

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Hadj Lakhdar - BATNA 1

Faculté des Sciences de la Matière

Département de Chimie



THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du
Diplôme de Doctorat

par: BAIRA KAOUTHER

Thème :

**Étude théorique des molécules organométalliques:
Curcumine-base Ln (III) et Curcumine-base des
métaux de transition**

Spécialité : Physique, Chimie Théorique, Chimie Informatique

Soutenu le 13 / 09 / 2022

Devant le jury :

Président :	DIBI AMAR	Prof	BATNA-1
Rapporteur :	OUDAI NADIA	Prof	BATNA-1
Examineurs :	MESSAOUDI Abdelatif	Prof	BATNA-1
	MEROUANI Hafidfa	MCA	BATNA-2
	DEMS Mohamed Abd Esselem	MRA	CRBt CONSTANTINE
	LATELLI Nadjia	Prof	M'sila

Remerciement

Louange à ALLAH, le miséricordieux, sans Lui rien de tout cela n'aurait pu être. Je remercie en premier lieu Allah le tout puissant pour toute la volonté et le courage qu'il m'a donné pour l'achèvement de ce travail durant toutes ces longues années.

Le présent travail a été réalisé dans le Laboratoire de chimie des matériaux et des vivants: Activité Réactivité (LMVAR) de la Faculté de Chimie, Batna 1, sous la Direction de Mr le Professeur MESSAOUDI ABDELATIF.

Je tiens à exprimer ma très grande gratitude à mon promoteur Madame OUDDAI NADIA, Professeur à l'Université Batna 1, non seulement d'avoir accepté l'encadrement de ce travail, mais surtout pour son aide, ses orientations judicieuse, sa disponibilité et ses encouragements tout au long de la réalisation du présent travail. Et pour ces précieux conseils et pour les discussions motivantes que nous avons eues et qui, je l'espère, se poursuivront dans nos recherches à venir.

Mes vifs remerciements vont également à Monsieur DIBI AMAR Professeur à l'Université de Batna 1, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury de soutenance de cette thèse.

Mes remerciements vont également aux membres du jury pour avoir accepté la lourde tâche de lire l'intégralité de ce manuscrit et d'examiner ces travaux de recherches: Mr Mohamed Abdeslam Dems, Mademoiselle Latelli Nadjia et Madame Merouani Hafida. Je leurs suis particulièrement reconnaissante de m'avoir accompagnée dans cette dernière étape du travail.

J'adresse mes sincères remerciements et ma gratitude à monsieur BENGARBA YACINE pour son soutien de réalisation la publication de notre travail.

J'exprime également une grande reconnaissance à toute l'équipe de notre laboratoire de chimie des matériaux et des vivants: Activité Réactivité (LMVAR) Batna 1, L. Meriem, M. Fatima, H. Salima, Z. Salima, B. Saad; je tiens à souligner leurs grandes qualités humaines qui ont fait de ces années de thèse des années de la fraternité et de coopération. Egalement un merci particulier pour mes amis Hind, Souad, Hanane, Meriem, pour leurs aides et leurs bonnes humeurs. 'les amis sont fait pour ça non !!!!!'.

De façon plus personnelle, je remercie très chaleureusement mon mari Kemchi Miloud qui m'a soutenue et m'a motivée de manière inconditionnelle pendant cette longue course de travail, et ma vie... mon cœur ... mes fils Mohamed Iyad et Ahmed Jad.

Que dire à ma mère? Vous étiez toujours là pour m'écouter, me soutenir, me reconforter et m'encourager dans les moments de doute... Je voudrais remercier chaleureusement mes sœurs et mon frère: N. Houda, Assia, Aicha, Sif El Islam, et mon oncle Faycel, pour votre soutien et votre présence à mes côtés, je vous aime beaucoup.



B. Kaouther

Dédicace

A ma mère, La fleure de ma vie

A mon mari et mes fils

A mon frère et mes sœurs,

A mon oncle Faycel,

Je dédie ce modeste travail.

Maman, chaque mot que tu m'as enseigné répète mille fois ton nom.

José Luis Peixoto

SOMMAIRE

LISTE DES ABRIVIATIONS	I
LISTE DES TABLEAUX	IV
LISTE DES FIGURES	VII
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1

Chapitre I : Curcumine est ses propriétés anti-oxydantes

I-1 Introduction.....	7
-----------------------	---

Partie théorique

I-2 Le genre Curcuma.....	9
I-3 Introduction de la Curcumine.....	9
I-4 Synthèse de la curcumine.....	10
I-5 La réactivité de la curcumine.....	11
I-6 La solubilité de la Curcumine.....	12
I-7 La stabilité de la curcumine	12
I-8 Les activités biologiques de la curcumine.....	13

Résultat et discussion

I-1 Etude comparative des trois isomères de la forme enol.....	16
I-2 Paramètres chimico-physiques de la curcumine pour les deux formes (cur-énol et cur-anti dicétone).....	17
I-3 Détermination théoriquement de l'activité antioxydante de la curcumine.....	20

I-3-1 Par les trois mécanismes.....	20
I-3-1-1 Détails des calculs théoriques.....	22
I-3-2 Par la méthode ETS-NOCV.....	25
I-3-3 Par les descripteurs théoriques de l'activité antioxydante.....	27
I-4 Orbitales moléculaires.....	28
I-5 Analyse topologique QTAIM.....	29
I-6 Spectres d'absorption UV-visible des composés cur-énol et cur-anti-dicétone.....	30
I-6-1 Longueurs d'onde d'absorption et d'émission de la curcumine forme énol.....	32
I-7 Conclusion.....	35

Chapitre II : Etude théorique des lanthanides a base de la curcumine

II-1 Introduction.....	44
<i><u>Résultat et discussion</u></i>	
II-2 Choix de la méthode de calcul adaptée aux éléments lourds.....	45
II-3 Systèmