Theoretically describing the ^{17}O magnetic shielding constant of biomolecular systems: uracil and 5-fluorouracil in water environment," *Theoretical Chemistry Accounts* 133 (1424) (2014) 1–8.
- [183] A. K. Srivastava, S. K. Pandey et N. Misra, "A computational study on semiconducting Si60, Si59Al and Si59P nanocages," *Chemical Physics Letters* 691 (2018) 82–86.
- [184] B. B. Kadhim et H. O. Muhsen, "Structural and Electronic Properties of SWGaPNT Drug Carrier," *Nanoscience and Nanotechnology*, 7 (1) (2017) 9–13.
- [185] A. Soltani, M. T. Baei, E. T. Lemeski, S. Kaveh et H. Balakheyli, "A DFT study of 5-fluorouracil adsorption on the pure and doped BN nanotubes," *Journal of Physics and Chemistry of Solids* 86 (2015) 57–64.
- [186] V. K. Rastogi, V. Jain, R. A. Yadav, C. Singh et M. A. Palafox, "Fourier transform Raman spectrum and ab initio and density functional computations of the vibrational spectrum, molecular geometry, atomic charges and some molecular properties of the anticarcinogenic drug 5-fluorouracil," *Journal of Raman Spectroscopy* 31 (2000) 595–603.
- [187] M. S. Boobalan, D. Tamilvendan, M. Amaladasan, S. Ramalingam, G. V. Prabhu et M. Bououdina, "Vibrational spectra and electronic structure of 3-((1H-pyrrol-1-yl) methyl) naphthalen-2-ol—A computational insight on antioxidant active Mannich base," *Journal of Molecular Structure* 1081 (2015) 159–174.

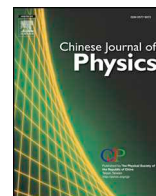
- [188] M. Szafran, A. Komasa et Z. Dega-Szafran, "Spectroscopic and theoretical studies of bis(dimethylphenylbetaine) hydrochloride monohydrate," *Vibrational Spectroscopy* 79 (2015) 16–23.
- [189] D. V. Fernando, A. S. David, T. Yoshinari, A. Xavier, R. Angel, G. L. Steven et J.R. John, "Basis set effects on the hyperpolarizability of CHCl_3 : Gaussian-type orbitals, numerical basis sets and real-space grids," *The Journal of Chemical Physics* 133 (2010) 1–23.
- [190] H. Tanak, "Molecular structure, spectroscopic (FT-IR and UV-Vis) and DFT quantum-chemical studies on 2-[(2, 4 dimethylphenyl) iminomethyl]-6-methylphenol," *Molecular Physics* 112 (2014) 1553–1565.
- [191] R. Parthasarathi, V. Subramanian, D. R. Roy et P. K. Chattaraj, "Electrophilicity index as a possible descriptor of biological activity," *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 12 (21) (2004) 5533–5543.
- [192] D. R. Roy, R. Parthasarathi, B. Maiti, V. Subramanian et P. K. Chattaraj, "Electrophilicity as a possible descriptor for toxicity prediction," *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 13 (10) (2005) 3405–3412.

LISTE DES PUBLICATIONS ISSUES DE CETTE THESE

Y. Tadjouteu Assatse, G.W. Ejuh, F. Tchoffo, 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. <https://doi.org/10.1016/j.cjph.2019.01.014>. Elsevier, Impact factor: 2.544

Y. Tadjouteu Assatse, G.W. Ejuh, R.A. Yossa Kamsi, F. Tchoffo, 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. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2019.136602>. Elsevier, Impact factor: 1.901

Y. Tadjouteu Assatse, G.W. Ejuh, F. Tchoffo, 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* Volume 2019, Article ID 1706926, 14 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/1706926>. Hindawi (Article Indexé dans Scopus), Impact factor: 0.653



DFT studies of nanomaterials designed by the functionalization of modified carboxylated carbon nanotubes with biguanide derivatives for nanomedical, nonlinear and electronic applications



Y. Tadjouteu Assatse^{a,*}, G.W. Ejuh^{b,c}, F. Tchoffo^a, J.M.B. Ndjaka^{a,c}

^a University of Yaoundé I, Faculty of Science, Department of Physics, P.M.B 812, Yaoundé, Cameroon

^b University of Dschang, IUT Bandjoun, Department of General and Scientific Studies, P.M.B 134, Bandjoun, Cameroon

^c CETIC (Centre d'Excellence Africain en Technologies de l'Information et de la Communication), Université de Yaoundé I, B.P 8390, Yaoundé, Cameroon

ARTICLE INFO

Keywords:

Nanotube
Biguanide derivatives
Functionalization
Nanomaterials
DFT

ABSTRACT

Density functional theory calculations were carried out to study nanomaterials obtained by the functionalization of biguanide derivatives (metformin, buformin) at the tube end cap of modified carboxylated carbon nanotubes. Reaction and solvation energies, nonlinear and electronic properties, and quantum molecular descriptors were investigated. Our results reveal that the syntheses of these nanomaterials are possible. The solvation energies show that their dissolution in water is thermodynamically favorable. These nanomaterials are soft and strongly reactive and electrophile. The results found for the static first-order hyperpolarizabilities and the energy gaps suggest that they can be exploited for nonlinear and electronic applications.

1. Introduction

Diabetes is a chronic disease that occurs either when the pancreas does not produce enough insulin or when the body cannot effectively use the insulin it produces. The therapy commonly used for diabetes is based on a set of drugs belonging to the biguanide class, which includes the metformin and buformin. Metformin (chemically known as 1,1-dimethylbiguanide) is one of the best-known anti-diabetic drugs used to treat type 2 diabetes (T2D). Recent Studies have also shown that metformin drug is benefit for patients with specific types of cancer [1]. Metformin treatment decreases the risk of colon, lung, and liver cancers, but does not affect the development of breast, pancreatic or gastric cancers [2]. Buformin is chemically known as 1-butylbiguanide and also have an inhibitory effect on the cancer development [3]. Several mechanisms of action have been proposed to explain the antitumor effects of the metformin and buformin [4]. The main effect of these antidiabetic drugs at the molecular level is the activation of an enzyme called AMP-activated protein kinase (AMPK) that plays an important role in insulin [5]. The anticancer property of these drugs is due to their ability to disrupt the Warburg effect and revert the cytosolic glycolysis characteristic of cancer cells to normal oxidation of pyruvate by the mitochondria [6].

The delivery of these drugs to their targets is of great importance. Carbon nanotubes have attracted great attention since their discovery by Ijima in 1991 [7]. Carbon nanotubes are become very interesting for biomedical applications. New researches with advanced methods are developed for the delivery of drugs with nanomaterials within the human body for the treatment of various diseases [8]. Extensive theoretical studies have been conducted on the chemical functionalization and adsorption of organic

* Corresponding author.

E-mail address: yannicktadjoute@yahoo.fr (Y. Tadjouteu Assatse).

<https://doi.org/10.1016/j.cjph.2019.01.014>

Received 29 August 2018; Received in revised form 12 December 2018; Accepted 16 January 2019

Available online 14 February 2019

0577-9073/ © 2019 The Physical Society of the Republic of China (Taiwan). Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

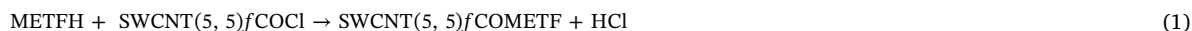
compounds on carbon nanotubes such as 1,3-cyclohexadiene, nitrate, phenol and cyano radical [9–12]. The covalent or non-covalent interaction of Carbon nanotubes at the surface or the tube ends by the encapsulation or functionalization with drugs are currently being studied for treatment of diseases like cancer [13], tuberculosis [14], diabetes [15]. Functionalized carbon nanotubes are effective nanovectors for the drug delivery of therapeutic compounds [16] due to the fact that they are capable of crossing biological barriers independently of the cell type. Experiments of preparation and characterization of nanocomposites of carbon nanotubes functionalized with organic molecules have been reported in literature [17]. Recently, it has been experimentally demonstrated that novel compounds obtained by the functionalization of modified carboxylated multi-walled carbon nanotubes with the metformin exhibit significant antibacterial activities and have a potential to be used as antibacterial agents [18].

The aim of the modeling and study of these systems is to improve conditions of the drug delivery within human cells and research new nanomaterials for nonlinear and electronic applications. In this paper, the reaction energies, molecular structures, Gibbs free energies of solvation, nonlinear and electronic properties, and quantum molecular descriptors of the nanomaterials SWCNT(5,5)*f*COMETF and SWCNT(5,5)*f*COBUF were investigated in gas phase and liquid phase (water) using density functional theory (DFT). To the best of our knowledge, this is the first theoretical study on the functionalization of the two biguanide derivatives (metformin, buformin) on the tube end caps of nanotubes SWCNT(5,5) as in the same experimental reaction procedure of the functionalization of the metformin on a multi-walled carbon nanotube [18].

2. Methodology

In our models, the metformin (METFH) and buformin (BUFH) were attached covalently to modified carboxylated carbon nanotubes. The armchair carbon nanotubes SWCNT(5,5) used for the functionalization contain 60 and 90 carbon atoms and the tube ends are capped with hydrogen atoms (C₆₀H₂₀ and C₉₀H₂₀). The lengths of the used fragments of nanotubes SWCNT(5,5) are 6.15 Å and 9.84 Å. The C=C bond length in SWCNT is 1.42 Å, which corresponds to C=C bond (sp² hybridization). The choice of the (5,5) chirality is motivated by the fact that the SWCNT(5,5)*f*COOH is more soluble than other SWCNT(*n*,*n*), with *n* > 5 [19]. The functionalized structures were geometrically optimized with a tight convergence and without using any symmetry constraint by the density functional theory (DFT) using the B3LYP functional and the 6–31G(d) basis set as implemented in Gaussian 09 W [20]. The computed results were visualized by GaussView 5 [21].

The formation of the nanomaterials A, B, C and D was done by the reaction between the biguanide derivatives (METFH, BUTH) and the modified carboxylated nanotubes (SWCNT(5,5)*f*COCl) at the tube end caps as follows:



The formation of these nanomaterials is energetically favorable if the reaction energies of their formation (E_r) are negative. The reaction energies of the synthesis reactions of nanomaterials A and B are calculated using the equations:

$$E_r^A = E(\text{SWCNT}(5, 5)\text{fCOMETF}) + E(\text{HCl}) - E(\text{SWCNT}(5, 5)\text{fCOCl}) - E(\text{METFH}) \quad (3)$$

$$E_r^B = E(\text{SWCNT}(5, 5)\text{fCOBUF}) + E(\text{HCl}) - E(\text{SWCNT}(5, 5)\text{fCOCl}) - E(\text{BUFH}) \quad (4)$$

where E(SWCNT(5, 5)*f*COMETF), E(SWCNT(5, 5)*f*COBUF) and E(SWCNT(5, 5)*f*COCl) are the total electronic energies of the functionalized carbon nanotubes with the functional groups – COMETF, – COBUF and – COCl, respectively. E(METFH), E(BUFH) and E(HCl) are the total electronic energies of the metformin (METFH), buformin (BUFH) and HCl, respectively. The use of localized basis sets reliably reduces the amount of computational work required when using them with large vacuum regions in the unit cell. However, finiteness of the localized basis sets lead to basis set superposition errors (BSSEs). To overcome this problem, BSSE has been estimated by the counterpoise method of Boys and Bernardi [22] with the B3LYP exchange-functional and 6–31G(d) standard basis set.

The polarized continuum model using the integral equation formalism (IEFPCM) [23] was applied to account for solvation effects. The solvent (water) having a dielectric constant of 78.4 was considered in our calculations. Solvation in water of these functionalized nanotubes was performed using the SMD continuum model [24] and the Gibbs free energy of solvation was calculated by taking the difference between the total electronic energy in water after polarized continuum model (PCM) corrections and the total electronic energy in gas phase.

From the optimized molecular structures, nonlinear optical (NLO) and electronic properties were calculated in gas phase and liquid phase. The mean polarizability α_{tot} and the static first-order hyperpolarizability β_{tot} were calculated from the Gaussian output using the equations [25]:

$$\alpha_{\text{tot}} = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (5)$$

$$\beta_{\text{tot}} = [(\beta_{xxx} + \beta_{yyy} + \beta_{zzz})^2 + (\beta_{yyx} + \beta_{yxx} + \beta_{yzz})^2 + (\beta_{zzz} + \beta_{zxx} + \beta_{zyy})^2]^{\frac{1}{2}} \quad (6)$$

GaussSum 2.2 Program [26] was used to obtain the data of molecular orbitals which were used to plot the density of states (DOS). The band gap energy is calculated from the difference between the HOMO and LUMO frontier orbitals. The Fermi level is within the energy gap and is equal to the chemical potential of a free gas of electrons. The discrete electron approximation of the Fermi energy is E_{FL} = $-\frac{1}{2}(\text{IP} + \text{EA})$, where IP and EA are the ionization potential and the electron affinity, respectively. Quantum molecular

descriptors such as electronegativity (χ), chemical potential (μ), hardness (η), softness (S), and electrophilicity index (ω) were calculated in gas phase and water solvent from the HOMO and LUMO energies using the following relations, respectively, $\chi = -\mu = \frac{1}{2}(\text{IP} + \text{EA})$, $\eta = \frac{1}{2}(\text{IP} - \text{EA})$, $S = \frac{1}{\eta}$ and $\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$ [27]. The global interaction between the biguanide derivative (METF or BUF) and the modified carboxylated nanotubes (SWCNT(5,5)fCO) can be shown by the parameter ΔN , which determines the fractional number of electrons transferred from a system X (METF or BUF) to system Y (SWCNT(5,5)fCO) [28] and was calculated as follows:

$$\Delta N = (\mu_Y - \mu_X)/2(\eta_X + \eta_Y) \quad (7)$$

where μ_X , μ_Y and η_X , η_Y are the chemical potential and chemical hardness of the systems X and Y. A positive value of ΔN indicates that charge flows from Y to X and the X acts as electron acceptor, whereas a negative value of ΔN indicates that charge flows from X to Y and the X acts as an electron donor.

The molecular electrostatic potential (MEP) provides information on how a molecule can behave when it is introduced to an electrophile or a nucleophile system and helps to find the region from where it can have intermolecular interactions and covalent bonds with other molecular systems. Mathematically, the molecular electrostatics potential $V(r)$ created at any given point $r(x, y, z)$ in the vicinity of a molecule by its electrons and nuclei is determined by using Eq. (8):

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{(R_A - r)} - \int \frac{\rho(r')}{|r' - r|} dr' \quad (8)$$

where Z_A is the charge of nucleus A located at R_A , $\rho(r')$ is the electronic density function for the molecule and r' is the dummy integration variable [29].

3. Results and discussions

3.1. Reaction energies, molecular structures and Gibbs free energies of solvation of the studied nanomaterials

Table 1 shows the reaction energies of the synthesis reactions of nanomaterials A and B. The reaction energies are negative inside the two media considered, suggesting that the synthesis of these nanomaterials is energetically favorable. The E_r values increase as we move from the gas phase to the liquid phase (water), suggesting that the syntheses of these functionalized structures are more favorable in gas phase than into liquid phase (water). When the reactions are performed in presence of water, the solvent reaction field perturbs the molecular potential surface (PES) of reactants and therefore, increases the reaction energies of the synthesis reactions of these nanomaterials. The E_r values of the synthesis reactions of nanomaterials A and B in gas phase are -15.294 and -16.489 Kcal/mol, respectively; while in water the E_r values are -12.343 and -12.793 Kcal/mol, respectively. The order of BSSE corrections on the reaction energies leading to complexes A and B are about 0.25 and 0.27 Kcal/mol, respectively.

The process of formation of the structure A is more energetically stable than that of B in the two media considered. The change of E_r values of the synthesis reactions of these nanomaterials are around 0.012% in gas phase and 0.0045% in liquid phase (water). The E_r values of the synthesis reactions of nanomaterials C and D are -15.309 and -16.520 Kcal/mol in gas phase and -12.365 and -12.835 Kcal/mol in liquid phase, respectively. The E_r values of the synthesis reactions of structures C and D decrease slightly, in gas phase and liquid phase, in comparison to those of the nanomaterials A and B, respectively. This shows that these nanomaterials are more energetically stable with the increasing of the nanotube length.

Fig. 1 shows the graphical representations of the optimized geometries of the studied nanomaterials. Slight changes of the geometrical structure of the molecular block of the metformin and buformin, into the nanomaterials A and B, are observed in comparison to the isolated structures. The reaction induced a very slight locally structural distortion of the tube SWCNT(5,5). The valence angle formed by the three carbons at the point of the functionalized carbon of the nanotube are 115.844° and 115.804° for the nanomaterials A and B, respectively. The C=C bond lengths of the nanotube in these optimized nanomaterials change slightly in comparison to the perfect nanotube (C=C bond is 1.42 Å) and the optimized pristine nanotube. The vibrational frequency calculations were also performed to confirm that these geometries are local minima on the potential energy surfaces. The studied nanomaterials are stable and the minima found are local minimum, since no imaginary frequency is observed in their vibrational spectra (see Fig. 2).

Some vibrational modes of the nanomaterials A and B were assigned and compared to those of the functionalized multi-walled carbon nanotube, MWCNT-CO-metformin, reported in the literature [18]. Table 2 shows some vibrational frequencies and assignments of the complex structures SWCNT(5,5)fCOMETF and SWCNT(5,5)fCOBUF.

The N–H stretching vibration gives rise to a weak band at $3500\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ in the spectrum of the metformin molecule [30]. In spectra of nanomaterial A (see Fig. 2), the two peaks at 3599.51 and 3463.91 cm^{-1} correspond to the N–H stretching vibrational modes. The peaks theoretically observed at 3599.52 and 3432.64 cm^{-1} in the spectra of nanomaterial B (see Fig. 2) correspond also to the N–H stretching vibrations. The C=O stretching vibration is observed experimentally at 1742 cm^{-1} in the COOH functionalized nanotube [31]. The stretching vibrational modes of the carbonyl group C=O are theoretically observed in the regions $1689.97\text{--}1763.56$ and $1702\text{--}1768.74\text{ cm}^{-1}$ in the molecular structures A and B, respectively. It was reported that the C=N stretching vibration in the metformin molecule occurs at 1626 and 1583 cm^{-1} [32]. The stretching vibrational modes C=N are theoretically observed in the regions $1689.97\text{--}1763.56\text{ cm}^{-1}$ and $1702.74\text{--}1768.74\text{ cm}^{-1}$ in the molecular structures A and B, respectively. Thereby, the calculated vibrational frequencies of the studied nanomaterials are in good agreement with the results reported in

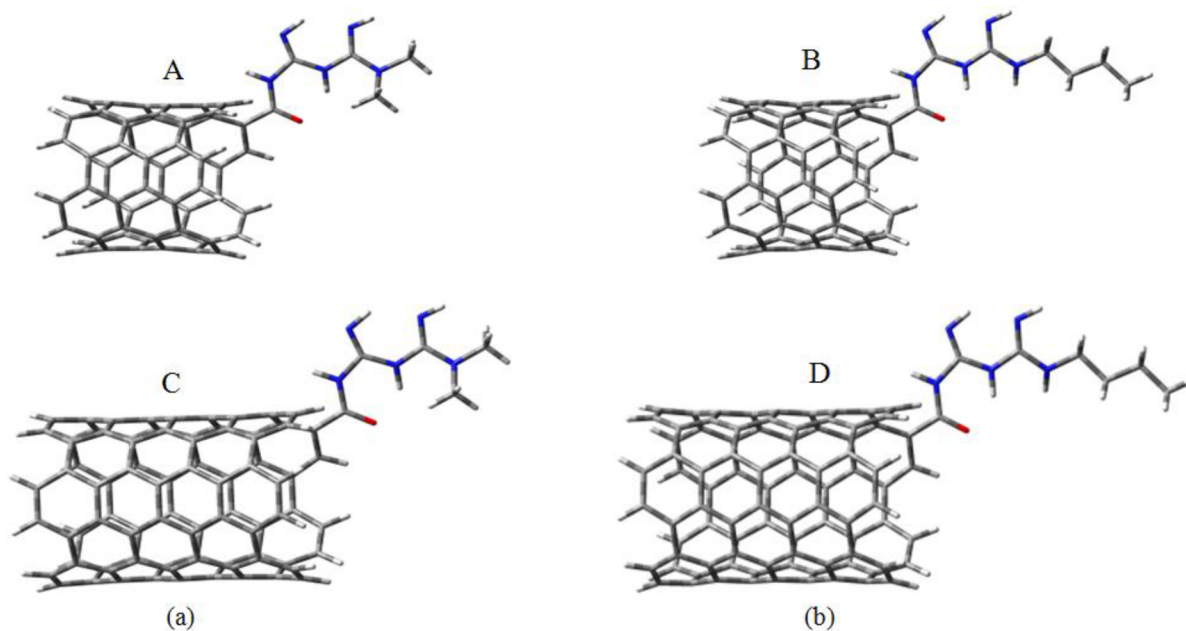


Fig. 1. Optimized molecular structures of the studied nanomaterials in gas phase: (a) functionalized SWCNT(5,5) through the $-COCl$ group with one metformin molecule (SWCNT(5,5)fCOMETF (A and C)); (b) functionalized SWCNT(5,5) through the $-COCl$ group with one buformin molecule (SWCNT(5,5)fCOBUF (B and D)).

Table 1

Calculated reaction energies, E_r^A and E_r^B , of the synthesis reactions of nanomaterials A and B.

	Gas phase B3LYP/6–31G(d)	Liquid phase (water) IEFPCM B3LYP/6–31G(d)
E_r^A (in Kcal/mol)	–15.294	–12.343
E_r^B (in Kcal/mol)	–16.489	–12.793

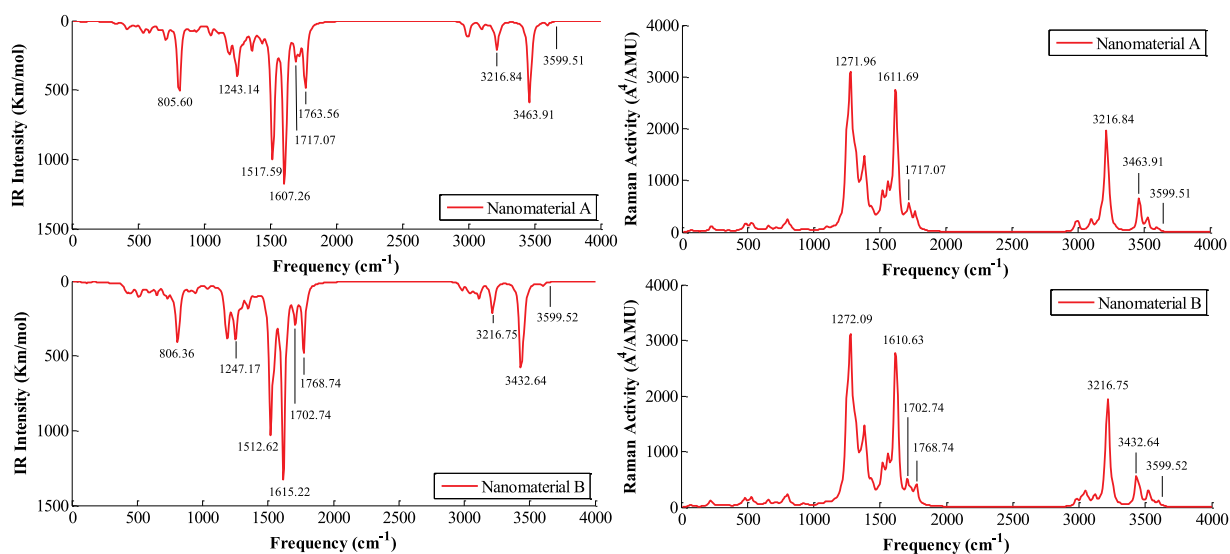


Fig. 2. Vibrational IR and Raman spectra of the studied nanomaterials (SWCNT(5,5)fCOMETF and SWCNT(5,5)fCOBUF) obtained by DFT simulation.

Table 2

Vibrational frequencies and assignments of the studied nanomaterials.

Computed vibrational frequencies (cm ⁻¹)		Experimental vibrational frequencies (cm ⁻¹)	
SWCNT(5,5)fCOMETF	SWCNT(5,5)fCOBUF	MWCNT-CO-metformin [18]	Assignments
3599.51	3599.52	3436	-N-H stretching
3463.91	3432.64	3184	-N-H stretching
1689.97–1763.56	1702–1768.74	1671	C=O stretching
1689.97–1763.56	1702.74–1768.74	1637	C=N stretching

literature and the other properties of these molecular structures were calculated from their optimized geometries.

The solubility of a substance can be predicted and assessed from quantum mechanical calculations by the Gibbs free energy of solvation. The degree of solubility increases with the decreasing of the Gibbs free energy of solvation and it is higher for the more negative Gibbs free energy of solvation. The interaction between the solute and solvent is energetically favorable when the value of the Gibbs free energy of solvation is negative. From Table 2, we can observe that the nanomaterials A, B, C and D are more soluble than the isolated molecules (metformin and buformin). The solubility in water of the biguanide derivatives considered increases significantly when they are covalently functionalized on the tube end caps of SWCNT(5,5). The Gibbs free energy of solvation of compounds A and B are -22.577 and -24.285 Kcal/mol, respectively. The ΔG_{sol} values of compounds C and D are -25.920 and -27.587 Kcal/mol, respectively. Thermodynamically, the process of solvation of the studied nanomaterials is spontaneous because the calculated Gibbs free energies of solvation are negative. These results show that the Gibbs free energies of solvation of these nanomaterials decrease with the increasing of the nanotube length. At constant temperature of 298.15 K and pressure of 1 atm, the nanomaterials B and D are more soluble in water than the nanomaterial A and C, respectively. The results found of the Gibbs free energies of solvation of the nanomaterials A, B, C and D are very lower than that of the carboxylated nanotube SWCNT(5,5)fCOOH [19]. The free energies of solvation of these nanomaterials are also lower than that of the metformin reported in the literature [33].

3.2. Nonlinear and electronic properties and quantum molecular descriptors of the studied nanomaterials

Various DFT functional and basis sets have shown great performances in NLO properties calculations for many organic compounds [34,35]. Urea is the organic molecule mostly used as a reference for the comparison and classification of good NLO organic molecules. The calculated dipole moment, mean polarizability and static first-order hyperpolarizability of the nanomaterials A and B in gas phase and liquid phase (water) are reported in Table 4. The calculated values of the mean polarizability α_{tot} and static first-order hyperpolarizability β_{tot} have been converted into electrostatic units (esu) by the following relations: 1 a.u. of $\alpha = 0.148 \times 10^{-24}$ esu and 1 a.u. of $\beta = 8.639 \times 10^{-33}$ esu. When compounds are moved from gas phase to liquid phase (water), the reaction field of water affects considerably the nonlinear properties. As seen in Table 4 all the NLO properties of the studied nanomaterials increase when we moved from gas phase to liquid phase (water). The nanomaterial A is more polar than the nanomaterial B in gas phase and liquid phase (water). The polarizability of the compound B is greater than that of A in gas phase and liquid phase (water). The component α_{xx} of the tensor of polarizability gives the highest contribution to α_{tot} .

Organic Molecules having a large hyperpolarizability value can produce second-order optical effects much larger than those obtainable with some inorganic materials [36,37]. The static first-order hyperpolarizability of the nanomaterial A is greater than that of the nanomaterial B in gas phase and liquid phase (water). The static first-order hyperpolarizability of the nanomaterials A and B in gas phase is 64.010 and 60.333 times greater, respectively, than those of urea (β of urea is $0.3728 \times 10^{-30} \text{ cm}^5/\text{esu}$) [38]. As shown in Table 3, the nonlinear properties α_{tot} and β_{tot} increase significantly with the increasing of the nanotube length. The mean polarizabilities α_{tot} of the nanomaterials C and D, in gas phase, are about 1.504 and 1.490 times greater than those of the nanomaterials A and C, respectively. The calculated static first-order hyperpolarizabilities of the nanomaterials C and D are 41.376×10^{-30} and $38.790 \times 10^{-30} \text{ cm}^5/\text{esu}$ which are about 110.987 and 104.050 times greater than those of urea. The β_{tot} values of the nanomaterials C and D, in gas phase, are about 1.734 and 1.725 times greater than those of the nanomaterials A and B, respectively.

Lasse Jensen et al. reported that the mean polarizability of the pristine nanotube (5,5) increase with the number of unit cells and the asymptotic value of the mean polarizability for an infinite nanotube tends to 282.29 au (41.779×10^{-24} esu) [39]. The α_{tot} values

Table 3

Gibbs free energy of solvation of the metformin (METFH), buformin (BUFH) and functionalized nanotubes (SWCNT(5,5)fCOMETF and SWCNT(5,5)fCOBUF).

	METFH	SWCNT(5,5)fCOMETF		BUFH	SWCNT(5,5)fCOBUF	
	IEFPCM	IEFPCM	IEFPCM	IEFPCM	IEFPCM	IEFPCM
	B3LYP/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)
	A	C		B	D	
Total energy after PCM correction, E_{corr}^{PCM} (in Hartree)	-432.812	-2843.409	-3986.741	-511.453	-2922.050	-4065.382
Gibbs free energy of solvation, ΔG_{sol} (in Kcal/mol)	-15.078	-22.577	-25.920	-18.104	-24.285	-27.587

Table 4

Nonlinear and electronic properties (dipole moment μ_{tot} (D), components of the polarisability tensor α_{ij} (au), mean polarisability α_{tot} ($\times 10^{-24}$ esu), components of the first-order hyperpolarisability tensor β_{ijk} (au), static first-order hyperpolarisability β_{tot} ($\times 10^{-30}$ cm⁵/esu), HOMO and LUMO energy E_{H} and E_{L} (eV), energy gap E_{gap} (eV) and Fermi energy E_{FL} (eV)) of the nanomaterials A, B, C and D in gas phase and liquid phase (water).

Properties	SWCNT(5,5)/COMETF				SWCNT(5,5)/COBUF			
	Gas phase		Liquid phase (water)		Gas phase		Liquid phase (water)	
	B3LYP/6–31G(d)		IEFPCM B3LYP/6–31G(d)		B3LYP/6–31G(d)		IEFPCM B3LYP/6–31G(d)	
	A	C	A	C	B	D	B	D
μ_{tot}	3.602	3.590	5.326	5.477	3.421	3.335	5.097	5.185
α_{xx}	895.562	1555.310	1405.610	2811.730	870.027	1595.970	1333.812	2854.470
α_{xy}	33.336	–203.205	89.114	–518.695	–15.550	–198.923	–19.3606	–502.677
α_{yy}	678.120	994.140	1145.240	1809.030	660.940	999.186	1092.150	180.411
α_{xz}	63.742	–16.109	140.026	–19.223	119.192	–42.870	196.335	–82.921
α_{yz}	48.774	–9.881	103.514	–18.128	23.499	–2.686	43.027	2.783
α_{zz}	678.443	837.896	1153.660	1476.810	789.785	862.528	1353.705	1512.760
α_{tot}	111.105	167.109	182.756	300.813	114.490	170.579	186.463	224.350
β_{xxx}	–2491.400	–4453.120	–8438.300	–20235.800	–2165.982	–4249.570	–7409.934	–19292.300
β_{xxy}	–479.444	–606.211	–1909.590	–1809.130	–474.584	–678.849	–1861.639	–2051.570
β_{xyy}	–38.892	128.510	–786.384	453.612	–183.480	135.133	–1346.140	385.502
β_{yyy}	–1.408	26.778	–12.000	–220.766	–175.445	13.773	–827.197	–196.996
β_{xxx}	167.029	–705.917	893.320	–4049.930	–649.284	–612.601	–1921.760	–3355.990
β_{xyz}	215.763	–176.822	907.167	–364.443	35.599	–169.456	–40.783	–294.332
β_{yyz}	124.030	–18.402	748.127	26.946	31.377	–26.088	11.500	6.526
β_{zzz}	–166.611	–352.592	–934.488	–2812.820	–142.891	–251.323	–710.089	–2361.820
β_{yzz}	–26.692	–10.699	–165.167	89.140	116.405	–26.279	465.022	51.697
β_{zzz}	23.919	–120.587	287.458	–940.020	86.682	–150.705	239.712	–730.161
E_{H}	23.863	41.376	91.134	200.554	22.492	38.790	85.235	188.049
E_{L}	–4.308	–4.139	–4.395	–4.220	–4.287	–4.122	–4.395	–4.219
E_{gap}	1.509	1.084	1.504	1.084	1.510	1.086	1.507	1.086
E_{FL}	–3.554	–3.597	–3.643	–3.678	–3.532	–3.579	–3.642	–3.676

of the studied functionalized nanotubes are very greater than that of the infinite pristine nanotube. The calculated β_{tot} values are very greater than that of the pristine nanotube (5,5) of length 14 Å reported in the literature [40]. Therefore, the functionalization of the modified carboxylated nanotube (5,5) with the biguanide derivatives (metformin and buformin) considerably enhances the nonlinear properties of the nanotube.

The total densities of states (DOSs) and the HOMO and LUMO orbitals of the nanomaterials A and B, in gas phase, are shown in Fig. 3. We can observe on these figures that the HOMO and LUMO orbitals are mainly localized on the nanotube. The optimized SWCNT(5,5) is semi-metallic with energy gap of 1.55 eV and it is in good agreement with the value reported in the literature [41]. When the nanotube SWCNT(5,5) is functionalized with the metformin or buformin, the HOMO-LUMO energy gap (E_{gap}) values of the resulting nanomaterials (see Table 4) decrease in comparison to the isolated SWCNT(5,5). The two nanomaterials A and B have approximately the same E_{gap} value (1.51 eV) in gas phase. The change in E_{gap} of SWCNT(5,5) after functionalizations is around 0.04 eV. Whether these nanomaterials are in gas phase or liquid phase (water), the semi-metallic characteristic is conserved. The Fermi level is the smallest possible increase in energy when one electron is added to the compound. As shown in Table 4, the E_{FL} in gas phase of the compounds A and B are –3.55 and –3.53 eV, respectively. The E_{FL} values of these nanomaterials are lower than those of the optimized pristine nanotube $\text{C}_{60}\text{H}_{20}$ (–3.39 eV) [41] and therefore, shifts towards the valence level. When these nanomaterials are moved from the gas phase to liquid phase (water), the HOMO and LUMO levels decrease. The reaction field of the IEFPCM water model modifies the band structure of these nanomaterials, and decreases the E_{FL} as shown in Table 4. These downward shifts of the Fermi level could lead to a slight increment of the work function of the nanomaterials designed with respect to the isolated SWCNT(5,5). The values of E_{gap} and E_{FL} , in gas phase, of the nanomaterials C are 1.084 and –3.597 eV, and those of the nanomaterial D are 1.086 and –3.579 eV, respectively. The energy gaps, in gas phase, of the nanomaterials C and D decrease to about 0.425 and 0.424 eV in comparison to the nanomaterials A and B, respectively. The Fermi energies, in gas phase, of the nanomaterials C and D decrease to about 0.043 and 0.047 eV in comparison to the nanomaterials A and B, respectively. For each complex system C and D, the solvation decreases the values of E_{gap} and E_{FL} to about 0.420 and 0.035 eV in comparison to the nanomaterials A and B, respectively. These results show that the nanotube length induced significant changes of electronic properties of the studied nanomaterials.

The values of E_{FL} and E_{gap} of the nanotube $\text{C}_{90}\text{H}_{20}$ are –3.39 and 1.11 eV, respectively [41]. The Fermi energies of the functionalized nanotubes C and D are lower than those of the pristine nanotube. The E_{gap} values of the nanomaterials C and D decrease to about 0.033 and 0.021 eV in comparison to the pristine nanotube. Therefore, the functionalization of a single-walled carbon nanotube (5,5) with biguanide derivatives improves its conducting character.

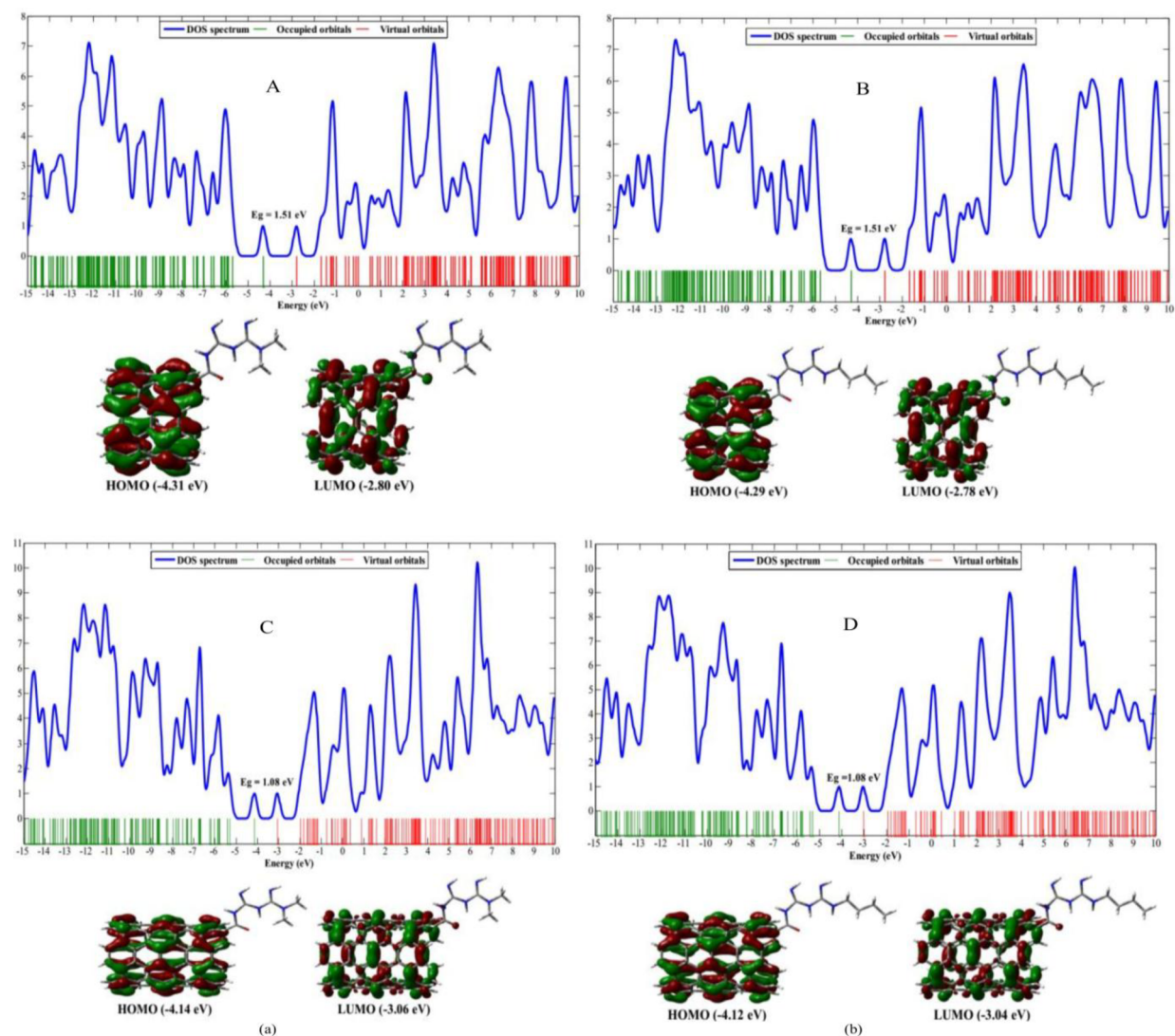


Fig. 3. Density of states and HOMO-LUMO orbitals of the studied nanomaterials in gas phase: (a) SWCNT(5,5)*f*COMETF (A and C); (b) SWCNT(5,5)*f*COBUF (B and D).

It is well known that the functional B3PW91 gives good results for the HOMO-LUMO energy gap (E_{gap}) [42]. The calculated E_{gap} values, in gas phase, using the B3PW91/631G(d) of the nanomaterials A, B, C and D are 1.505, 1.507, 1.077 and 1.079 eV, respectively. The calculated E_{FL} values, in gas phase, using the B3PW91/631G(d) of these nanomaterials are -3.691 , -3.669 , -3.748 and -3.731 eV, respectively. The obtained values from the B3PW91 method which is reliable for calculating energy gap, change slightly in comparison with those obtained from the B3LYP one. Therefore, the reliability of the B3LYP method on the computed electronic properties is confirmed.

The calculated quantum molecular descriptors such as the electron affinity (EA), ionization potential (IP), electronegativity (χ), chemical potential (μ), hardness (η), softness (S), and electrophilicity index (ω) of the nanomaterials A, B, C and D in gas phase and aqueous solution are reported in Table 5. The solvation increases slightly the values of EA, IP, χ , η and ω .

The electron affinity (EA) is directly related to the LUMO energy because the LUMO orbital has the tendency to accept electrons and thus acting as electron acceptor. Similarly, the ionization potential (IP) is directly related to the HOMO energy because the HOMO orbital has the tendency to donate electrons and thus acting as electron donor. The EA and IP of the nanomaterials A and C change slightly in comparison to those of B and D due to the same localization of HOMO and LUMO orbitals. This shows that the studied nanomaterials have the same tendency to accept electrons from a donor. Electronegativity measures the power of an atom to attract electrons to it. Chemical potential on the other hand bears an inverse relationship with electronegativity. The χ and μ values of these compounds show that the reactivities of the nanomaterials A and C change slightly in comparison to those of B and D. The hardness is reciprocally related to the softness which is a property of molecule that measures the extent of chemical reactivity. The descriptors η and S are related to the energy gap. Molecules with large energy gap are in general hard, while molecules with small

Table 5

Quantum molecular descriptors of the nanomaterials A, B, C and D in gas phase and liquid phase (water).

Quantum molecular Descriptors	SWCNT(5,5)/COMETF				SWCNT(5,5)/COBUF			
	Gas phase B3LYP/6–31G(d)		Liquid phase (water) IEFPCM B3LYP/6–31G(d)		Gas phase B3LYP/6–31G(d)		Liquid phase (water) IEFPCM B3LYP/6–31G(d)	
	A	C	A	C	B	D	B	D
EA/eV	2.799	3.055	2.891	3.136	2.776	3.036	2.888	3.133
IP/eV	4.308	4.139	4.395	4.221	4.287	4.122	4.395	4.219
χ /eV	3.554	3.597	3.643	3.678	3.532	3.579	3.642	3.676
μ /eV	–3.554	–3.597	–3.643	–3.678	–3.532	–3.579	–3.642	–3.676
η /eV	0.742	0.542	0.752	0.542	0.756	0.543	0.754	0.543
S/eV^{-1}	1.326	1.846	1.329	1.843	1.324	1.843	1.327	1.841
ω /eV	8.374	11.939	8.821	12.471	8.254	11.801	8.799	12.437
ΔN	–0.064	–0.072	–0.080	–0.088	–0.068	–0.076	–0.071	–0.079

energy gap are soft. As seen in Table 5, the softness of the nanomaterials A, B, C and D are greater than the hardness in gas phase or liquid phase (water). The soft characteristic found of these nanomaterials is in agreement with their small energy gap. The studied nanomaterials are more soft and less hard than the metformin molecule [30].

The electrophilic power of these nanomaterials can be measure with the electrophilicity index. The electrophilicity index provides information about the activity and toxicity of chemical compounds [43–45]. Higher electrophilicity index means that the molecule has a higher electrophilic nature. The nanotube SWCNT(5,5) is higher electrophile than the molecule metformin [30]. The calculated electrophilicity index of the nanotubes $C_{60}H_{20}$ and $C_{90}H_{20}$ on the base of their HOMO and LUMO energies [41] are 7.37 and 10.82, respectively. The comparison of the electrophilicity index of the nanomaterials A, B and C, D (see Table 5) with those of the nanotubes $C_{60}H_{20}$ and $C_{90}H_{20}$, leads to the conclusion that these nanomaterials are strongly electrophile. The increase of the nanotube length tends to increase the values of EA, χ , S and ω and decrease the values of IP, μ and η . This is evidently observed in the comparison of quantum molecular descriptors of the nanomaterials C and D with those of A and B, respectively.

The amount of charge transfer between the METF or BUF radical and the modified carboxylated nanotube SWCNT(5,5)fCO, as calculated using the ΔN method, is given in Table 4. A positive value of ΔN indicates that the METF or BUF radical acts as electron acceptor, while a negative value of ΔN indicates that the METF or BUF radical acts as an electron donor. In the SWCNT(5,5)/COMETF (A and C complex systems) and SWCNT(5,5)/COBUF (B and D complex systems), the ΔN values are negatives, indicating that the METF or BUF radical acts as an electron donor. For the complexes A and C about 0.064 and 0.072 electron are transferred in gas phase from the METF radical to the modified carboxylated nanotube, respectively. For the complexes B and D about 0.068 and 0.076 electron are transferred in gas phase from the BUF radical to the modified carboxylated nanotube, respectively.

The total electron density mapped with electrostatic potential is shown in Fig. 4. Potential increases in the order

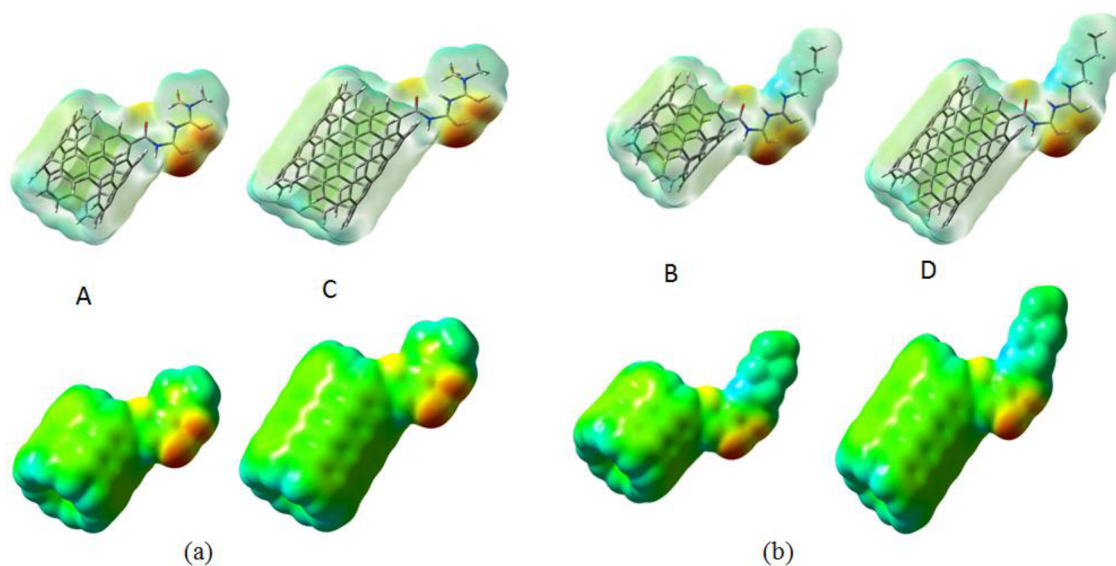


Fig. 4. The total electron density mapped with electrostatic potential of the studied nanomaterials in gas phase: (a) SWCNT(5,5)/COMETF (A and C); (b) SWCNT(5,5)/COBUF (B and D).

red < orange < yellow < green < blue. The negative regions of the MEP (red color) are related to electrophilic reactivity and the positive one (blue color) to nucleophilic reactivity [46]. As shown in Fig. 4, the nanomaterials A and B have several possible sites for electrophilic and nucleophilic reactivities. The most negative potential sites are localized on the =NH, while the most positive sites are localized on the –NH and –CH of the functionalized nanotubes.

4. Conclusions

We have performed DFT calculations on the functionalization of biguanide derivatives (metformin, buformin) at the tube end cap of modified carboxylated carbon nanotubes (5,5) to improve the drug delivery within the human cells and design new nanomaterials for nonlinear and electronic applications. Applying theoretically the chemical reactions of a previously reported study by experimentalists, the results of the reaction energies in gas phase and liquid phase (water) suggest that the syntheses of the studied nanomaterials are possible. The Gibbs free energies of solvation of these nanomaterials reveal that their dissolutions in water are spontaneous and thermodynamically favorable. Furthermore, the functionalizations of the metformin and buformin at the tube end cap of SWCNT(5,5) significantly increase their solubility. The calculated hyperpolarizabilities of the designed nanomaterials are very greater than that of urea. These nanomaterials are good candidates as second-order NLO materials and could be potentially very interesting for nonlinear applications. The results of the HOMO-LUMO energy gaps show that the studied nanomaterials improve the conducting character of the pristine carbon nanotubes. The E_{FL} values of these nanomaterials are shifted towards the valence level and could lead to a slight increment in work function of the nanotube. From quantum molecular descriptors, we can conclude that the studied nanomaterials are soft and their reactivity with respect to the metformin, buformin and nanotube are increased due to the decreasing of the E_{gap} . Furthermore, these nanomaterials are strongly electrophile and the MEP suggest that the possible electrophilic sites are localized on the =NH, while the nucleophilic sites are mainly localized on the –NH and –CH of the functionalized nanotubes. The present work will be helpful for other theoretical and experimental researches, in particular in nanomedicine, and the design and synthesis of new nanomaterials based on the functionalization of nanotubes for nonlinear and electronic applications.

Compliance with ethical standards

The authors declare that there is no conflict of interest as concern this article.

Acknowledgments

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 Dr. Geh Wilson Ejuh and to the Materials Science Laboratory of the University of Yaounde I for enabling us used their computing facilities.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.cjph.2019.01.014.

References

- [1] S. Jiralerspong, S.L. Palla, S.H. Giordano, F. Meric-Bernstam, C. Liedtke, C.M. Barnett, L. Hsu, M.C. Hung, G.N. Hortobagyi, A.M. Gonzalez-Angulo, Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer, *J. Clin. Oncol.* 27 (20) (2009) 3297–3302.
- [2] H. Noto, A. Goto, T. Tsujimoto, M. Noda, Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis, *PLoS One* 7 (3) (2012) 1–13.
- [3] V.A. Alexandrov, V.N. Anisimov, N.M. Belous, I.A. Vasilyeva, V.B. Mazon, The inhibition of the transplacental blastomogenic effect of nitrosomethylurea by postnatal administration of buformin to rats, *Carcinogenesis* 1 (12) (1980) 975–978.
- [4] B. Viollet, B. Guigas, N.S. Garcia, J. Leclerc, M. Foretz, F. Andreelli, Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview, *Clin. Sci.* 122 (6) (2012) 253–270.
- [5] M.R. Owen, E. Doran, A.P. Halestrap, Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain, *Biochem. J.* 348 (3) (2000) 607–614.
- [6] M.G. Vander Heiden, L.C. Cantley, C.B. Thompson, Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation, *Science* 324 (5930) (2009) 1029–1033.
- [7] S. Iijima, Helical microtubules of graphitic carbon, *Nature* 354 (1991) 56–58.
- [8] A. Bianco, K. Kostarelos, M. Prato, Applications of carbon nanotubes in drug delivery, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 9 (6) (2005) 674–679.
- [9] J. Beheshtian, A.A. Peyghan, Z. Bagheri, Hydrogen dissociation on diene-functionalized carbon nanotubes, *J. Mol. Model.* 19 (1) (2012) 255–261.
- [10] J. Beheshtian, A.A. Peyghan, Z. Bagheri, Nitrate adsorption by carbon nanotubes in the vacuum and aqueous phase, *Monatshefte für Chemie-Chem. Mon.* 143 (12) (2012) 1623–1626.
- [11] A.A. Peyghan, M.T. Baei, M. Moghimi, S. Hashemian, Phenol adsorption study on pristine, Ga-, and In-doped (4, 4) armchair single-walled boron nitride nanotubes, *Comput. Theor. Chem.* 997 (2012) 63–69.
- [12] M.T. Baei, A.A. Peyghan, M. Moghimi, Theoretical study of cyano radical adsorption on (6, 0) zigzag single-walled carbon nanotube, *Monatshefte für Chemie-Chem. Mon.* 143 (11) (2012) 1463–1470.
- [13] H. Ali-Boucetta, K.T. Al-Jamal, D. McCarthy, M. Prato, A. Bianco, K. Kostarelos, Multiwalled carbon nanotube–doxorubicin supramolecular complexes for cancer therapeutics, *Chem. Commun.* (4) (2008) 459–461.
- [14] N. Saikia, R.C. Deka, Theoretical study on pyrazinamide adsorption onto covalently functionalized (5, 5) metallic single-walled carbon nanotube, *Chem. Phys.*

- Lett. 500 (1–3) (2010) 65–70.
- [15] E.C. Anota, G.H. Cicoletzi, GGA-based analysis of the metformin adsorption on BN nanotubes, *Physica E: Low-Dimens. Syst. Nanostruct.* 56 (2014) 134–140.
- [16] C. Klumpp, K. Kostarelos, M. Prato, A. Bianco, Functionalized carbon nanotubes as emerging nanovectors for the delivery of therapeutics, *Biochim Biophys Acta* 1758 (3) (2006) 404–412.
- [17] D. Robati, S. Bagheriyan, M. Rajabi, O. Moradi, A.A. Peyghan, Effect of electrostatic interaction on the methylene blue and methyl orange adsorption by the pristine and functionalized carbon nanotubes, *Physica E: Low-Dimens. Syst. Nanostruct.* 83 (2016) 1–6.
- [18] J. Azizian, M. Hekmati, Functionalization of multi-wall carbon nanotubes with Metformin derivatives and study of their antibacterial activities against E-Coli and S. aureus, *J. Nanoanal.* 3 (3) (2016) 76–85.
- [19] M. Mananghaya, M.A. Promentilla, K. Aviso, R. Tan, Theoretical investigation of the solubilization of COOH-functionalized single wall carbon nanotubes in water, *J. Mol. Liquids* 215 (2016) 780–786.
- [20] 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.J. Bearpark, J. Heyd, E.N. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A.P. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N.J. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, K.M. 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, J. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, *Gaussian 09, Revision A.02*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.
- [21] R. Dennington, T. Keith, J. Millam, GaussView, Version, 5, Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009.
- [22] S.F. Boys, F.D. Bernardi, The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors, *Mol. Phys.* 19 (4) (1970) 553–566.
- [23] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, Quantum mechanical continuum solvation models, *Chem. Rev.* 105 (8) (2005) 2999–3094.
- [24] A.V. Marenich, C.J. Cramer, 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, *J. Phys. Chem. B* 113 (18) (2009) 6378–6396.
- [25] T. Rajamani, S. Muthu, Electronic absorption, vibrational spectra, non-linear optical properties, NBO analysis and thermodynamic properties of 9-[(2-hydroxyethoxy) methyl] guanine molecule by density functional method, *Solid State Sci.* 16 (2013) 90–101.
- [26] N.M. O'boyle, A.L. Tenderholt, K.M. Langner, Cclib: a library for package-independent computational chemistry algorithms, *J. Comput. Chem.* 29 (5) (2008) 839–845.
- [27] R.G. Parr, W. Yang, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, 1989.
- [28] R.G. Parr, R.G. Pearson, Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (26) (1983) 7512–7516.
- [29] P. Politzer, J.S. Murray, The fundamental nature and role of the electrostatic potential in atoms and molecules, *Theor. Chem. Acc.* 108 (3) (2002) 134–142.
- [30] Chinnammal Janaki, E. Sailatha, S. Gunasekaran, G.R. Ramkumar, Molecular structure and spectroscopic characterization of Metformin with experimental techniques and DFT quantum chemical calculations, *Int. J. TechnoChem Res.* 2 (2016) 91–104.
- [31] J. Čeponkus, A.P. Smilga, I. Rumskaitė, I. Puodžiūtė, V. Šablinskas, Infrared absorption spectroscopy of functionalized single-walled carbon nanotubes, *CHEMIJA* 24 (1) (2013) 9–19.
- [32] V. Renganayaki, S. Srinivasan, HF, DFT computations and spectroscopic study of the vibrational and thermodynamic properties of Metformin, *Int. J. PharmTech. Res.* 3 (2011) 1350–1358.
- [33] J.P. Jämbeck, F. Mocchi, A.P. Lyubartsev, A. Laaksonen, Partial atomic charges and their impact on the free energy of solvation, *J. Comput. Chem.* 34 (3) (2013) 187–197.
- [34] B. Champagne, E.A. Perpète, D. Jacquemin, S.J. van Gisbergen, E.J. Baerends, C. Soubra-Ghaoui, K.A. Robins, B. Kirtman, Assessment of conventional density functional schemes for computing the dipole moment and (hyper) polarizabilities of push–pull π -conjugated systems, *J. Phys. Chem. A* 104 (20) (2000) 4755–4763.
- [35] D. Jacquemin, E.A. Perpète, G. Scalmani, M.J. Frisch, R. Kobayashi, C. Adamo, Assessment of the efficiency of long-range corrected functionals for some properties of large compounds, *J. Chem. Phys.* 126 (14) (2007) 144105.
- [36] H. Alyar, A review on nonlinear optical properties of donor-acceptor derivatives of naphthalene and azanaphthalene, *Rev. Adv. Mater. Sci.* 34 (2013) 79–87.
- [37] B. Champagne, M. Spassova, Theoretical investigation on the polarizability and second hyperpolarizability of polysilole, *Chem. Phys. Lett.* 471 (1–3) (2009) 111–115.
- [38] M. Arivazhagan, J.S. Kumar, Vibrational assignment, HOMO–LUMO, first-hyperpolarizability and Mulliken's charge analysis of 2, 7-dinitrofluorene, *Indian J. Pure Appl. Phys.* 50 (2012) 363–373.
- [39] L. Jensen, P.O. Åstrand, K.V. Mikkelsen, The static polarizability and second hyperpolarizability of fullerenes and carbon nanotubes, *J. Phys. Chem. A* 108 (41) (2004) 8795–8800.
- [40] E.D.A. Ana, H.F. Dos Santos, W.B. de Almeida, Enhanced nonlinearities of functionalized single wall carbon nanotubes with diethynylsilane derivatives, *Chem. Phys. Lett.* 514 (1–3) (2011) 134–140.
- [41] Z. Zhou, M. Steigerwald, M. Hybertsen, L. Brus, R.A. Friesner, Electronic structure of tubular aromatic molecules derived from the metallic (5, 5) armchair single wall carbon nanotube, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (11) (2004) 3597–3607.
- [42] E. Shakerzadeh, F. Kazemimoghadam, E.C. Anota, How does Lithiation affect electro-optical features of Corannulene (C₂₀H₁₀) and Quadrannulene (C₁₆H₈) buckybowls? *J. Electron. Mater.* 47 (4) (2018) 2348–2358.
- [43] J.A. Schwobel, Y.K. Koleva, S.J. Enoch, F. Bajot, M. Hewitt, J.C. Madden, D.W. Roberts, T.W. Schultz, M.T. Cronin, Measurement and estimation of electrophilic reactivity for predictive toxicology, *Chem. Rev.* 111 (4) (2011) 2562–2596.
- [44] R.M. LoPachin, T. Gavin, A. DeCaprio, D.S. Barber, Application of the hard and soft, acids and bases (HSAB) theory to toxicant–target interactions, *Chem. Res. Toxicol.* 25 (2) (2011) 239–251.
- [45] R.M. LoPachin, T. Gavin, Molecular mechanisms of aldehyde toxicity: a chemical perspective, *Chem. Res. Toxicol.* 27 (7) (2014) 1081–1091.
- [46] H. Tanak, A.A. Ağar, O. Büyükgüngör, Experimental (XRD, FT-IR and UV–Vis) and theoretical modeling studies of Schiff base (E)-N'-((5-nitrothiophen-2-yl)methylene)-2-phenoxylaniline, *Spectrochim Acta Part A* 118 (2014) 672–682.



Research paper

Theoretical studies of nanostructures modeled by the binding of uracil derivatives to functionalized (5,5) carbon nanotubes

Y. Tadjouteu Assatse^{a,*}, G.W. Ejuh^{b,c}, R.A. Yossa Kamsi^a, F. Tchoffo^a, J.M.B. Ndjaka^a

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

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

^c University of Bamenda, National Higher Polytechnic Institute, Department of Electrical and Electronic Engineering, P.O. Box 39 Bamili, Cameroon

HIGHLIGHTS

- The binding energies and vibrational analyses show that the modeled nanostructures are stable.
- The thermodynamic analyses suggest that the syntheses of these nanostructures are possible.
- The Gibbs free energies of solvation of these nanostructures reveal good solvation in water.
- The modeled nanostructures exhibit good electronic and nonlinear properties.
- Quantum molecular descriptors show strongly electrophile and reactive characters.

ARTICLE INFO

Keywords:
Nanotube
Uracil derivatives
Functionalization
Nanostructures

ABSTRACT

Novel nanostructures were modeled by the binding of uracil derivatives to functionalized carbon nanotubes. The physico-chemical, electronic and nonlinear properties were calculated by density functional theory. The results show that the modeled nanostructures are stable, soluble in water and very reactive. The thermodynamic analyses suggest that their syntheses are possible. The improvement of the electrical conductivity and nonlinear properties in comparison to those of the pristine nanotube reveals that these nanostructures are promising materials for nanotechnology applications.

1. Introduction

The discovery of carbon nanotubes in 1991 by Sumio Iijima [1] has radically revolutionized nanotechnology. The carbon nanotube, which is an allotropic form of carbon, has remarkable properties [2]. The exceptional properties of carbon nanotubes have created a craze in many research laboratories. Experimental methods such as chemical vapor deposition and high temperature methods have been developed to synthesize these nanometric structures [3]. Carbon nanotubes are now widely used in the miniaturization of electronic components [4] and in the design of nonlinear systems [5]. The literature review also reveals that nanotubes can be used for medical applications [6]. Carbon nanotubes can notably intervene in the targeted delivery of drugs. In comparison to other vectorization systems, the carbon nanotube appears to be one of the best targeted drug delivery systems [7]. Carbon nanotubes can thus be used as nanovectors, offering a spatio-temporal control of the active agents, capable of improving the therapeutic efficiency. The nanostructures obtained by the functionalization of

carbon nanotubes with well-chosen functional groups are good nanovectors [8] because they can circulate in the body with a minimum of interaction to reach the target organs. In addition, these nanostructures can easily cross cell barriers. Bianco et al. [9] have reported an experimental research work in which they have demonstrated that nanotubes functionalized with azomethine ylide molecules are biocompatible and can be used as drug carriers. Xin Lu et al. [10] have predicted, using atomistic simulations, that azomethine ylide molecules can be functionalized on a (5,5) carbon nanotube by 1,3-dipolar cycloaddition. Georgakilas et al. [11] have shown experimentally that azomethine ylide molecules can easily be functionalized on the wall of carbon nanotubes. The 5-fluorouracil molecule and its derivatives [12,13], in particular the recently synthesized 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracil molecule [14], are well-known therapeutic molecules used in the treatment of cancers [15,16]. New drug delivery systems have been synthesized to improve the anticancer effects of 5-fluorouracil [17,18]. Many theoretical models of the functionalization of the 5-fluorouracil molecule on the surface and at the tube ends of single-

* Corresponding author.

E-mail address: yannicktadjoute@yahoo.fr (Y. Tadjouteu Assatse).

walled carbon nanotubes have been also reported in literature [19–22], which suggest the possibility to carry this therapeutic compound with nanocarriers as nanotubes. In our research work, we investigate complex nanostructures SWCNT(5,5)*f*C₂H₄N–N₂O₂FH₂C₄ (nanostructure A) and SWCNT(5,5)*f*C₂H₄N–O₃N₂FH₆C₆ (nanostructure B) obtained by models of functionalization of 5-fluorouracil (compound 1) and 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracil (compound 2) molecules by using the 1,3-DC of azomethine ylide on the SWCNT(5,5) sidewall.

The objective of this work is to improve the targeted delivery of the studied uracil derivatives and design new nanostructures for nanotechnology applications. In this research work, the geometrical structures, the binding energies, the vibrational analyses and the solvation energies of modeled nanostructures and isolated uracil derivatives were firstly investigated. Secondly, the thermodynamic, electronic and non-linear properties of the studied molecular structures were predicted. Lastly, the quantum molecular descriptors of the studied molecular systems were analyzed.

2. Methodology

In these models, 5-fluorouracil (compound 1) and 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracil (compound 2) were covalently bound to nanovectors. The nanovector (SWCNT(5, 5)*f*C₂H₄N) was obtained by using the 1,3-DC of azomethine ylide on the SWCNT(5,5) sidewall. Carbon nanotubes SWCNT(5,5) of length 6.15 Å containing 60 carbon atoms and 40 hydrogen atoms were used. The SWCNT(5,5) was chosen because it is the most reactive nanotube following the 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylide [10]. The optimization of the studied molecular structures was performed by the density functional theory (DFT) using Gaussian 09 W [23]. The functional and basis set B3LYP/6–31G(d) were used. The optimized molecular structures of the studied molecules were visualized with GaussView 5 [24].

The binding energies between the therapeutic molecules (compounds 1 and 2) and the nanovector were calculated using the equations:

$$E_b^A = E(\text{SWCNT}(5, 5)f\text{C}_2\text{H}_4\text{N} - \text{C}_4\text{H}_2\text{FO}_2\text{N}_2) - E(\text{SWCNT}(5, 5)f\text{C}_2\text{H}_4\text{N}) - E(\text{C}_4\text{H}_2\text{FO}_2\text{N}_2) \quad (1)$$

$$E_b^B = E(\text{SWCNT}(5, 5)f\text{C}_2\text{H}_4\text{N} - \text{C}_6\text{H}_6\text{FN}_2\text{O}_3) - E(\text{SWCNT}(5, 5)f\text{C}_2\text{H}_4\text{N}) - E(\text{C}_6\text{H}_6\text{FN}_2\text{O}_3) \quad (2)$$

where $E(\text{SWCNT}(5, 5)f\text{C}_2\text{H}_4\text{N} - \text{C}_4\text{H}_2\text{FO}_2\text{N}_2)$ and $E(\text{SWCNT}(5, 5)f\text{C}_2\text{H}_4\text{N} - \text{C}_6\text{H}_6\text{FN}_2\text{O}_3)$ are the electronic energies of the nanovector bound with radicals of compounds 1 and 2, respectively. $E(\text{SWCNT}(5, 5)f\text{C}_2\text{H}_4\text{N})$ is the electronic energy of the nanovector which is the electronic energy of the pristine nanotube functionalized with the radical of azomethine ylide. $E(\text{C}_4\text{H}_2\text{FO}_2\text{N}_2)$ and $E(\text{C}_6\text{H}_6\text{FN}_2\text{O}_3)$ are the electronic energies of the radicals of compounds 1 and 2, respectively. Calculations using localized basis sets are susceptible of basis set superposition error (BSSE). The orders of basis set superposition corrections resulting from the calculation of binding energies have been estimated by the counterpoise method of Boys and Bernardi [25] with the B3LYP/6–31G(d) method. The solvation effects in water ($\epsilon = 78.4$) were investigated with the Gibbs free energy of solvation (ΔG_{sol}). The polarized continuum model using the integral equation formalism (IEFPCM) [26] was applied with the SMD continuum model of Marenich et al. [27] to calculate the corrected total energies in water, after polarized continuum model corrections ($E_{\text{corr}}^{\text{PCM}}$), used to determine the ΔG_{sol} values.

The nonlinear properties (NLO), such as the polarizability and the static first-order hyperpolarizability, were calculated using equations found in the literature [28,29]. The data of molecular orbitals used to plot the density of states (DOS) were obtained using GaussSum 2.2 Program [30]. The electronegativity (χ) and hardness (η) are related to the chemical potential (μ) and softness (S), respectively. The electrophilicity index (ω) was derived from the values of μ and η . All these

quantum molecular descriptors were calculated from the ionization potential (IP) and electron affinity (EA) using the equations reported in the literature [31].

The fractional number of electrons transferred from a system X (radical of compound 1 or 2) to system Y (nanovector) was calculated by the parameter ΔN [32] using Eq. (3):

$$\Delta N = (\mu_Y - \mu_X) / 2(\eta_X + \eta_Y) \quad (3)$$

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

A good way to illustrate electrophilic and nucleophilic sites of a molecule is to map the total electron densities. The total electron densities were mapped with the molecular electrostatic potential reported in the literature [33].

3. Results and discussions

3.1. Optimized molecular structures, binding energies and vibrational analyses of the studied nanostructures

The optimized geometry of compounds 1 and 2, and nanostructures A and B are graphically represented in Fig. 1. The bond lengths and angles of the fluorouracil fragment in studied molecular structures are given in supplementary material S1. The computed bond lengths and angles are slightly different than the experimental values. A reasonable explanation of these differences is that the experimental results are related to molecular packing in solid phase while theoretical results are performed on isolated molecules in gas phase or aqueous solution. The changes of structural parameters of the studied molecular structures in aqueous solution in comparison to those in gas phase are induced by the dipolar interaction between the solvated molecule and the solvating medium. The maximum shift between the theoretical and experimental values of bond lengths is about 0.034 Å and is found at C7–C9 bond. For the bond angle, the maximum shift between the theoretical and the experimental values is about 2.808° and is found at C9–N1–C6 bond angle. Thereby, the bond lengths and angles of the fluorouracil fragment in the studied molecular structures calculated using B3LYP/6–31G(d) method are in good agreement with X-rays crystallographic data [14]. The structural parameters of the fluorouracil fragment change very slightly when the radicals of compounds 1 and 2 are attached to the nanovector. The nanotube SWCNT(5,5) undergoes slight distortion in C–C bond length at the site of covalent functionalization with azomethine ylide functional group. This distortion is due to the side functionalization and it is in agreement with the results shown by Veloso et al [34]. The hybridization changes from sp^2 to sp^3 at the site of functionalization resulting changes in C–C bond length from 1.42 to 1.71 Å between the carbon atoms at the sites of functionalization and changes from 1.42 to 1.51 Å between each carbon atom at the sites of functionalization and its two other neighbor carbon atoms on the nanotube.

The structural stability of the modeled molecular structures can be described with computed total electronic energies. The stability of nanostructures A and B is evaluated by calculating the binding energy E_b between the radicals of compounds 1 and 2 and the nanovector. Table 1 presents the binding energies of nanostructures A and B in gas phase and aqueous solution. As shown in Table 1, the binding energy values are negatives in gas phase and aqueous solution, signifying that the binding of the radicals of compounds 1 and 2 to the nanovector is energetically favorable. The E_b values of nanostructures A and B in gas phase are –44.029 and –47.740 Kcal/mol, respectively; while in water the E_b values are –42.197 and –44.759 Kcal/mol, respectively. The order of BSSE corrections on the binding energies of nanostructures

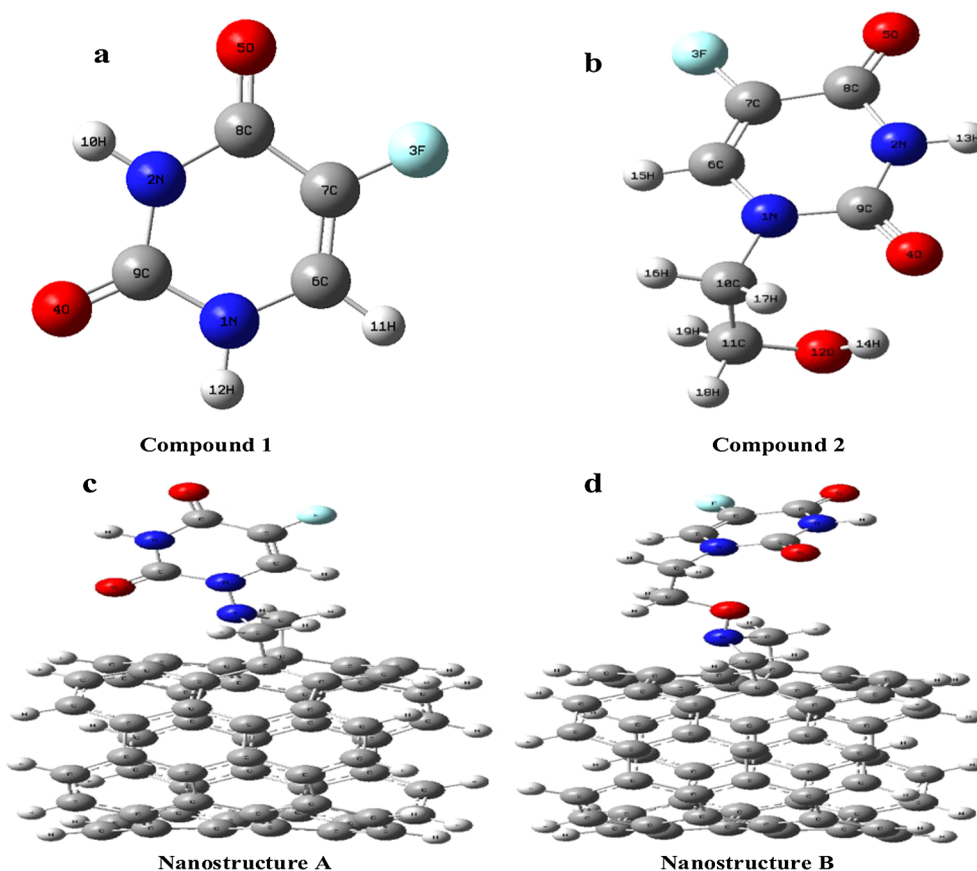


Fig. 1. Optimized geometries of (a) 5-Fluorouracil (compound 1), (b) 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracil (compound 2), (c) SWCNT(5,5)/C₂H₄N–N₂O₂FH₂C₄ (nanostructure A), and (d) SWCNT(5,5)/C₂H₄N–O₃N₂FH₆C₆ (nanostructure B) in gas phase.

Table 1

Binding energies (E_b) of the covalent attachment of the radicals of compounds 1 and 2 to the nanovector in gas phase and aqueous solution.

Binding energy, E_b (in Kcal/mol)	Nanostructure A		Nanostructure B	
	Gas phase	Aqueous solution	Gas phase	Aqueous solution
	-44.029	-42.197	-47.740	-44.759

A and B are about 5.252 and 4.415 Kcal/mol, respectively. The process of formation of the nanostructure B is more energetically stable than that of A in the two considered media. The solvation increases the binding energy of nanostructures A and B to about 1.832 and 2.981 Kcal/mol, respectively. Furthermore, the vibrational frequency calculations were also performed to confirm that the nanostructures A and B are stable. Fig. 2 shows the vibrational IR and Raman spectra of compounds 1 and 2, and nanostructures A and B. The vibrational spectra (see Fig. 2) clearly show that no imaginary frequency is observed. Therefore, the minima found on the potential energy surface are local minima and the modeled nanostructures are stable.

Vibrational frequencies of the fluorouracil fragment of nanostructures A and B were assigned and compared to those of the compounds 1 and 2. Table 2 shows some vibrational modes and assignments of the studied molecular structures. The N–H stretching vibration has been theoretically observed at 3613.15 cm⁻¹ with the B3LYP/6-311 + G(d,p) level [35] and experimentally at 3427.4 cm⁻¹ [36] in the spectrum of compound 1. In the spectrum of compound 2, this vibration has been experimentally observed at 3410 cm⁻¹ [14]. Similarly, the C–H stretching vibration has been theoretically observed at 3229.48 cm⁻¹ with the B3LYP/6-311 + G(d,p) level in compound 1 [35] and experimentally at 2994 cm⁻¹ in the spectrum of compound 2

[14]. In the uracil molecule, the N–H and C–H vibrational modes have been experimentally observed at 3160 and 3090 cm⁻¹ [37] and theoretically without scaling factor with the B3LYP/6-311 + G(d,p) basis at 3597 and 3244 cm⁻¹, respectively [37]. In the spectra of nanostructures A and B (see Fig. 2), the peaks theoretically observed at 3600.25 and 3601.72 cm⁻¹ correspond to the N–H stretching modes and those observed at 3252.48 and 3238.02 cm⁻¹ correspond to the C–H stretching modes of the nanostructures A and B, respectively. In the same way, the C=C and C–F stretching vibration modes are experimentally observed in compound 1 at 1685 and 1247 cm⁻¹, respectively [35]. In the spectra of nanostructures A and B, the C=C stretching vibrations are theoretically observed at 1721.50 and 1728.67 cm⁻¹, while the C–F vibrations are observed at 1250.57 and 1264.25 cm⁻¹, respectively. It has been reported that the stretching modes of the carbonyl group C=O are theoretically observed in the regions 1828.92–1801.61 cm⁻¹ with the B3LYP/6-311 + G(d,p) level [35] and experimentally observed in the region 1767.8–1742.3 cm⁻¹ in compound 1 [36]. The C=O stretching vibrations are theoretically observed in the regions 1838.43–1812.85 cm⁻¹ and 1821.34–1811.83 cm⁻¹ in the spectra of nanostructures A and B, respectively. The computed vibrational frequencies are in good agreement with the experimental values gathered in Table 2 by using the scaling factor 0.9613, which is appropriate for vibrational analysis with the B3LYP/6-31G(d) method [38]. Thereby, the vibrational modes of compounds 1 and 2 change slightly when they are covalently attached to azomethine ylide functionalized on the SWCNT(5,5) sidewall.

3.2. Thermodynamic analyses and Gibbs free energies of solvation of the studied nanostructures

The standard thermodynamic functions (enthalpy, Gibbs free energy

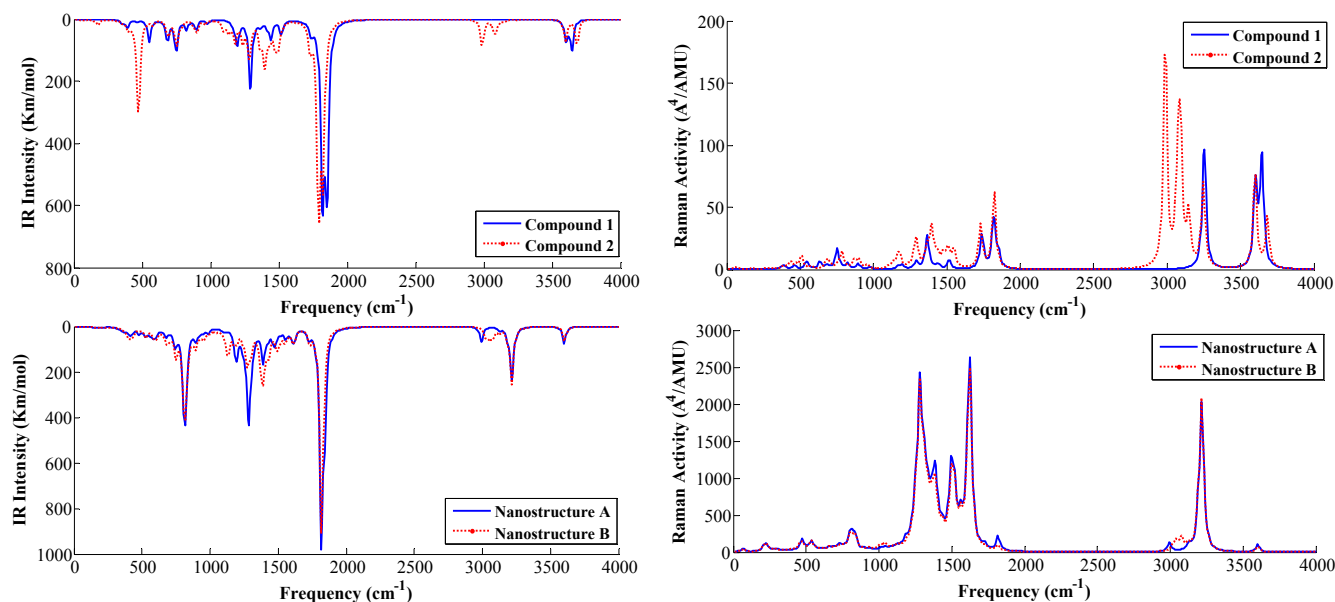


Fig. 2. Vibrational IR and Raman spectra of the studied molecular structures obtained by DFT simulation.

and entropy) of the studied nanostructures and isolated compounds have been computed on the basis of vibrational analysis and statistical thermodynamics. The correlation graphics between the standard thermodynamic properties H_m^0 , G_m^0 and S_m^0 and temperatures T are shown in Fig. 3. The G_m^0 values decrease while the H_m^0 and S_m^0 values increase at any temperature from 100 to 900 K, because the intensities of the molecular vibration increase with the increasing temperature. The values of H_m^0 , G_m^0 and S_m^0 of the nanostructures A and B are very greater than those of compounds 1 and 2. Therefore, the covalent attachment of compounds 1 and 2 to the used nanovectors considerably increases their standard thermodynamic properties. The quadratic correlation equations of the studied molecular structures are given in supplementary material S2.

The total enthalpies (H_m) and Gibbs free energies (G_m) are calculated as the sum of total electronic energies and corresponding standard thermodynamic values. The total electronic energies of nanostructures A and B are -2945.127 and -3098.954 Hartree, while those of compounds 1 and 2 are -514.036 and -667.871 Hartree, respectively. The computed H_m and G_m values at 298.15 K of compound 1 are -513.949 and -513.989 Hartree, respectively. These computed results with the B3LYP/6-31G(d) method are in good agreement with those reported in the literature [39]. The derived equations have strong correlations with the computed values and will be helpful for further studies of the nanostructures A and B and isolated compounds 1 and 2. Thereby, the values of the standard thermodynamic properties of the studied molecular structures can be predicted at any other temperature on the basis of these equations.

The thermodynamic feasibility of the synthesis reactions leading to nanostructures A and B were investigated by computing the enthalpy change (ΔH_T), the change of Gibbs free energy (ΔG_T) and the entropy change (ΔS_T). The values of ΔH_T , ΔG_T and ΔS_T were computed with similar equations used to compute the binding energies. The computed values of ΔH_T , ΔG_T and ΔS_T are given in supplementary material S3. As shown in Fig. 4, the values of ΔH_T and ΔS_T increase when the temperature is greater or lower than 200 K. For the nanostructure A, the minima values of ΔH_T and ΔS_T are -166.878 KJ/mol and -198.861 J/mol/K, respectively. For the nanostructure B, the minima values of ΔH_T and ΔS_T are -179.982 KJ/mol and -186.092 J/mol/K, respectively. The values of ΔH_T and ΔS_T are negative for temperatures in the range of 100–900 K. This shows that the synthesis reactions of the nanostructures A and B are exothermic and the formations of these nanostructures are done following ordered ways. As clearly illustrated in Fig. 4, the ΔG_T values of the synthesis reactions of the nanostructures A and B increase in the range of 100–900 K. The ΔG_T values of the synthesis reactions of nanostructures B are negative for all considered temperatures; while, the ΔG_T values of the synthesis reactions of the nanostructure A are negative for $T \leq 800$ K. Therefore, we can conclude that the synthesis reactions of the nanostructures A and B are spontaneous and thermodynamically favorable for temperatures less than 800 K.

Therapeutic compounds should be soluble in water to cross biological barriers as reported in the literature [40]. The degree of solubility of a substance can be predicted with the Gibbs free energy of solvation [41]. The more negative the Gibbs free energy of solvation, the higher the dissolution

Table 2

Vibrational frequencies and assignments of some modes of the studied molecular structures.

Computed vibrational frequencies (cm^{-1})				Experimental vibrational frequencies (cm^{-1})	Assignments
Nanostructure A	Nanostructure B	Compound 1	Compound 2		
3600.25	3601.72	3601.22	3598.33	3427.4 ^a	N–H stretching
3252.48	3238.02	3251.25	3244.75	3090 ^b	C–H stretching
1838.43–1812.85	1821.34–1811.83	1848.01–1814.99	1818.34–1786.44	1767.8–1742.3 ^a	C=O stretching
1721.50	1728.67	1733.90	1725.07	1685 ^c	C=C stretching
1250.57	1264.25	1286.05	1272.96	1247 ^c	C–F stretching

^a From Ref. [36].

^b From Ref. [37].

^c From Ref. [35].

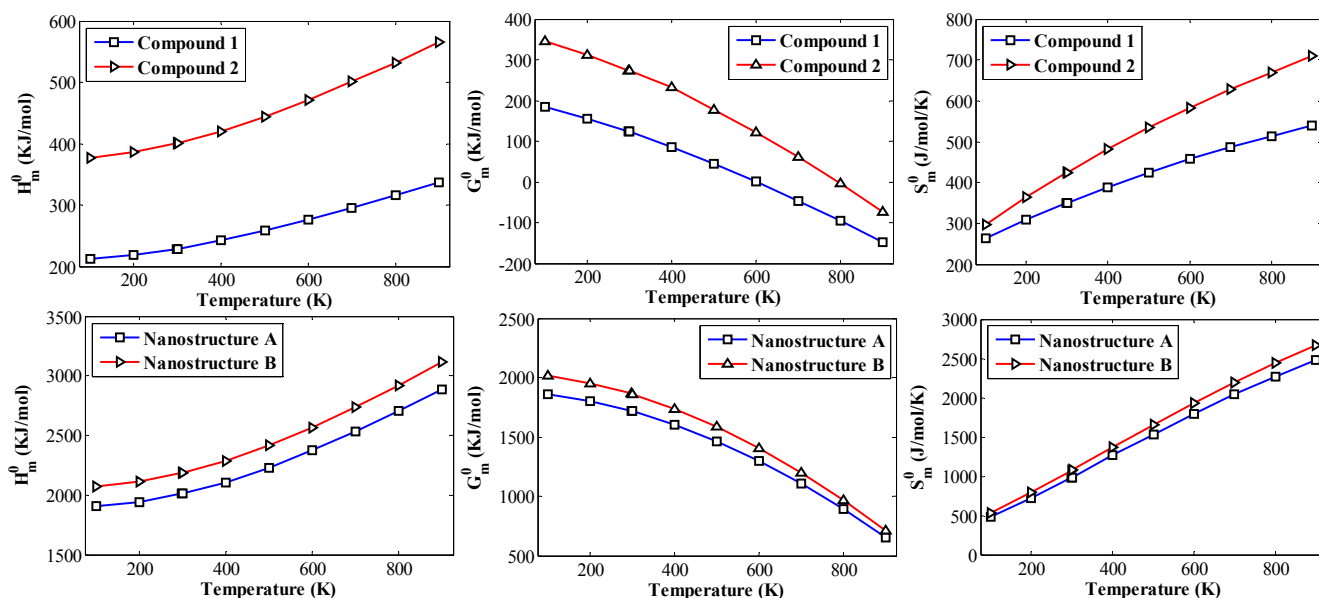


Fig. 3. Correlation graphics of standard enthalpy H_m^0 , Gibbs free energy G_m^0 and entropy S_m^0 with temperatures of the studied molecular structures (100–900 K).

index. From thermodynamic consideration, negative values of the Gibbs free energy of solvation denote that the process of solvation is spontaneous. Zafar et al. [42] reported that therapeutic molecules with $\Delta G_{sol} < -12\text{kcal/mol}$ are quality drug candidates. As shown in Table 3, the nanostructures A and B are more soluble than the isolated molecules (compounds 1 and 2). The ΔG_{sol} values of nanostructures A and B are lower than those of compounds 1 and 2 to about 10.080 and 11.187 Kcal/mol, respectively. The process of solvation of the studied molecular structures is spontaneous because the computed ΔG_{sol} values are negative. At normal conditions of temperature and pressure, the nanostructure B is more soluble in water than the nanostructure A. The degree of solubility of the nanostructures A and B is very greater than that of many anticancer molecules such as doxorubicin ($\Delta G_{sol} = -18.08\text{Kcal/mol}$) [43], daunorubicin ($\Delta G_{sol} = -16.23\text{Kcal/mol}$) [43], temozolomide ($\Delta G_{sol} = -12.35\text{Kcal/mol}$) [44], carmustine ($\Delta G_{sol} = -6.27\text{Kcal/mol}$) [44]. These results show that the solubility of compounds 1 and 2 is significantly increased by using functionalized (5,5) nanotubes with azomethine ylide as nanovectors for drug delivery.

3.3. Nonlinear and electronic properties of the studied molecular structures

The solvation in water of the studied molecular structures increases the NLO properties as shown in Table 4. The reaction field of water induces the increasing of the dipole moment of the studied molecular structures. The compounds 1 and 2 are more polar than the nanostructures A and B in gas phase and aqueous solution, respectively. However, the mean polarizabilities and the static first-order hyperpolarizabilities of the nanostructures A and B are very greater than those of compounds 1 and 2 in the considered media. The dipole moment of compound 1 is in agreement with the theoretical value of 3.93 D in gas phase reported in the literature [45]. The α_0 values of the studied nanostructures are very greater than that of an infinite SWCNT(5,5) reported in the literature, which tends to 282.290 au ($465.433 \times 10^{-41}\text{ C}^2\text{m}^2\text{J}^{-1}$) [46]. The calculated β_0 values of the nanostructures A and B are 2971.625×10^{-53} and $985.279 \times 10^{-53}\text{ C}^3\text{m}^3\text{J}^{-2}$ in gas phase, 5206.705×10^{-53} and $5447.288 \times 10^{-53}\text{ C}^3\text{m}^3\text{J}^{-2}$ in aqueous solution, respectively. Urea is the organic molecule widely used as a reference for the comparison of good NLO organic compounds. The β_0

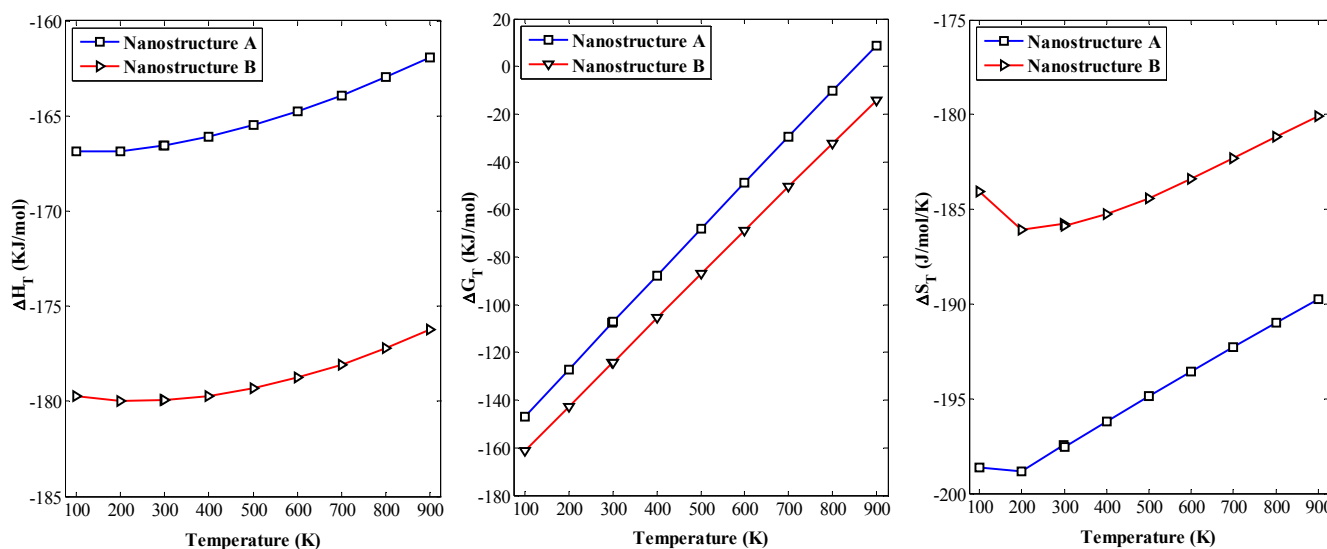


Fig. 4. Plots of the enthalpy change (ΔH_T), change of Gibbs free energy (ΔG_T), and entropy change (ΔS_T) with temperatures (T) of the studied nanostructures.

Table 3
Gibbs free energy of solvation of the studied nanostructures A and B and compounds 1 and 2.

	Compound 1	Nanostructure A	Compound 2	Nanostructure B
Total energy after PCM correction, $E_{\text{corr}}^{\text{PCM}}$ (in Hartree)	-514.056	-2945.163	-667.894	-3098.994
Gibbs free energy of solvation, ΔG_{sol} (in Kcal/mol)	-12.545	-22.625	-14.132	-25.319

values of the nanostructures A and B are about 21.476 and 7.121 times greater than that of urea in gas phase (β_0 of urea is $0.3728 \times 10^{-30} \text{ cm}^5/\text{esu}$, which correspond to $138.365 \times 10^{-53} \text{ C}^3\text{m}^3\text{J}^{-2}$) [47]. Ana et al. reported that the β_0 value of the pristine SWCNT(5,5) of length 14 Å is $1.15 \times 10^{-30} \text{ cm}^5/\text{esu}$ ($426.822 \times 10^{-53} \text{ C}^3\text{m}^3\text{J}^{-2}$) [48] with the B3LYP/6-31G(d) method. The β_0 value of the used SWCNT(5,5) is $5.126 \times 10^{-57} \text{ C}^3\text{m}^3\text{J}^{-2}$ with the B3LYP/6-31G(d) method. The β_0 values of the studied nanostructures are very greater than that of the pristine SWCNT(5,5) of length 14 Å. Therefore, the side functionalization of the (5,5) nanotube with considered uracil derivatives which are bound to azomethine ylide considerably enhances the nonlinear properties of the nanotube.

The densities of states (DOS) in gas phase of the nanostructures A and B and compounds 1 and 2 are shown in Fig. 5. The HOMO and LUMO orbitals of the studied molecular structures are graphically represented in Fig. 6. The frontier molecular orbitals of the nanostructures A and B are mainly distributed on the nanotubes. However, the side functionalization of the nanotube SWCNT(5,5) with the studied uracil derivatives, which are bound to azomethine ylide, affects the HOMO-LUMO gap of the tube. As shown in Table 4, the computed E_{gap} value of the nanostructures A and B are 1.461 and 1.473 eV in gas phase, 1.470 and 1.474 eV in aqueous solution, respectively. The E_{gap} value of the nanostructures A and B are very lower than those of compounds 1 and 2 in the considered media. Furthermore, the computed E_{gap} values are lower than that of the pristine SWCNT(5,5) (1.560 eV) reported in the literature [40]. The change in E_{gap} value of the pristine nanotube with respect to the nanostructures A and B is around 0.099 and 0.087 eV in gas phase, respectively. The electrical conductivity of a system is related to the energy gap by the relation $\sigma \propto \exp\left(\frac{-E_{\text{gap}}}{2kT}\right)$, where k is the Boltzmann's constant [49]. Thereby, the functionalization of the studied uracil derivatives which are bound to azomethine ylide on the (5,5) nanotube sidewall improve the electrical conductivity of the pristine carbon nanotube.

3.4. Quantum molecular descriptors of the studied molecular structures

The quantum molecular descriptors of the studied molecular structures are summarized in Table 5. In presence of water, the values of EA, IP, χ , η and ω decrease. The calculated values of the quantum molecular descriptors EA, IP, χ , η and ω of compound 1 are in good agreement with the results reported in the literature [50]. The IP and EA values of the nanostructure B are slightly different to those of the nanostructure A due to the same localization of molecular orbitals. Therefore, the

Table 4

Nonlinear and electronic properties (dipole moment μ_0 ($\times 10^{-30}$ Cm), mean polarisability α_0 ($\times 10^{-41}$ $\text{C}^2\text{m}^2\text{J}^{-1}$), static first-order hyperpolarisability β_0 ($\times 10^{-53}$ $\text{C}^3\text{m}^3\text{J}^{-2}$), HOMO and LUMO energy E_{H} and E_{L} (eV) and energy gap E_{gap} (eV)) of the studied nanostructures A and B and compounds 1 and 2 in gas phase and aqueous solution.

Properties	Compound 1		Nanostructure A		Compound 2		Nanostructure B	
	Gas phase	Aqueous solution	Gas Phase	Aqueous solution	Gas phase	Aqueous solution	Gas Phase	Aqueous solution
μ_0	13.017	17.441	12.516	16.690	14.769	19.679	14.509	18.766
α_0	93.271	118.256	1221.194	2017.004	137.465	174.693	1245.376	2060.971
β_0	97.971	207.782	2971.625	5206.705	310.105	452.841	985.279	5447.288
E_{H}	-6.785	-6.612	-4.195	-4.249	-6.686	-6.546	-4.151	-4.226
E_{L}	-1.379	-1.225	-2.734	-2.779	-1.423	-1.292	-2.678	-2.752
E_{gap}	5.406	5.387	1.461	1.470	5.263	5.254	1.473	1.474

nanostructures A and B accept electrons similarly from a donor. The nanostructures A and B are more reactive than the compounds 1 and 2, because the IP values of these nanostructures are very greater than those of the isolated compounds. The side functionalization on the SWCNT(5,5) of the studied uracil derivatives, which are bound to azomethine ylide, decreases their χ values and increases their μ values. This confirm that the reactivity of compounds 1 and 2 are improved by using functionalized (5,5) nanotubes with azomethine ylide as nanovectors. The hardness and softness are related to the E_{gap} value. Molecular structures with small E_{gap} value are in general soft, while molecules with large E_{gap} value are hard. As shown in Table 5 the hardness of nanostructures A and B are lower than the softness in considered media. The small E_{gap} values found are in agreement with their soft character. The studied nanostructures are more soft than the isolated compounds (see Table 5). The found ω value of the nanotube $\text{C}_{60}\text{H}_{20}$ using its HOMO and LUMO energies reported in the literature [40] is 7.37. The comparison of the ω value of the nanostructures A and B with those of the pristine nanotube and compounds 1 and 2, shows that the modeled nanostructures are strongly electrophile. The values of μ , S and ω of the nanostructures A and B are greater than those of the complex 5-FU/(5,5)BNNT, while the values of χ and η of the nanostructures A and B are lower than those of the complex 5-FU/(5,5)BNNT reported in the literature [51], where 5-FU and BNNT are the 5-fluorouracil molecule and the boron nitride nanotube, respectively. The amount of charge transfer between the radical of compound 1 or 2 and the nanovector, found using the ΔN method, is reported in Table 5. A value of $\Delta N > 0$ indicates that the radical of the compound 1 or 2 acts as electron acceptor, while a value of $\Delta N < 0$ indicates that the radical of the compound 1 or 2 acts as an electron donor. In the nanostructures A and B, the ΔN values are positive. Therefore, the radical of the compound 1 or 2 acts as an electron acceptor. For the nanostructure A about 0.172 and 0.121 electron are transferred from the radical of compound 1 to the nanovector in gas phase and aqueous solution, respectively. For the nanostructure B about 0.094 and 0.059 electron are transferred from the radical of compound 2 to the nanovector in gas phase and aqueous solution, respectively. The MEP is a good descriptor in understanding sites for electrophilic and nucleophilic reactions. The total electron densities of the modeled molecular structures are shown in Fig. 7. The atoms in the regions with red color (negative region) are involved in electrophilic reactivity, while the atoms in the regions with blue color (positive region) are involved in nucleophilic reactivity [52]. The potential electrophilic sites are near the oxygen and fluorine atoms, while the potential nucleophilic sites are localized on the C=H and N-H bonds of the fluorouracil fragment.

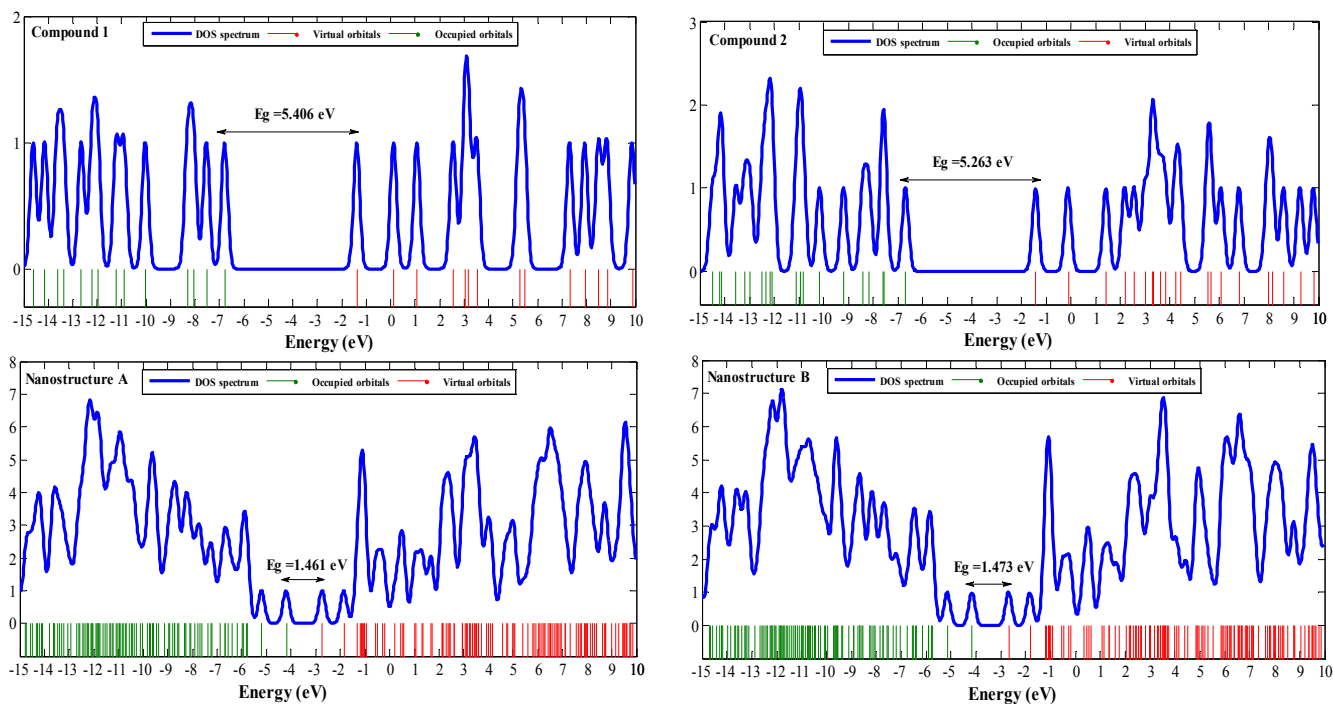


Fig. 5. Densities of states of the studied molecular structures in gas phase.

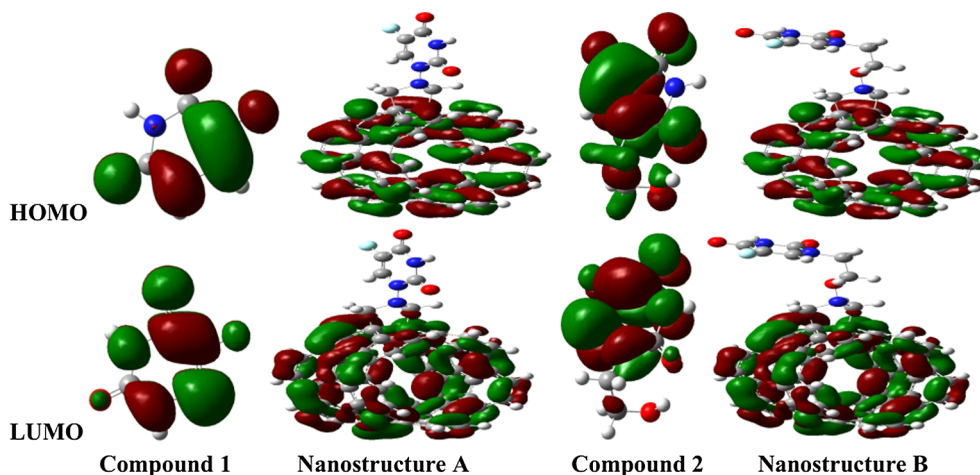


Fig. 6. HOMO and LUMO molecular orbital diagrams of the studied molecular structures.

Table 5

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

Quantum molecular Descriptors	Compound 1		Nanostructure A		Compound 2		Nanostructure B	
	Gas phase	Aqueous solution	Gas phase	Aqueous Solution	Gas phase	Aqueous Solution	Gas phase	Aqueous Solution
EA/eV	1.379	1.225	2.734	2.779	1.423	1.292	2.678	2.752
IP/eV	6.785	6.612	4.195	4.249	6.686	6.546	4.151	4.226
χ /eV	4.082	3.919	3.465	3.514	4.055	3.919	3.415	3.489
μ /eV	-4.082	-3.919	-3.465	-3.514	-4.055	-3.919	-3.415	-3.489
η /eV	2.703	2.694	0.731	0.735	2.632	2.627	0.737	0.737
S/eV ⁻¹	0.370	0.371	1.369	1.361	0.380	0.381	1.358	1.357
ω /eV	3.082	2.850	8.215	8.400	3.123	2.923	7.915	8.259
ΔN	-	-	0.172	0.121	-	-	0.094	0.059

4. Conclusion

We have performed density functional theory calculations to study novel nanostructures modeled by the functionalization of uracil

derivatives bound to azomethine ylide functional group on the (5,5) nanotube sidewall. The binding energies show that the mechanism by 1,3-dipolar cycloaddition of the chemical functionalization of compounds 1 and 2 on the (5,5) nanotube sidewall is energetically

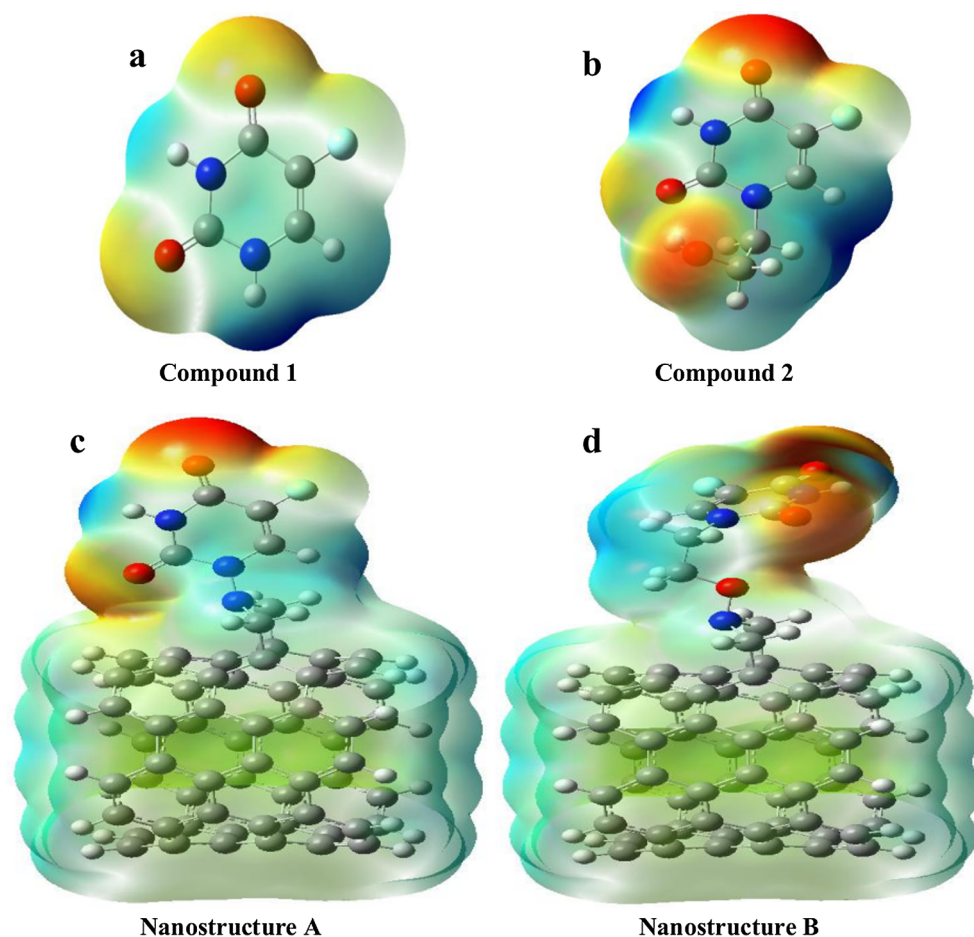


Fig. 7. The total electron densities mapped with electrostatic potential of the studied molecular structures.

favorable. Furthermore, the vibrational frequency analysis shows that these nanostructures are stable. Correlation equations were derived to predict the standard thermodynamic properties at any temperature. The thermodynamic analyses show that the synthesis reactions of nanostructures A and B are spontaneous, exothermic and the formation processes are ordered. These results suggest that the syntheses of the nanostructures A and B are possible. The Gibbs free energies of solvation reveal that the degree of solubility of the used uracil derivatives is significantly increased by using functionalized (5,5) nanotubes with azomethine ylide as nanovectors for drug delivery. The modeled nanostructures are interesting nonlinear materials because their hyperpolarizabilities are very greater than that of urea. The results of the energy gaps show that the novel modeled nanostructures improve the electrical conductivity of the pristine carbon nanotubes. These models of nanostructures are promising materials for nonlinear and electronic applications. The studied nanostructures are more soft and reactive than the considered uracil derivatives. The small energy gaps of these nanostructures are in agreement with their soft characteristics. Charges are transferred from the radical of the studied uracil derivatives to the nanovector in the complex nanostructures A and B. The modeled nanostructures are strongly electrophile. Furthermore, the total electron densities mapped with electrostatic potential show that the possible electrophilic sites are localized near the oxygen and fluorine atoms, while the nucleophilic sites are localized on the C–H and N–H bonds of the fluorouracil fragment. This research work using atomistic simulations will be helpful for other nanotechnology research in nanomedicine, electronics, optoelectronics and nonlinear optics.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that there is no conflict of interest as concern this article.

Acknowledgments

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 Dr Geh Wilson Ejuh and to the Materials Science Laboratory of the University of Yaoundé I for enabling us used their computing facilities.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2019.136602>.

References

- [1] S. Iijima, Helical microtubules of graphitic carbon, *Nature* 354 (6384) (1991) 56–58.
- [2] S.B. Sinnott, R. Andrews, Carbon nanotubes: synthesis, properties, and applications, *Critical Rev. Solid State Mater. Sci.* 26 (3) (2001) 145–249.
- [3] J. Prasek, J. Drbohlavova, J. Chomoucka, J. Hubalek, O. Jasek, V. Adam, R. Kizek, Methods for carbon nanotubes synthesis, *J. Mater. Chem.* 21 (40) (2011) 15872–15884.
- [4] P.G. Collins, M.S. Arnold, P. Avouris, Engineering carbon nanotubes and nanotube

- circuits using electrical breakdown, *Science* 292 (5517) (2001) 706–709.
- [5] J. Wang, Y. Chen, W.J. Blau, Carbon nanotubes and nanotube composites for nonlinear optical devices, *J. Mater. Chem.* 19 (40) (2009) 7425–7443.
- [6] A.R. Harutyunyan, B.K. Pradhan, G.U. Sumanasekera, E.Y. Korobko, A.A. Kuznetsov, Carbon nanotubes for medical applications, *Eur. Cells. Mater.* 3 (2002) 84–87.
- [7] K. Zare, N. Shadmani, Comparison of drug delivery systems: nanotube and p-sulphonatocalix[4]arene, by density functional theory, *J. Nanostruct. Chem.* 3 (1) (2013) 72–77.
- [8] C. Klumpp, K. Kostarelos, M. Prato, A. Bianco, Functionalized carbon nanotubes as emerging nanovectors for the delivery of therapeutics, *Biochim. Biophys. Acta.* 1758 (3) (2006) 404–412.
- [9] A. Bianco, K. Kostarelos, C.D. Partidos, M. Prato, Biomedical applications of functionalised carbon nanotubes, *Chem. Commun.* 5 (2005) 571–577.
- [10] X. Lu, F. Tian, X. Xu, N. Wang, Q. Zhang, A theoretical exploration of the 1,3-dipolar cycloadditions onto the sidewalls of (n, n) armchair single-wall carbon nanotubes, *J. Am. Chem. Soc.* 125 (34) (2003) 10459–10464.
- [11] V. Georgakilas, K. Kordatos, M. Prato, D.M. Guldi, M. Holzinger, A. Hirsch, Organic functionalization of carbon nanotubes, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (5) (2002) 760–761.
- [12] S. Ozaki, Synthesis and antitumor activity of 5-fluorouracil derivatives, *Med. Res. Rev.* 16 (1) (1996) 51–86.
- [13] J. Xiong, H.F. Zhu, Y.J. Zhao, Y.J. Lan, J.W. Jiang, J.J. Yang, S.F. Zhang, Synthesis and antitumor activity of amino acid ester derivatives containing 5-fluorouracil, *Molecules* 14 (9) (2009) 3142–3152.
- [14] X.H. Xu, G.M. Yao, Y.M. Li, J.H. Lu, C.J. Lin, X. Wang, C.H. Kong, 5-Fluorouracil derivatives from the sponge *Phakellia fusca*, *J. Nat. Prod.* 66 (2) (2003) 285–288.
- [15] C. Heidelberger, N.K. Chaudhuri, P. Danneberg, D. Mooren, L. Griesbach, R. Duschinsky, R.J. Schnitzer, E. Plevin, L. Schneider, Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds, *Nature* 179 (4561) (1957) 663–666.
- [16] D.B. Longley, D.P. Harkin, P.G. Johnson, 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies, *Nat. Rev. Cancer* 3 (5) (2003) 330–338.
- [17] J.L. Arias, Novel strategies to improve the anticancer action of 5-fluorouracil by using drug delivery systems, *Molecules* 13 (10) (2008) 2340–2369.
- [18] H.A.M. Faria, A.A.A. de Queiroz, A novel drug delivery of 5-fluorouracil device based on TiO₂/ZnS nanotubes, *Mater. Sci. Eng. C* 56 (2015) 260–268.
- [19] M.J. Al-anber, N.A. Al-Masoudi, Theoretical model of carbon nanotubes as delivery of fluorouracil (Anticancer), *Rev. Colomb. Quím.* 41 (2) (2012) 299–310.
- [20] K. Zare, N. Shadmani, E. Pourmamdari, DFT/NBO study of Nanotube and Calixarene with anti-cancer drug, *J. Nanostruct. Chem.* 3 (1) (2013) 1–6.
- [21] M. Mirzaei, Effects of carbon nanotubes on properties of the fluorouracil anticancer drug: DFT studies of a CNT/fluorouracil compound, *Int. J. Nano Dimens.* 3 (3) (2013) 175–179.
- [22] F.R. Nikmaram, A. Khoddamzadeh, Carbon and BN nanocones as nano carriers for 5-Fluorouracil, a DFT study, *Int. J. Bio-Inorg. Hybr. Nanomater.* 5 (4) (2016) 229–234.
- [23] 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.J. Bearpark, J. Heyd, E.N. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A.P. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N.J. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, K.M. 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, J. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian Inc, Wallingford, CT, 2009.
- [24] R. Dennington, T. Keith, J. Millam, GaussView, Version, 5, Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009.
- [25] S.F. Boys, F.D. Bernardi, The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors, *Mol. Phys.* 19 (4) (1970) 553–566.
- [26] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, Quantum mechanical continuum solvation models, *Chem. Rev.* 105 (8) (2005) 2999–3094.
- [27] A.V. Marenich, C.J. Cramer, 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, *J. Phys. Chem. B* 113 (18) (2009) 6378–6396.
- [28] G.W. Ejuh, S. Nouemo, N.F. Tchangnwa, 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, *Mater. Lett.* 178 (2016) 221–226.
- [29] R.A.Y. Kamsi, G.W. Ejuh, F. Tchhoffo, P. Mkounga, J.M.B. Ndjaka, Electronic structure, spectroscopic (IR, Raman, UV-Vis, NMR), optoelectronic, and NLO properties investigations of rubescin E(C₃₁H₃₆O₇) molecule in gas phase and chloroform solution using Ab initio and DFT methods, *Adv. Condens. Matter Phys.* (2019) 1–22.
- [30] N.M. O'boyle, A.L. Tenderholt, K.M. Langner, Cclib: a library for package-independent computational chemistry algorithms, *J. Comput. Chem.* 29 (5) (2008) 839–845.
- [31] Y. Tadjouteu Assatse, G.W. Ejuh, F. Tchhoffo, 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, *Chin. J. Phys.* 58 (2019) 253–262.
- [32] R.G. Parr, R.G. Pearson, Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (26) (1983) 7512–7516.
- [33] P. Politzer, J.S. Murray, The fundamental nature and role of the electrostatic potential in atoms and molecules, *Theor. Chem. Acc.* 108 (3) (2002) 134–142.
- [34] M.V. Veloso, A.G.S. Filho, J.M. Filho, S.B. Fagan, R. Mota, Ab initio study of covalently functionalized carbon nanotubes, *Chem. Phys. Lett.* 430 (1) (2006) 71–74.
- [35] B. Blicharska, T. Kupka, Theoretical DFT and experimental NMR studies on uracil and 5-fluorouracil, *J. Mol. Struct.* 613 (1) (2002) 153–166.
- [36] Z. Zwierzchowska, K. Dobrosz-Terepek, W. Lewandowski, R. Kolos, K. Bajdor, J.C. Dobrowolski, A.P. Mazurek, Vibrational spectra of 5-halogenouracils: Part I, *J. Mol. Struct.* 410 (1997) 415–420.
- [37] J.S. Singh, FT-IR and Raman spectra, ab initio and density functional computations of the vibrational spectra, molecular geometries and atomic charges of uracil and 5-methyluracil thymine, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 137 (2015) 625–640.
- [38] J.B. Foresman, A. Frisch, Exploring chemistry with electronic structure methods, 2nd ed., Gaussian Inc, Pittsburgh, PA, 1996.
- [39] Y. Abdel-Mottaleb, M.S.A. Abdel-Mottaleb, Molecular modeling studies of some uracil and new deoxyuridine derivatives, *J. Chem.* (2016) 1–12.
- [40] Z. Zhou, M. Steigerwald, M. Hybertsen, L. Brus, R.A. Friesner, Electronic structure of tubular aromatic molecules derived from the metallic (5, 5) armchair single wall carbon nanotube, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (11) (2004) 3597–3607.
- [41] T. Pienko, M. Grudzień, P.P. Taciak, A.P. Mazurek, Cytisine basicity, solvation, log P, and log D theoretical determination as tool for bioavailability prediction, *J. Mol. Graph. Model.* 63 (2016) 15–21.
- [42] A. Zafar, J. Reynisson, Hydration free energy as a molecular descriptor in drug design: a feasibility study, *Mol. Inf.* 35 (5) (2016) 207–214.
- [43] S. Bagheri, S.M. Hassani, G. Naderi, Theoretical study on physicochemical and geometrical properties of Doxorubicin and Daunorubicin conjugated to PEO-b-PCL nanoparticles, *European J. Experiment. Biol.* 2 (3) (2012) 641–645.
- [44] S.M. Hassani, S. Bagheri, H. Ghahremani, A theoretical study on the physicochemical and geometrical properties of the five anti-cancer drug using density functional theory for understanding their biological and anti-cancer activities, *Ann. Biol. Res.* 3 (5) (2012) 2393–2398.
- [45] R.M. Gester, C. Bistafa, H.C. Georg, K. Coutinho, S. Canuto, Theoretically describing the ¹⁷O magnetic shielding constant of biomolecular systems: uracil and 5-fluorouracil in water environment, *Theor. Chem. Acc.* 133 (1424) (2014) 1–8.
- [46] L. Jensen, P.O. Astrand, K.V. Mikkelsen, The static polarizability and second hyperpolarizability of fullerenes and carbon nanotubes, *J. Phys. Chem. A* 108 (41) (2004) 8795–8800.
- [47] M. Arivazhagan, J.S. Kumar, Vibrational assignment, HOMO–LUMO, first-hyperpolarizability and Mulliken's charge analysis of 2, 7-dinitrofluorene, *Indian J. Pure Appl. Phys.* 50 (2012) 363–373.
- [48] E.D.A. Ana, H.F. Dos Santos, W.B. de Almeida, Enhanced nonlinearities of functionalized single wall carbon nanotubes with diethynylsilane derivatives, *Chem. Phys. Lett.* 514 (1) (2011) 134–140.
- [49] A.K. Srivastava, S.K. Pandeyand, N. Misra, A computational study on semi-conducting Si₆₀, Si₅₉Al and Si₅₉P nanocages, *Chem. Phys. Lett.* 691 (2018) 82–86.
- [50] B.B. Kadhim, H.O. Muhsen, Structural and electronic properties of SWGaNNT drug carrier, *Nanosci. Nanotechnol.* 7 (1) (2017) 9–13.
- [51] A. Soltani, M.T. Baei, E.T. Lemeski, S. Kaveh, H. Balakheyli, A DFT study of 5-fluorouracil adsorption on the pure and doped BN nanotubes, *J. Phys. Chem. Solids* 86 (2015) 57–64.
- [52] H. Tanak, A.A. Ağar, O. Büyükgüngör, Experimental (XRD, FT-IR and UV-Vis) and theoretical modeling studies of Schiff base (E)-N'-((5-nitrothiophen-2-yl) methylene)-2-phenoxyaniline, *Spectrochim Acta Part A* 118 (2014) 672–682.

Research Article

Computational Studies on the Molecule 1-(2-Hydroxyethyl)-5-Fluorouracil in Gas Phase and Aqueous Solution and Prediction of Its Confinement inside Capped Nanotubes

Y. Tadjouteu Assatse ¹, G. W. Ejuh ^{2,3}, F. Tchoffo,¹ and J. M. B. Ndjaka ¹

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

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

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

Correspondence should be addressed to Y. Tadjouteu Assatse; yannicktadjoute@yahoo.fr

Received 12 March 2019; Revised 31 May 2019; Accepted 11 June 2019; Published 4 August 2019

Academic Editor: Charles Rosenblatt

Copyright © 2019 Y. Tadjouteu Assatse et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Density functional theory (DFT) calculations were performed on a fluorouracil derivative at the B3LYP/6–31+G(d) level. Furthermore, the ONIOM method was performed to investigate the possibility of its confinement inside capped nanotubes. The results found of the structural parameters of the optimized molecule are in good agreement with experimental data. The analysis of thermodynamic properties leads us to predict that the confinement of the studied molecule inside capped nanotubes SWCNT(12,0), SWCNT(14,0), and SWCNT(16,0) is possible. The large E_g values found suggest a good stability for the studied molecule. The predicted nonlinear optical (NLO) properties of the studied molecule are much greater than those of urea. Thereby, it is a good candidate as second-order NLO material. The calculated ΔG_{sol} values suggest that the studied molecule is more soluble than the 5-FU molecule. The results of quantum molecular descriptors show that the studied molecule is hard electrophile and strongly reactive.

1. Introduction

Experimental and theoretical studies have been previously done on the molecule uracil and its derivatives [1], especially the anticarcinogenic drug 5-fluorouracil (5-FU) [2] employed for treating solids tumors, especially those of gastrointestinal tract, brain, breast, pancreas, and liver [3]. One of the 5-FU derivatives recently characterized by X-ray diffraction is the molecule 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracil [4]. A good understanding of properties of molecules with therapeutic effects is very crucial, as well as their direct delivery to the right target. The study of interactions between nanostructures and therapeutic molecules is very important for the carrying and targeted delivery of drugs and other biomolecules. Various types of hybrid nanostructures modeled by the interaction of therapeutic molecules or chemical

substances with nanometric structures such as phagraphene [5], fullerenes [6], and boron nitride nanoparticles [7] have been reported in the literature. These nanostructures can also be very important for applications such as the design of sensor systems [8] and energy storage devices [9]. The carbon nanotube is one of the most popular nanostructures used as nanocarrier on the basis of interactions with chemical compounds.

The confinement of molecules inside carbon nanotubes remains a big challenge. The confinement of therapeutic molecules inside nanotubes is very interesting due to the fact that the nanotube protects the biologically active molecule from degradation, and the hybrid nanostructure formed by the nanotube and the confined molecule can overcome the resistance of mechanical, physicochemical, and enzymatic barriers. Nanotubes can even cross biological barriers [10],

thus offering the possibility of using them in gene therapy. Zare et al. [11] have reported a research work on the comparison of drug delivery systems. They have shown that carbon nanotubes deliver the 5-FU molecule better than the p-sulfonatocalix-[4]-arene. Carbon nanotubes have a great potential to carry molecules. Many studies on medical and biomedical applications [12, 13] of carbon nanotubes have been reported in the literature. Robinson et al. [14] have developed a generalized numerical method for generating the atomic coordinates of nanotube caps.

Many computational methods [15] have been developed to investigate the properties of molecules. Density functional theory (DFT) is greatly used in molecular computational study. This computational method reproduces very well the experimental properties of molecules such as geometrical structures, vibrational properties, and nonlinear and electronic properties [16, 17]. Recently, it has been reported that the van der Waals interactions play a major role in the encapsulation of molecules inside carbon nanotubes [18]. The van der Waals interactions can be taken into consideration in the modeling of hybrid nanostructures using the quantum mechanics (QM)/molecular mechanics (MM) calculations, especially the ONIOM method. The ONIOM method [19] has proved to be a powerful tool in combining quantum mechanics and molecular mechanics calculations. Chung et al. [20] have reported a review on the ONIOM method and its applications. In their review, many theoretical investigations using ONIOM methods on the encapsulation of molecules inside carbon nanotubes and other nanostructures have been reported. In particular, Garcia et al. [21] have studied the confinement of β -carotene inside carbon nanotubes using an ONIOM method. Ahmadi et al. [22] have studied the adsorption of ammonia molecules inside aluminum nitride nanotubes using an ONIOM method. To experimentally encapsulate a drug into a capped carbon nanotube, the first step is to synthesize the carbon nanotube [23]. As the synthesized nanotubes are usually closed by domes, at least one end must be opened before incorporation of the drug. The opening of the nanotube can be done by chemical oxidation [24] or thermal oxidation [25]. Yudasaka et al. [26] have developed two different methods, called nanoextraction and nanocondensation, to incorporate guest molecules into single-walled carbon nanotubes in liquid phases. Ren et al. [27] have applied the nanoextraction method to incorporate the antitumor agent hexamethylmelamine into carbon nanotubes. Recently, Wu et al. [28] have also used the nanoextraction method to incorporate the antitumor agent oxaliplatin into multiwalled carbon nanotubes. Satishkumar et al. [24] have reported experimental methods for closing carbon nanotubes. They have experimentally shown that uncapped nanotubes can be closed by the reaction at high temperature with benzene vapour in a reducing atmosphere of hydrogen and argon.

To the best of our knowledge, this is the first theoretical study on the molecule 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracil published. The aim of this work is to investigate the properties of the molecule 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracil in gas phase and aqueous solution. Furthermore, the changes occurring in the molecular geometrical structure and the thermodynamic

stability when it is confined inside the hollow space of capped nanotubes SWCNT(12,0), SWCNT(14,0), and SWCNT(16,0) by considering mainly the van der Waals interaction have been investigated. This study is performed to predict the encapsulation of this molecule into carbon nanotubes; the long-term objective is to perform a targeted delivery of this molecule in cancer cells following the model proposed by Hilder et al. [29]. In this study, the molecular structure analysis of the studied molecule has been performed in gas phase and aqueous solution by a DFT method and inside the nanotube cavity by an ONIOM(DFT:MM) method. The thermodynamic properties of the studied molecule and the thermodynamic stability study of the optimized hybrid nanostructures have been investigated at different temperatures. The vibrational analysis, the nonlinear and electronic properties, the Gibbs free energy of solvation, and the quantum molecular descriptors of the studied molecule have been investigated in gas phase and aqueous solution.

2. Computational Methodology

Density functional theory (DFT) was performed for the calculations of properties of the studied molecule in gas phase and aqueous solution, while the ONIOM(DFT:MM) method was performed to study the hybrid nanostructures. The hybrid nanostructures were obtained by the confinement of the studied molecule inside the nanotube cavities. We used capped nanotubes SWCNT(12,0), SWCNT(14,0), and SWCNT(16,0) of 336, 428, and 488 carbon atoms, respectively. The diameters of these nanotubes are 9.402 Å, 10.968 Å, and 12.536 Å. These nanotubes were chosen to point up the diameter range of carbon nanotubes that allow the studied molecule to be confined without any significant molecular geometry alteration. The uncapped nanotubes SWCNT(12,0), SWCNT(14,0), and SWCNT(16,0) have a finite length of 17.39 Å, and they have 204, 238, and 272 carbon atoms, respectively. Each cap of these nanotubes was formed with pentagonal defects. The 2D projections of the capped nanotubes are shown in Figure 1(a). The full geometry optimizations were performed on the studied molecule and the hybrid nanostructures using Gaussian 09 W program [30]. The results of simulations were visualized by GaussView 5 program [31]. We used the functional B3LYP with the 6-31+G(d) basis set to implement DFT calculations. The polarizable continuum model with a conductor solvent model (CPCM) was applied to account for solvation effects. In our calculations, water (dielectric constant (ϵ) of 78.4) was used as solvating medium. The Gibbs free energy of solvation was calculated by taking the difference between the total electronic energy in water after polarized continuum model (PCM) corrections using the SMD continuum model [32] and the total electronic energy in gas phase.

The inclusion of van der Waals (vdW) interactions [18] for an accurate description of the molecular structure of nanostructures designed by encapsulation of molecule inside the hollow space of nanotube is indispensable. The combination of DFT with the united force field (UFF) has been widely used [33, 34]. The noncovalent interactions were applied

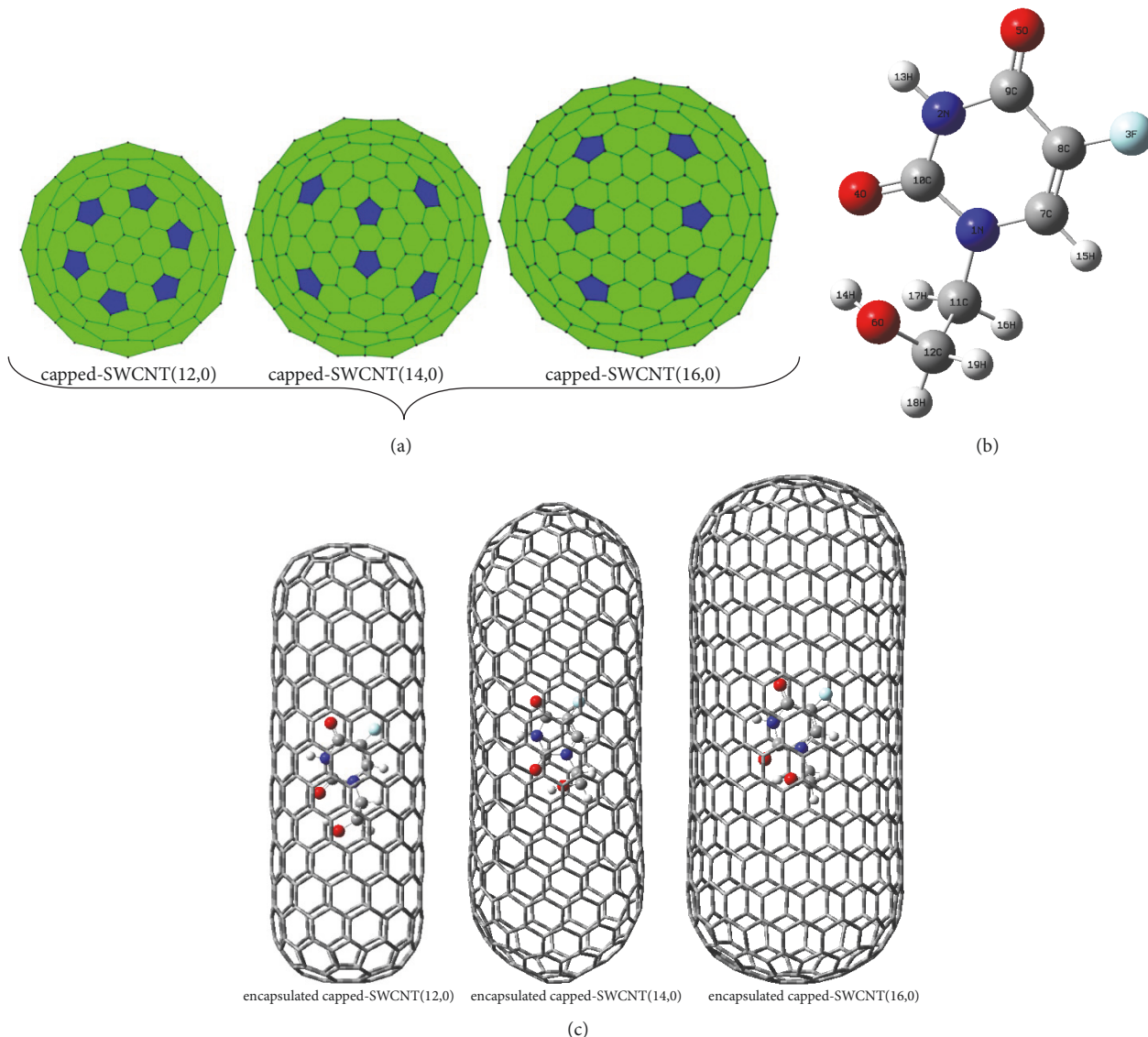


FIGURE 1: (a) 2D projection of capped nanotubes SWCNT(12,0), SWCNT(14,0), and SWCNT(16,0). (b) The molecular geometrical structure of the studied molecule in gas phase. (c) The optimized hybrid nanostructures by the confinement of the studied molecule inside nanotube cavities of capped SWCNT(12,0), SWCNT(14,0), and SWCNT(16,0).

during the optimization of the hybrid nanostructures with the ONIOM method by combining the B3LYP/6-31+G(d) level with the united force field (UFF). The stability constant and thermodynamic quantities such as enthalpy, Gibbs free energy, and entropy were computed to analyze the stability of the optimized hybrid nanostructures. The use of localized basis sets reduces the amount of computational work required. However, calculations using finite basis sets are susceptible to basis set superposition errors (BSSEs). The changes of energies in all complexes nanostructures were corrected by calculating the basis set superposition error using the counterpoise method [35]. In this method, the BSSE is calculated using the mixed basis sets, and the error is then subtracted a posteriori from the uncorrected energy. The mixed basis sets are realized by introducing “ghost orbitals” (basis set functions which have no electrons or protons).

Unscaled vibrational properties of the studied molecule were computed in gas phase and aqueous solution. The nonlinear and electronic properties were calculated using the optimized molecular structure. A dipole moment can be induced through the electric polarizability α under the influence of an external electric field E . For an intense electric field $E_i(\omega)$ the total dipole moment can be written as a Taylor series expansion induced by the field:

$$\mu_{tot} = \mu_0 + \alpha_{ij}E_j + \beta_{ijk}E_jE_k + \dots \quad (1)$$

where μ_0 is the permanent dipole moment and α_{ij} and β_{ijk} are the components of the polarizability and first-order hyperpolarizability, respectively. The total dipole moment (μ_{tot}), the mean polarizability (α_m), and the static first-order hyperpolarizability (β_m) are calculated from the Gaussian

output by using the equations found in the literature [36]. The total density of states (DOS) of the studied molecule was plotted with the data of molecular orbitals obtained using GaussSum 2.2 program [37]. The difference between the energies of the LUMO and HOMO orbitals corresponds to the energy gap. Furthermore, the HOMO energy (E_H) and LUMO energy (E_L) were used to calculate the quantum molecular descriptors. The ionization potential (IP) and the electron affinity (EA) were derived from the frontier molecular orbital energies using the following relations, respectively, $IP = -E_H$ and $EA = -E_L$. The hardness (η), softness (S), electronegativity (χ), chemical potential (μ), and electrophilicity index (ω) were calculated using the equations reported in the literature [38].

The molecular electrostatic potential (MEP) is related to the electronic density. It is a very useful descriptor in understanding sites for electrophilic attack, nucleophilic reactions, and intermolecular interactions with other molecular compounds. The molecular electrostatic potential $V(r)$ created at any given point $r(x, y, z)$ in the vicinity of a molecule by its electrons and nuclei is found by

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{(R_A - r)} - \int \frac{\rho(r')}{|r' - r|} dr' \quad (2)$$

where Z_A is the charge of nucleus A located at R_A , $\rho(r')$ is the electronic density function for the molecule, and r' is the dummy integration variable [39].

3. Results and Discussion

3.1. Optimized Structure. The optimized geometrical parameters of the studied molecule in gas phase, aqueous solution, and the hollow space of the capped nanotubes SWCNT(12,0), SWCNT(14,0), and SWCNT(16,0) are gathered in Table 1. The molecular structure of the studied molecule and the optimized hybrid nanostructures are shown in Figures 1(b) and 1(c), respectively. The computed bond lengths of the studied molecule in gas phase and aqueous solution and inside the capped nanotubes change slightly in comparison to experimental values of the crystal structure [4]. The changes of structural parameters of the studied molecule in aqueous solution in comparison to those in gas phase are induced by the dipolar interaction between it and the solvating medium. Inside the nanotube cavity, the van der Waals interactions applied between the confined molecule and the nanotube contribute mainly to the changes of structural parameters of the studied molecule in comparison to those in gas phase.

The maximum difference between the theoretical and experimental bond lengths is found at C8–C9 bond. The bond lengths N1–C10, N1–C7, N2–C10, N2–C9, and C8–C9 in the gas phase and aqueous solution and inside nanotubes are close to the experimental values of the studied molecule and slightly lower than the corresponding experimental bonds of the 5-fluorouracil (5-FU) molecule [2]. The bonds O4–C10 and O5–C9 are very close to the experimental values of the studied molecule and slightly greater than the corresponding experimental bonds of the 5-FU molecule [2].

As illustrated in Table 1, most computed angles are slightly different from experimental ones. In comparison to experimental bond angles, the maximum shifts occur at C10–N1–C11 bond angle in gas phase and at N1–C11–C12 bond angle in aqueous solution and inside nanotubes. The most discrepancy between the studied fluorouracil derivative and the 5-FU molecule occurs at the N2–C9–C8 bond angle. Thus, the replacement of the hydrogen atom in the 5-FU molecule at the position N1 by the 1-(2-hydroxyethyl) fragment induces changes of molecular geometrical parameters of the pyrimidine ring. The dihedral angles N1–C11–C12–O6 of the confined molecule are 94.223° , 52.307° , and 51.057° , and the dihedral angles C11–C12–O6–H14 are -54.497° , 41.838° , and 35.051° inside SWCNT(12,0), SWCNT(14,0), and SWCNT(16,0), respectively. Clearly, the structure of the studied molecule can be affected by the confinement into the capped nanotube SWCNT(12,0) because the dihedral angles N1–C11–C12–O6 and C11–C12–O6–H14 of the isolated molecule are 50.822° and 37.769° , respectively. When the studied molecule is confined inside the nanotube SWCNT(14,0) or SWCNT(16,0), its structural parameters are not evidently affected by the nanotube. The geometries of the confined molecule inside SWCNT(14,0) and SWCNT(16,0) are very similar to those of the isolated molecule. The confined molecule approximately locates in the middle axis of SWCNT(12,0) and SWCNT(14,0), but it is in the side of SWCNT(16,0). We can conclude that any nanotube whose diameter is greater than 10.968 \AA will have no significant influence on the geometry of the studied molecule. However, nanotubes whose diameter is less than 9.402 \AA can significantly change or destroy the molecular structure of the confined molecule. The results found for structural parameters of the studied molecule are in good agreement with X-ray crystallographic data [4].

3.2. Thermodynamic Properties of the Studied Molecule and Thermodynamic Stability Study of the Optimized Hybrid Nanostructures. The vibrational analysis and statistical thermodynamics were applied to compute the standard thermodynamic properties of the studied molecule. The computed thermodynamic properties, namely, enthalpy (H_m^0), Gibbs free energy (G_m^0), and entropy (S_m^0), are gathered in Supplementary Material S1. Figure 2 shows the changes of H_m^0 , G_m^0 , and S_m^0 with the temperature. As illustrated in Figure 2, the values of H_m^0 and S_m^0 increase while the G_m^0 values decrease with the increasing of the temperature from 50 to 950 K. These changes occur because the intensities of the molecular vibrations increase with the increasing temperature. The quadratic correlation equations of the studied molecule are given below.

$$H_m^0 = 0.00017T^2 + 0.07498T + 364.19947 \quad (3)$$

$(R^2 = 0.99951)$

$$G_m^0 = -0.00026T^2 - 0.27335T + 375.09083 \quad (4)$$

$(R^2 = 0.99995)$

TABLE I: Molecular geometrical parameters of the studied molecule in gas phase, aqueous solution, and the hollow space of the nanotubes SWCNT(12,0), SWCNT(14,0), SWCNT(16,0), and SWCNT(16,0).

	Gas		Aqueous solution		Inside capped-SWCNT(12,0)		Inside capped-SWCNT(14,0)		Inside capped-SWCNT(16,0)		Experimental [4]
	Phase B3LYP 6-31+G(d)	6-31+G(d)	B3LYP 6-31+G(d)	6-31+G(d)	ONIOM (B3LYP/6-31+G(d):UFF)	ONIOM (B3LYP/6-31+G(d):UFF)	ONIOM (B3LYP/6-31+G(d):UFF)	ONIOM (B3LYP/6-31+G(d):UFF)	ONIOM (B3LYP/6-31+G(d):UFF)		
<i>Bond lengths (Å)</i>											
N1-C10	1.392	1.388	1.382	1.382	1.393	1.393	1.391	1.373(3)			
N1-C7	1.382	1.377	1.381	1.381	1.381	1.381	1.382	1.376(3)			
N1-C11	1.471	1.476	1.481	1.481	1.470	1.470	1.472	1.479(3)			
N2-C10	1.384	1.385	1.380	1.380	1.385	1.385	1.384	1.374(3)			
N2-C9	1.407	1.397	1.405	1.405	1.407	1.407	1.408	1.385(3)			
F3-C8	1.345	1.352	1.343	1.343	1.345	1.345	1.344	1.355(3)			
O4-C10	1.228	1.231	1.228	1.228	1.227	1.227	1.228	1.228(3)			
O5-C9	1.219	1.230	1.218	1.218	1.219	1.219	1.219	1.225(3)			
O6-C12	1.415	1.426	1.410	1.410	1.416	1.416	1.415	1.418(3)			
C7-C8	1.349	1.350	1.348	1.348	1.348	1.348	1.349	1.329(4)			
C8-C9	1.459	1.449	1.453	1.453	1.459	1.459	1.459	1.431(4)			
C11-C12	1.534	1.530	1.534	1.534	1.534	1.534	1.533	1.511(4)			
<i>Bond angles (°)</i>											
C10-N1-C7	121.315	121.328	120.132	120.132	121.284	121.284	121.266	121.2(2)			
C10-N1-C11	117.662	118.194	118.819	118.819	118.043	118.043	117.666	119.9(2)			
C7-N1-C11	120.947	120.473	120.966	120.966	120.457	120.457	120.997	118.9(2)			
C10-N2-C9	128.872	128.384	130.159	130.159	129.067	129.067	128.910	128.2(2)			
C8-C7-N1	122.075	121.679	123.498	123.498	122.288	122.288	122.084	121.3(2)			
C7-C8-F3	120.673	120.775	120.968	120.968	120.711	120.711	120.725	120.6(2)			
C7-C8-C9	121.770	121.941	121.267	121.267	121.611	121.611	121.742	122.5(2)			
F3-C8-C9	117.557	117.281	117.765	117.765	117.667	117.667	117.533	116.9(2)			
O5-C9-N2	121.874	121.850	121.863	121.863	121.909	121.909	121.865	120.8(2)			
O5-C9-C8	126.769	126.316	127.708	127.708	126.747	126.747	126.814	127.3(2)			
N2-C9-C8	111.357	111.833	110.428	110.428	111.341	111.341	111.319	111.9(2)			
O4-C10-N2	122.497	121.976	122.494	122.494	122.560	122.560	122.546	121.6(2)			
O4-C10-N1	122.957	123.204	123.087	123.087	123.128	123.128	122.909	123.4(2)			
N2-C10-N1	114.543	114.820	114.509	114.509	114.311	114.311	114.543	114.9(2)			
N1-C11-C12	113.368	113.328	115.139	115.139	113.407	113.407	113.723	111.5(2)			
O6-C12-C11	113.637	113.499	114.512	114.512	113.704	113.704	113.940	111.9(2)			

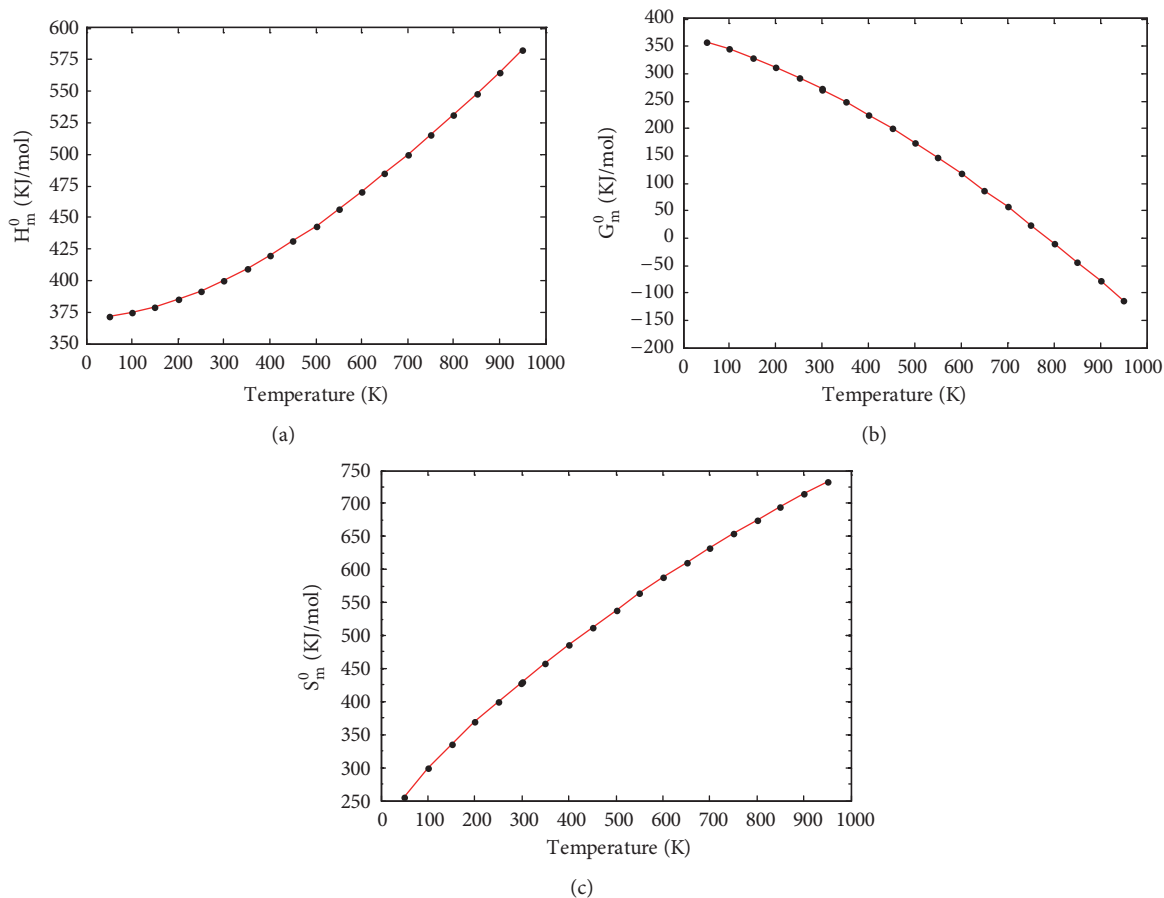


FIGURE 2: Correlation graphics of standard enthalpy H_m^0 , Gibbs free energy G_m^0 , and entropy S_m^0 with temperatures of the studied molecule (50–950 K).

$$S_m^0 = -0.00021T^2 + 0.73125T + 227.3794 \quad (5)$$

$$(R^2 = 0.99960)$$

These equations have strong correlations with the computed thermodynamic properties. Thereby, the values of the standard thermodynamic properties H_m^0 , G_m^0 , and S_m^0 of the studied molecule can be predicted at any temperature with these correlation equations and will be helpful for further studies.

The two-layered ONIOM method has been used to study the confinement of the studied molecule inside capped nanotubes SWCNT(12,0), SWCNT(14,0), and SWCNT(16,0). In this work, the ONIOM method is implemented by treating the full system at the low level of theory (a molecular mechanics method) and the interesting part of the system at high level of theory (a quantum mechanics method). The enthalpy change, ΔH_T , and the change of Gibbs free energy, ΔG_T , for the confinement reaction between the studied molecule and the nanotubes were estimated on the basis of the confinement energy found in the literature [34, 40, 41]. The entropy change was derived from ΔH_T and ΔG_T . The enthalpy change ΔH_T , the entropy change ΔS_T , the change of Gibbs free energy ΔG_T and the stability constant $\log K$

for the confinement reaction leading to the optimized hybrid nanostructures are reported in Supplementary Material S2. As illustrated in Figure 3(a), the ΔH_T values are negative and increase at any temperature from 100 to 900 K. Hence, the formation of optimized hybrid nanostructures is an exothermic process. The thermodynamic quantity ΔS_T provides information about the order or disorder of optimized hybrid nanostructures. The ΔS_T values are negative at any temperature from 100 to 900 K. Thus, the formation of optimized hybrid nanostructures is done in an ordered way. However, as illustrated in Figure 3(b), a reduction of the degree of organization of hybrid nanostructures is done with the increasing temperature because the ΔS_T values increase. As shown in Figure 3(c) the ΔG_T values increase in the range of 100-900 K. In addition, the ΔG_T values under 900 K are negative (see Supplementary Material S2), which implies that the confinement of the studied molecule inside the hollow space of capped nanotubes SWCNT(12,0), SWCNT(14,0), and SWCNT(16,0) is possible. Thus, the formation process of optimized hybrid nanostructures is spontaneous and thermodynamically favorable for temperatures under 900 K. As shown in Figure 3(d), the stability constant $\log K$ values decrease with the increasing temperature. This implies that the interaction between the confined molecule and each

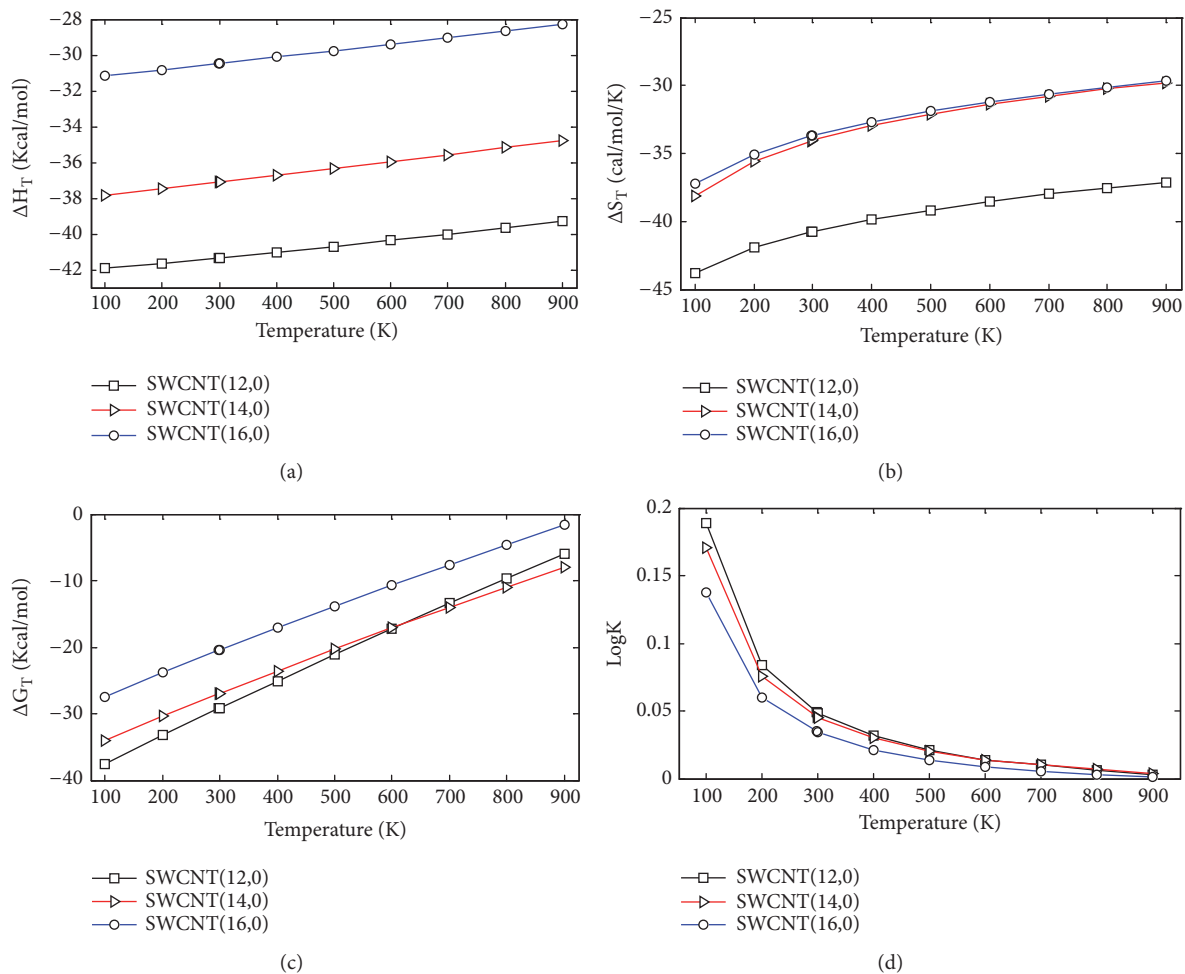


FIGURE 3: Plots of enthalpy change, change of Gibbs free energy, entropy change, and stability constant against different temperatures (100–900 K) of the optimized hybrid nanostructures.

capped nanotube decreases with the increasing temperature. At low temperatures, the interaction between the confined molecule and the nanotube is relatively weak.

According to the thermodynamic properties and the stability constant computed, the confinement of the studied molecule inside capped nanotubes SWCNT(12,0), SWCNT(14,0), and SWCNT(16,0) is possible and the formation of optimized hybrid nanostructures is thermodynamically favorable.

3.3. Vibrational Analysis of the Studied Molecule in Gas Phase and Aqueous Solution. Vibrational results are useful to better characterize the studied molecule. The quantities of interest in vibrational spectra are frequencies and intensities. The PCM model has been extended to vibrational studies [42]. In aqueous solution, the reaction field of water perturbs the molecular potential energy surface (PES) and induces changes of vibrational frequencies. The vibrational frequencies, IR intensities, Raman activities, and assignments of strong vibrational modes of the studied molecule in gas phase and aqueous solution are reported in Table 2. Most modes are

not pure but contain significant contributions of other modes. The IR intensity and Raman activity spectra are shown in Figure 4.

The solvation of the studied molecule produces greater shifts between the computed values in gas phase and aqueous solution of IR intensities and Raman activities. The maximum IR intensities are 717.354 and 1468.833 Km/mol and are observed in gas phase and aqueous solution at 1762.630 and 1707.784 cm^{-1} , respectively. Similarly, the maximum Raman activities are 202.427 and 368.806 A^4/AMU and are observed in gas phase and aqueous solution at 3000.562 and 3031.451 cm^{-1} , respectively. Identical vibrational modes contribute to the maximum IR intensities and Raman activities in gas phase and aqueous solution but with different intensities. The stretching vibrational mode of the bond C10=O and the bending vibrational mode of angles formed with the N2–H bond in the plane of the pyrimidine ring constitute two contributions to maximum IR intensities of the studied molecule in gas phase and aqueous solution. The symmetric stretching vibrational modes of the –CH₂ group at position C12 contribute to maximum Raman activities of the studied

TABLE 2: Vibrational frequency (cm^{-1}), IR intensity (Km/mol), Raman activity ($\text{Å}^4/\text{AMU}$), and assignments of the studied molecule at B3LYP/6-31+G(d) level in gas phase and aqueous solution.

Frequency	Gas phase		Aqueous solution		Raman activity	ASSIGNMENTS ^{a,b}
	IR intensity	Raman activity	Frequency	IR Intensity		
3693.369	69.061	44.508	3705.977	87.657	98.192	$\nu(\text{O6-H})$
3586.430	75.248	74.241	3577.938	115.905	149.567	$\nu(\text{N2-H})$
3238.231	2.895	77.440	3251.219	6.661	182.559	$\nu(\text{C7-H})$
3141.099	6.603	42.173	3160.495	8.380	106.641	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2, \text{C11} \text{ and } \text{C12})$
3084.940	33.197	113.127	3111.124	43.204	166.701	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2, \text{C11}) + \nu_{\text{as}}(\text{CH}_2, \text{C12})$
3081.124	23.687	97.655	3104.464	21.819	312.681	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2, \text{C11}) + \nu_{\text{as}}(\text{CH}_2, \text{C12})$
3000.562	74.151	202.427	3031.451	86.618	368.806	$\nu(\text{C} = \text{O}, \text{C9} \text{ and } \text{C10}) + \delta(\text{N2-H})$
1789.169	538.145	99.162	1740.087	421.750	127.385	$\nu(\text{C10} = \text{O}) + \delta(\text{N2-H})$
1762.630	717.354	5.220	1707.784	1468.833	235.994	$\nu(\text{C7} = \text{C8}) + \delta(\text{C7-H})$
1711.453	101.079	51.197	1699.171	818.283	54.809	$\delta(\text{CH}_2, \text{C12}, \text{scissoring})$
1529.037	1.166	9.056	1519.870	1.880	16.642	$\delta(\text{CH}_2, \text{C11}, \text{scissoring})$
1500.104	20.636	13.178	1496.912	43.736	27.878	$\delta(\text{CH}_2, \text{C11}, \text{scissoring})$
1482.282	55.577	3.273	1489.073	93.803	13.530	$\nu(\text{ring}, \text{C-C} \text{ and } \text{C-N} \text{ stretching}) + \gamma(\text{CH}_2, \text{C11}, \text{twisting})$
1448.190	45.498	9.248	1443.952	60.681	26.451	$\delta(\text{N2-H}, \text{C7-H}) + \gamma(\text{CH}_2, \text{C12}, \text{overtone})$
1427.302	23.576	7.779	1427.587	3.0543	20.827	$\delta(\text{N2-H}, \text{C7-H}) + \gamma(\text{CH}_2, \text{C12}, \text{overtone})$
1421.510	3.616	1.511	1423.682	23.509	6.940	$\gamma(\text{C-H}, \text{C11} \text{ and } \text{C12}) + \delta(\text{O6-H})$
1390.505	118.205	7.611	1387.181	119.856	11.122	$\delta(\text{O6-H}, \text{C7-H}) + \gamma(\text{CH}_2, \text{C11}, \text{twisting})$
1380.598	38.196	40.217	1380.309	114.269	131.649	$\delta(\text{O6-H}, \text{C7-H}, \text{N2-H}) + \gamma(\text{C-H}, \text{C11} \text{ and } \text{C12})$
1347.554	83.164	7.909	1349.457	129.749	13.904	$\gamma(\text{CH}_2, \text{C12}, \text{twisting}) + \gamma(\text{C-H}, \text{C11}) + \delta(\text{C7-H})$
1281.458	44.323	17.485	1284.076	103.003	28.210	$\gamma(\text{C8-F}, \text{N2-C10}) + \delta(\text{C7-H}) + \gamma(\text{CH}_2, \text{C12}, \text{twisting})$
1256.870	106.831	7.770	1240.649	71.580	45.139	$\gamma(\text{CH}_2, \text{C11} \text{ and } \text{C12}) + \delta(\text{O6-H})$
1225.483	75.439	2.778	1231.243	282.155	6.081	$\delta(\text{O6-H}, \text{C7-H}, \text{N2-H}) + \gamma(\text{C-H}, \text{C11}) + \delta(\text{C7-H})$
1171.275	171.265	6.885	1178.572	74.246	37.119	$\nu(\text{ring}, \text{C-N} \text{ stretching}) + \delta(\text{O6-H}, \text{C7-H}, \text{N2-H}) + \gamma(\text{C-H}, \text{C11} \text{ and } \text{C12})$
1152.566	18.908	10.654	1144.897	77.474	17.510	$\nu(\text{C11-N}) + \delta(\text{O6-H}, \text{C7-H}) + \gamma(\text{C-H}, \text{C11})$
1114.000	40.616	3.788	1092.868	41.455	9.179	$\nu(\text{C12-O}) + \delta(\text{C7-H})$
1078.303	39.558	0.562	1065.832	121.038	1.764	$\delta(\text{O6-H}) + \rho(\text{CH}_2, \text{C11} \text{ and } \text{C12})$
950.975	14.994	4.003	957.424	26.819	6.760	$\nu(\text{C11-C12}) + \delta(\text{N2-H}, \text{C7-H})$
901.949	24.808	3.319	926.124	33.394	8.721	$\gamma(\text{C7-H})$
888.823	16.915	2.971	888.838	38.112	6.208	$\delta(\text{N2-H}, \text{C7-H}) + \rho(\text{CH}_2, \text{C11} \text{ and } \text{C12}) + \nu(\text{C11-C12})$
856.699	12.157	6.746	856.464	28.472	12.028	$\delta(\text{N2-H}) + \rho(\text{CH}_2, \text{C11}) + \nu(\text{C11-C12})$
777.597	11.367	16.247	782.228	10.639	48.556	$\delta(\text{ring}, \text{CNC}, \text{NCN} \text{ bending})$
751.894	0.787	0.694	752.374	0.591	2.834	$\gamma(\text{ring}, \text{O4N1N2C10}, \text{O5N2C8C9} \text{ out of plane deformation})$
741.280	68.559	0.783	737.753	95.416	1.452	$\rho(\text{CH}_2, \text{C12}) + \nu(\text{N1-C11}) + \delta(\text{ring}, \text{N2C10N1} \text{ bending})$
689.145	18.744	4.013	689.745	33.709	6.088	$\rho(\text{CH}_2, \text{C11}) + \delta(\text{ring}, \text{O5C9N2}, \text{O4C10N2}, \text{F3C8C7} \text{ bending})$
673.146	41.930	1.197	668.088	2.271	6.203	$\gamma(\text{N2-H}, \text{wagging})$
667.305	1.219	2.541	654.352	93.406	1.226	$\delta(\text{NCC}, \text{N1C11C12} \text{ bending}) + \rho(\text{CH}_2, \text{C12})$
563.675	9.497	2.281	563.724	11.316	5.625	$\delta(\text{ring}, \text{N2C10N1}, \text{O4C10N2} \text{ bending})$
501.458	1.490	9.674	503.295	3.892	19.791	$\delta(\text{CCO}, \text{C11C12O6} \text{ bending}) + \delta(\text{ring}, \text{C8C7N1}, \text{O4C10N2} \text{ bending})$
436.878	83.784	2.489	435.560	35.623	7.042	$\nu(\text{O6-H}, \text{wagging}) + \delta(\text{ring}, \text{N2C10N1}, \text{C11N1C7} \text{ bending})$
408.328	127.290	1.384	409.922	9.849	1.315	$\gamma(\text{O6-H}, \text{wagging}) + \gamma(\text{ring}, \text{C8C7N1C10} \text{ out of plane deformation})$

a: limited to the description of strong vibrational modes of the studied molecule and the reported vibrational modes are those of the studied molecule in gas phase although many descriptions are identical in the two media (in gas and water).

b: ν , ν_{s} , and ν_{as} : stretching (simple, symmetric, and asymmetric); δ : in plane bending (simple, scissoring); γ : out of plane bending (twisting, overtone, wagging, deformation); ρ : rocking.

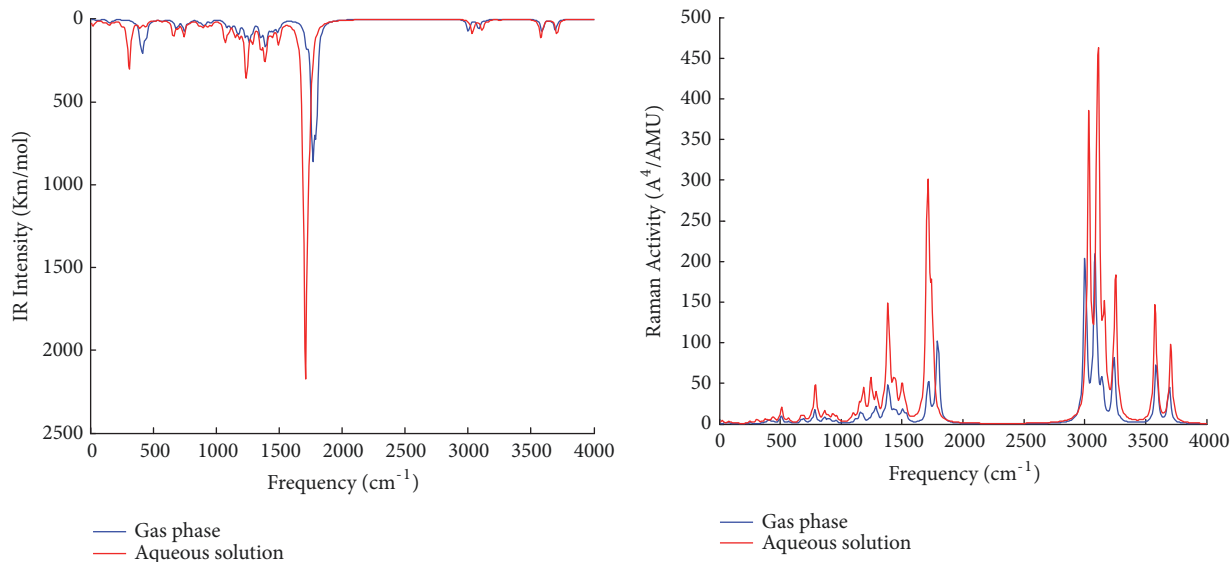


FIGURE 4: Vibrational IR and Raman spectra of the studied molecule in gas phase and aqueous solution obtained by DFT simulation.

molecule in gas phase and aqueous solution. The first three maximum unscaled vibrational frequencies are found at 3693.369, 3586.430, and 3238.231 cm^{-1} in gas phase and 3705.977, 3577.938, and 3251.219 cm^{-1} in aqueous solution and correspond to the O–H stretching vibration, N2–H stretching vibration, and C7–H stretching vibration, respectively. The scaling factor 0.95 is appropriated to compute vibrational frequencies at B3LYP/6–31+G level [43]. The maximum vibrational frequencies found with the scaling factor 0.95 are 3508.701, 3407.109, and 3076.319 cm^{-1} in gas phase and 3520.678, 3399.041, and 3088.658 cm^{-1} in aqueous solution, respectively. The maximum vibrational modes of the studied molecule have been observed experimentally at 3520, 3410, and 2994 cm^{-1} [4]. The O–H stretching vibration usually occurs in the region 3300–3600 cm^{-1} [44]. The vibrational stretching modes N2–H and C7–H have been experimentally observed in the molecule 5-FU at 2992 and 2815 cm^{-1} [4] and theoretically observed without scaling factor with the 3P86/6–31G(d,p) level at 3640 and 3258 cm^{-1} [2], respectively. In the uracil molecule, the N2–H and C7–H vibrational modes have been experimentally observed at 3160 and 3090 cm^{-1} [1] and theoretically observed without scaling factor with the B3LYP/6–31++G(d,p) basis at 3597 and 3244 cm^{-1} [1], respectively. Thereby, with the scaling factor 0.95, the computed vibrational frequencies at B3LYP/6–31+G(d) are in good agreement with the experimental IR frequencies values [4].

3.4. Nonlinear and Electronic Properties, Gibbs Free Energy of Solvation, and Quantum Molecular Descriptors of the Studied Molecule. The nonlinear optical (NLO) properties of organic molecules are extensively investigated with density functionals [45]. The values of the computed NLO properties are gathered in Table 3. The following relations have been used to convert the mean polarizability (α_m) and the static first-order

TABLE 3: Calculated dipole moment μ_{tot} (D), mean polarizability α_m (\AA^3), mean first-order hyperpolarizability β_m ($\times 10^{-30} \text{cm}^5/\text{esu}$), and HOMO-LUMO energy gap E_g (eV) of the studied molecule in gas phase and aqueous solution at STP ($T=298.15 \text{K}$).

Properties	Gas phase	Aqueous solution
	B3LYP/6–31+G(d)	CPCM B3LYP/6–31+G(d)
μ_{tot}	5.117	7.292
α_m	14.298	18.725
β_m	1.487	1.576
E_g	5.167	5.165

hyperpolarizability (β_m) in electrostatic units (esu): 1 a.u. of $\alpha = 0.148 \times 10^{-24}$ esu and 1 a.u. of $\beta = 8.639 \times 10^{-33}$ esu. In aqueous solution, the values of μ_{tot} , α_m , and β_m increase. When the studied molecule is solvated, the reaction field of water modifies the nonlinear responses. The calculated dipole moment is 5.117 D in gas phase. The computed μ_{tot} value of the urea molecule is 4.590 D with the B3LYP/6–31+G(d) method. Gester et al. [46] have reported a μ_{tot} value of 3.93 D in gas phase and 5.91 D in aqueous solution for the 5-FU molecule. The polarizability tensor (α_{ij}) is dominated by the diagonal components and the highest value is obtained for the component α_{xx} . In this direction, the found value is 19.249 \AA^3 in gas phase and 25.071 \AA^3 in aqueous solution. The α_m value of the studied molecule is greater than that of urea ($\alpha_{urea} = 4.181 \text{\AA}^3$ at B3LYP/6–31+G(d) level). Basis sets have effects on the hyperpolarizability. Fernando et al. [47] have shown that the inclusion of diffuse functions into basis sets is crucial to obtain accurate results of the hyperpolarizability. Therefore, diffuse basis sets give acceptable values of the hyperpolarizability. The urea molecule is a well-known NLO material and is widely used to predict good NLO material

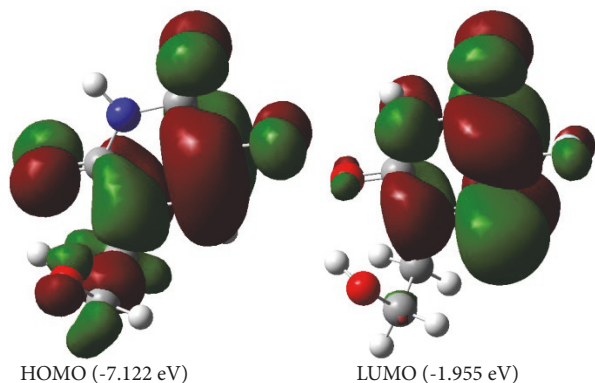


FIGURE 5: HOMO and LUMO molecular orbitals of the studied molecule in gas phase.

on the basis of the static first-order hyperpolarizability. The β_m value of urea computed at the B3LYP/6-31+G(d) level is $0.526 \times 10^{-30} \text{cm}^5/\text{esu}$. This value is slightly lower than the value reported in the literature at B3LYP/6-31+G(d,p) level ($\beta_m = 0.770 \times 10^{-30} \text{cm}^5/\text{esu}$) [48]. The β_m value of the studied molecule is $1.487 \times 10^{-30} \text{cm}^5/\text{esu}$, which is theoretically 2.82 times greater than that of urea at B3LYP/6-31+G(d) level. These results show that the studied molecule is a good candidate as second-order NLO material.

The analysis of electronic properties of organic molecules is usually related to frontier orbitals [17]. The HOMO and LUMO orbitals and the density of states (DOS) plot of the studied molecule are shown in Figures 5 and 6. The LUMO orbital is mainly localized on the pyrimidine ring, while the HOMO orbital is localized on the whole molecule. The HOMO and LUMO values are -7.122 eV and -1.955 eV in gas phase and -6.947 eV and -1.782 eV in aqueous solution. The solvation modifies slightly the band structure of the studied molecule. The results of the energy gap (E_g) gathered in Table 3 show that the solvation decreases slightly the E_g value when the studied molecule is moved from the gas phase to aqueous solution. The large E_g values found refer to high excitation energies for many excited states and suggest a good stability for the studied therapeutic molecule.

Pienko et al. [49] have reported in the literature that the solubility is a crucial parameter for bioavailability prediction of therapeutic molecule. The Gibbs free energy of solvation (ΔG_{sol}) is a physicochemical parameter related to the solubility, which can be derived from quantum mechanical calculations. From thermodynamic consideration, negative values of ΔG_{sol} mean that the process of solvation is spontaneous. The more negative the ΔG_{sol} value, the higher the degree of solubility. The computed ΔG_{sol} value of the studied molecule is -18.524 Kcal/mol . Therefore, the dissolution in water of the studied molecule is spontaneous. The computed ΔG_{sol} value of the 5-FU molecule is -15.950 Kcal/mol with the CPCM/B3LYP/6-31+G(d) method. This shows that the studied molecule is more soluble than the 5-FU molecule. The increase in the degree of solubility in water of the studied molecule in comparison to 5-FU molecule is probably induced by the presence of the 1-(2-hydroxyethyl) fragment.

TABLE 4: Quantum molecular descriptors of the studied molecule in gas phase and aqueous solution.

Quantum molecular Descriptors	Gas phase	Aqueous solution
	B3LYP/6-31+G(d)	CPCM B3LYP/6-31+G(d)
EA (eV)	1.955	1.782
IP (eV)	7.122	6.947
χ (eV)	4.539	4.365
μ (eV)	-4.539	-4.365
η (eV)	2.584	2.583
S (eV^{-1})	0.387	0.387
ω (eV)	3.986	3.688

Recently, Zafar et al. [50] have estimated the range of Gibbs free energy of solvation in drug design; they have reported that the ΔG_{sol} value of quality drug candidates should be less than -12 Kcal/mol . the ΔG_{sol} value of the studied molecule is much less than -12 Kcal/mol . Therefore, the studied molecule is a promising quality drug candidate.

Table 4 shows the calculated quantum molecular descriptors of the studied molecule in gas phase and aqueous solution. When the studied molecule is moved from the gas phase to aqueous solution, the values of EA, IP, χ , μ , η , and ω decrease.

The computed values of the electron affinity (EA) and the ionization potential (IP) of the 5-FU molecule are 1.955 and 7.276 eV with the B3LYP/6-31+G(d) method, respectively. The IP value of the studied molecule decreases in comparison to that of the 5-FU molecule. However, the EA value does not change because the LUMO orbital, which is directly related to the electron affinity, is localized on the pyrimidine ring. Furthermore, the values of χ and μ of the 5-FU molecule are 4.615 and -4.615 eV , respectively. These results show that the reactivity of the studied molecule is improved because its IP value decreases, while its μ value increases in comparison to those of the 5-FU molecule. The harness of a molecule refers to its resistance toward deformation in presence of an electric field. Usually, a soft molecule has a small energy gap, while a hard molecule has a large energy gap. The studied molecule is hard because its harness is greater than its softness. This result is in agreement with the large energy gap found. The computed values of η and S of the 5-FU molecule are 2.660 eV and 0.375 eV^{-1} with the B3LYP/6-31+G(d) method, respectively. The comparison of the harness and softness of the studied molecule with those of the 5-FU molecule indicates that the studied molecule is more soft and less hard than the 5-FU molecule. Schwöbel et al. [51] have reported a review of experimental and theoretical methods of measurement and estimation of electrophilic reactivity. It appears that the electrophilicity index is a good descriptor to measure the electrophilic reactivity of chemical compounds. Parthasarathi et al. [52] have reported in the literature a study on the biological activity prediction with the electrophilicity index. Their results show that the biological activity of chemical compounds may be effectively described with the electrophilicity index. Furthermore, Roy et al. [53]

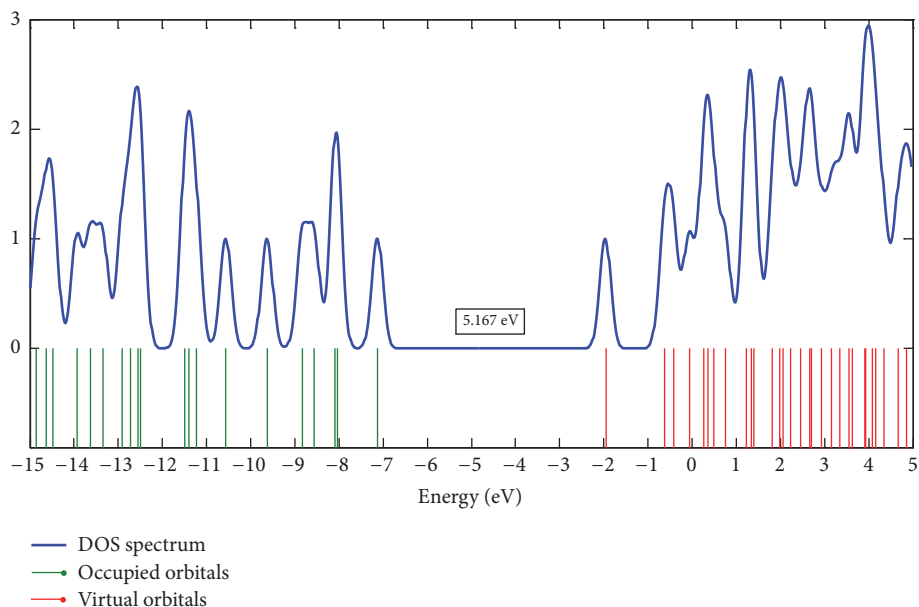


FIGURE 6: Density of states (DOS) of the studied molecule in gas phase.

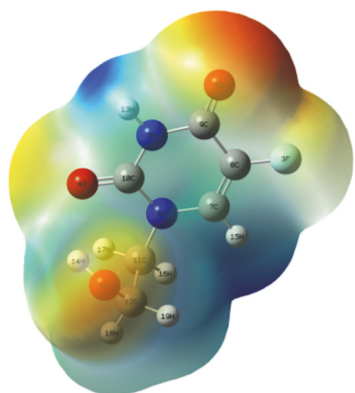


FIGURE 7: The total electron density mapped with electrostatic potential of the studied molecule.

have reported research work on the toxicity prediction with the electrophilicity. They showed that the electrophilicity is a promising descriptor for toxicological prediction considering the case of aliphatic compounds. The ω value of the studied molecule varies very slightly in comparison to 5-FU molecule ($\omega = 4.003$ eV with the B3LYP/6-31+G(d) method). This molecule is hard electrophile.

The sites for nucleophilic and electrophilic reactions have been determined with the molecular electrostatic potential (MEP). Figure 7 shows the total electron density surface mapped with electrostatic potential of the studied molecule. Potential increases in the order red < orange < yellow < green < blue. Atoms localized in the red regions are negative potential sites and participate in electrophilic reactions, while atoms localized in the blue regions are positive potential sites and participate in nucleophilic reactions. The $V(r)$ values near the atoms O5, O6, O4, and F of the studied molecule are

-0.052 , -0.041 , -0.033 , and -0.022 au, respectively. These sites are the most negative potential sites and are involved in electrophilic reactions. The most positive potential sites are localized near the C7-H and N2-H bonds. The $V(r)$ values near the C7-H and N2-H bonds are 0.055 and 0.052 au, respectively. These sites are involved in nucleophilic reactions. These results provide information of sites where the studied molecule can have intermolecular interactions with other compounds (as a nanotube during the confinement process and water during the solvation process) and covalent bonding with toxic proteins in the inhibition process of their activities.

4. Conclusions

Density functional theory calculations have been performed on the molecule 1-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracil in gas phase and aqueous solution, and the ONIOM method has been performed to investigate the possibility of its confinement inside capped carbon nanotubes SWCNT(12,0), SWCNT(14,0), and SWCNT(16,0). The results found for structural parameters of the studied molecule are in good agreement with the X-ray crystallographic data. The solvation and the confinement inside nanotubes of the studied molecule change slightly its molecular geometrical parameters. Correlation equations have been obtained to predict the standard thermodynamics properties H_m^0 , G_m^0 , and S_m^0 of the studied molecule at any temperatures. The analysis of the thermodynamic properties ΔH_T , ΔS_T , and ΔG_T and the stability constant $\log K$ leads to the prediction that the confinement of the studied molecule inside these nanotubes is possible and the formation of optimized hybrid nanostructures is thermodynamically favorable. Vibrational analysis has been performed to better characterize the optimized

molecule in gas phase and aqueous solution. The solvation of the studied molecule produces greater shifts between the computed values in gas phase and aqueous solution of IR intensities and Raman activities. The predicted nonlinear properties of the studied molecule are much greater than those of urea. The studied molecule is a good candidate as second-order NLO material. The large E_g values found suggest a good stability for the studied molecule. The calculated ΔG_{sol} values suggest that the studied molecule is more soluble than the 5-FU molecule. Frontier molecular orbital (FMO) energies have been employed to study the quantum molecular descriptors according to Koopmans theorem. The solvation decreases the values of EA, IP, χ , μ , η , and ω . The results of EA and IP show that the studied molecule has the same tendency to accept electrons as the 5-FU molecule from a donor and its reactivity is higher than that of the 5-FU molecule. The μ value of this fluorouracil derivative confirms that its reactivity is improved in comparison to that of the 5-FU molecule. The studied molecule is more soft and less hard than the 5-FU molecule. The ω value of the studied molecule changes very slightly in comparison to that of the 5-FU molecule. We hope that these results will be helpful for other researches on new organic materials, drugs, and hybrid nanostructures.

Data Availability

The data used to support the findings of this study are included within the article.

Conflicts of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest as concerns this article.

Acknowledgments

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, Dr. Geh Wilson Ejuh, and to the Materials Science Laboratory of the University of Yaoundé I for enabling us to use their computing facilities.

Supplementary Materials

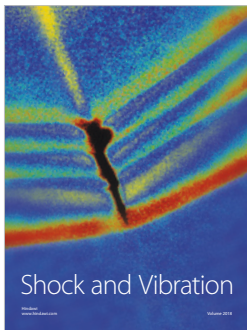
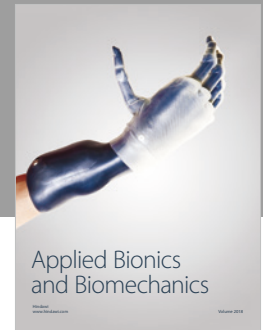
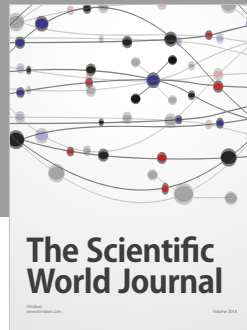
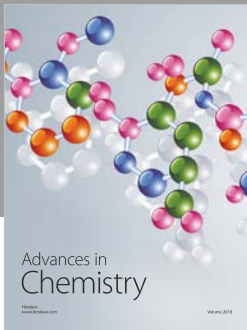
The standard enthalpy, Gibbs free energy, and entropy of the studied fluorouracil derivative at temperatures in the range of 50–950 K are listed in Supplementary Material 1. The enthalpy change, the change of Gibbs free energy, the entropy change, and stability constant for the confinement reaction of the optimized hybrid nanostructures at temperatures in the range of 100–900 K are listed in Supplementary Material 2 associated with this manuscript. (*Supplementary Materials*)

References

- [1] J. Singh, "FT-IR and Raman spectra, ab initio and density functional computations of the vibrational spectra, molecular geometries and atomic charges of uracil and 5-methyluracil (thymine)," *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 137, pp. 625–640, 2015.
- [2] V. K. Rastogi, V. Jain, R. A. Yadav, C. Singh, and M. A. Palafox, "Fourier transform Raman spectrum and ab initio and density functional computations of the vibrational spectrum, molecular geometry, atomic charges and some molecular properties of the anticarcinogenic drug 5-fluorouracil," *Journal of Raman Spectroscopy*, vol. 31, no. 7, pp. 595–603.
- [3] J. L. Arias, "Novel strategies to improve the anticancer action of 5-fluorouracil by using drug delivery systems," *Molecules*, vol. 13, no. 10, pp. 2340–2369, 2008.
- [4] X. Xu, G. Yao, Y. Li et al., "5-Fluorouracil derivatives from the sponge *Phakellia fusca*," *Journal of Natural Products*, vol. 66, no. 2, pp. 285–288, 2003.
- [5] R. Bagheri, M. Babazadeh, E. Vessally, M. Es'haghi, and A. Bekhradnia, "Si-doped phagraphene as a drug carrier for adrucil anti-cancer drug: DFT studies," *Inorganic Chemistry Communications*, vol. 90, pp. 8–14, 2018.
- [6] S. A. Siadati, K. Kula, and E. Babanezhad, "The possibility of a two-step oxidation of the surface of C20 fullerene by a single molecule of nitric (V) acid, initiate by a rare [2+3] cycloaddition," *Chemical Review and Letters*, vol. 2, pp. 2–6, 2019.
- [7] R. Rostamoghli, M. Vakili, A. Banaei, E. Pourbashir, and K. Jalalierad, "Applying the B12N12 nanoparticle as the CO, CO2, H2O and NH3 sensor," *Chemical Review and Letters*, vol. 1, pp. 31–36, 2018.
- [8] E. Babanezhad and A. Beheshti, "The possibility of selective sensing of the straight-chain alcohols (including methanol to n-pentanol) by using the C20 fullerene and C18NB nano cage," *Chemical Review and Letters*, vol. 1, pp. 82–88, 2018.
- [9] S. A. Siadati and S. Rezazadeh, "Switching behavior of an actuator containing germanium, silicon-decorated and normal C20 fullerene," *Chemical Review and Letters*, vol. 1, pp. 77–81, 2018.
- [10] J. M. Rabanel, V. Aoun, I. Elkin, M. Mokhtar, and P. Hildgen, "Drug-loaded nanocarriers: passive targeting and crossing of biological barriers," *Current Medicinal Chemistry*, vol. 19, no. 19, pp. 3070–3102, 2012.
- [11] K. Zare and N. Shadmani, "Comparison of drug delivery systems: nanotube and p- sulphonatocalix[4]arene, by density functional theory," *Journal of Nanostructure in Chemistry*, vol. 3, pp. 72–77, 2013.
- [12] A. R. Harutyunyan, B. K. Pradhan, G. U. Sumanasekera, E. Y. Korobko, and A. A. Kuznetsov, "Carbon nanotubes for medical applications," *European Cells and Materials*, vol. 3, pp. 84–87, 2002.
- [13] S. Costa, E. Borowiak-Palen, A. Bachmatiuk, M. H. Rummeli, T. Gemming, and R. J. Kaleńczuk, "Filling of carbon nanotubes for bio-applications," *Physica Status Solidi (b) – Basic Solid State Physics*, vol. 244, no. 11, pp. 4315–4318, 2007.
- [14] M. Robinson, I. Suarez-Martinez, and N. A. Marks, "Generalized method for constructing the atomic coordinates of nanotube caps," *Physical Review B: Condensed Matter and Materials Physics*, vol. 87, no. 15, pp. 1–8, 2013.
- [15] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, 2017.

- [16] F. Sen, M. Dincer, A. Cukurovali, and I. Yilmaz, "N-[4-(3-methyl-3-mesityl-cyclobutyl)-thiazol-2-yl]-succinamic acid: X-ray structure, spectroscopic characterization and quantum chemical computational studies," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1046, pp. 1–8, 2013.
- [17] G. W. Ejuh, N. Samuel, T. N. Fridolin, and N. J. Marie, "Computational determination of the electronic and nonlinear optical properties of the molecules 2-(4-aminophenyl) quinoline, 4-(4 aminophenyl) quinoline, anthracene, anthraquinone and phenanthrene," *Materials Letters*, vol. 178, pp. 221–226, 2016.
- [18] Y. J. Dappe, "Encapsulation of organic molecules in carbon nanotubes: role of the van der waals interactions," *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol. 47, no. 8, pp. 1–16, 2014.
- [19] T. Vreven, K. S. Byun, I. Komáromi et al., "Combining quantum mechanics methods with molecular mechanics methods in ONIOM," *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 2, no. 3, pp. 815–826, 2006.
- [20] L. W. Chung, W. M. Sameera, R. Ramozzi et al., "The ONIOM method and its applications," *Chemical Reviews*, vol. 115, no. 12, pp. 5678–5796, 2015.
- [21] G. García, I. Ciofini, M. Fernández-Gómez, and C. Adamo, "Confinement effects on UV–visible absorption spectra: β -carotene inside carbon nanotube as a test case," *The Journal of Physical Chemistry Letters*, vol. 4, no. 8, pp. 1239–1243, 2013.
- [22] A. Ahmadi, M. Kamfiroozi, J. Beheshtian, and N. L. Hadipour, "The effect of surface curvature of aluminum nitride nanotubes on the adsorption of NH_3 ," *Structural Chemistry*, vol. 22, no. 6, pp. 1261–1265, 2011.
- [23] J. Prasek, J. Drbohlavova, J. Chomoucka et al., "Methods for carbon nanotubes synthesis—review," *Journal of Materials Chemistry*, vol. 21, no. 40, pp. 15872–15884, 2011.
- [24] B. C. Satishkumar, A. Govindaraj, J. Mofokeng, G. N. Subbanna, and C. N. Rao, "Novel experiments with carbon nanotubes: opening, filling, closing and functionalizing nanotubes," *Journal of Physics B: Atomic, Molecular and Optical Physics*, vol. 29, no. 21, pp. 4925–4934, 1996.
- [25] P. M. Ajayan, T. W. Ebbesen, T. Ichihashi, S. Iijima, K. Tanigaki, and H. Hiura, "Opening carbon nanotubes with oxygen and implications for filling," *Nature*, vol. 362, no. 6420, pp. 522–525, 1993.
- [26] M. Yudasaka, K. Ajima, K. Suenaga, T. Ichihashi, A. Hashimoto, and S. Iijima, "Nano-extraction and nano-condensation for C_{60} incorporation into single-wall carbon nanotubes in liquid phases," *Chemical Physics Letters*, vol. 380, no. 1-2, pp. 42–46, 2003.
- [27] Y. Ren and G. Pastorin, "Incorporation of hexamethylmelamine inside capped carbon nanotubes," *Advanced Materials*, vol. 20, no. 11, pp. 2031–2036, 2008.
- [28] L. Wu, C. Man, H. Wang et al., "PEGylated multi-walled carbon nanotubes for encapsulation and sustained release of oxaliplatin," *Pharmaceutical Research*, vol. 30, no. 2, pp. 412–423, 2013.
- [29] T. A. Hilder and J. M. Hill, "Encapsulation of the anticancer drug cisplatin into nanotubes," in *Proceedings of the International Conference on Nanoscience and Nanotechnology, ICONN '08*, pp. 109–112, Australia, 2008.
- [30] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel et al., *Gaussian 09, Revision A.02*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, USA, 2009.
- [31] R. Dennington, T. Keith, and J. Millam, *GaussView, Version 5*, Semichem Inc., Shawnee Mission, Kan, USA, 2009.
- [32] A. V. Marenich, C. J. Cramer, and 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*, vol. 113, no. 18, pp. 6378–6396, 2009.
- [33] L. X. Wang, C. H. Yi, H. T. Zou, J. Xu, and W. L. Xu, "cis-trans isomerization of azobenzene confined inside an armchair (8, 8) single-walled carbon nanotube," *Acta Physico-Chimica Sinica*, vol. 26, pp. 149–154, 2010.
- [34] L. Wang, C. Yi, H. Zou, J. Xu, and W. Xu, "On the isomerization and dissociation of nitramide encapsulated inside an armchair (5,5) single-walled carbon nanotube," *Materials Chemistry and Physics*, vol. 127, no. 1-2, pp. 232–238, 2011.
- [35] S. F. Boys and F. Bernardi, "The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors," *Molecular Physics*, vol. 19, no. 4, pp. 553–566, 1970.
- [36] R. A. Yossa Kamsi, G. W. Ejuh, F. Tchoffo, P. Mkounga, and J. B. Ndjaka, "Electronic structure, spectroscopic (IR, Raman, UV-Vis, NMR), optoelectronic, and NLO properties investigations of rubescine E($\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_7$) molecule in gas phase and chloroform solution using Ab initio and DFT methods," *Advances in Condensed Matter Physics*, vol. 2019, Article ID 4246810, 22 pages, 2019.
- [37] N. M. O'boyle, A. L. Tenderholt, and K. M. Langner, "cclib: a library for package-independent computational chemistry algorithms," *Journal of Computational Chemistry*, vol. 29, no. 5, pp. 839–845, 2008.
- [38] Y. Tadjouteu Assatse, G. Ejuh, F. Tchoffo, and J. 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*, vol. 58, pp. 253–262, 2019.
- [39] P. Politzer and J. S. Murray, "The fundamental nature and role of the electrostatic potential in atoms and molecules," *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 108, pp. 134–142, 2002.
- [40] B. Trzaskowski and L. Adamowicz, "Chloromethane and dichloromethane decompositions inside nanotubes as models of reactions in confined space," *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 124, no. 1-2, pp. 95–103, 2009.
- [41] L. Wang, C. Yi, H. Zou, J. Xu, and W. Xu, "Rearrangement and thermal decomposition of nitromethane confined inside an armchair (5,5) single-walled carbon nanotube," *Chemical Physics*, vol. 367, no. 2-3, pp. 120–126, 2010.
- [42] B. Mennucci and R. Cammi, *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications*, John Wiley & Sons, 2007.
- [43] M. s. Boobalan, D. Tamilvendan, M. Amaladasan, S. Ramalingam, G. Venkatesa Prabhu, and M. Bououdina, "Vibrational spectra and electronic structure of 3-((1H-pyrrol-1-yl) methyl) naphthalen-2-ol—A computational insight on antioxidant active Mannich base," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1081, pp. 159–174, 2015.
- [44] M. Szafran, A. Komasa, and Z. Dega-Szafran, "Spectroscopic and theoretical studies of bis(dimethylphenyl) betaine hydrochloride monohydrate," *Vibrational Spectroscopy*, vol. 79, pp. 16–23, 2015.
- [45] B. Champagne, E. A. Perpète, D. Jacquemin et al., "Assessment of conventional density functional schemes for computing the dipole moment and (hyper) polarizabilities of push–pull π -conjugated systems," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 104, no. 20, pp. 4755–4763, 2000.

- [46] R. M. Gester, C. Bistafa, H. C. Georg, K. Coutinho, and S. Canuto, "Theoretically describing the ^{17}O magnetic shielding constant of biomolecular systems: uracil and 5-fluorouracil in water environment," *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 133, no. 1424, pp. 1–8, 2014.
- [47] F. D. Vila, D. A. Strubbe, Y. Takimoto et al., "Basis set effects on the hyperpolarizability of CHCl_3 : Gaussian-type orbitals, numerical basis sets and real-space grids," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 133, no. 3, pp. 1–23, 2010.
- [48] H. Tanak, "Molecular structure, spectroscopic (FT-IR and UV-Vis) and DFT quantum-chemical studies on 2-[(2, 4-dimethylphenyl) iminomethyl]-6-methylphenol," *Molecular Physics*, vol. 112, no. 11, pp. 1553–1565, 2014.
- [49] T. Pieńko, M. Grudzień, P. P. Taciak, and A. P. Mazurek, "Cytisine basicity, solvation, log P, and log D theoretical determination as tool for bioavailability prediction," *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, vol. 63, pp. 15–21, 2016.
- [50] A. Zafar and J. Reynisson, "Hydration free energy as a molecular descriptor in drug design: a feasibility study," *Molecular Informatics*, vol. 35, no. 5, pp. 207–214, 2016.
- [51] J. A. Schwöbel, Y. K. Koleva, S. J. Enoch et al., "Measurement and estimation of electrophilic reactivity for predictive toxicology," *Chemical Reviews*, vol. 111, no. 4, pp. 2562–2596, 2011.
- [52] R. Parthasarathi, V. Subramanian, D. R. Roy, and P. K. Chattaraj, "Electrophilicity index as a possible descriptor of biological activity," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 12, no. 21, pp. 5533–5543, 2004.
- [53] D. R. Roy, R. Parthasarathi, B. Maiti, V. Subramanian, and P. K. Chattaraj, "Electrophilicity as a possible descriptor for toxicity prediction," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 13, no. 10, pp. 3405–3412, 2005.



Hindawi

Submit your manuscripts at
www.hindawi.com

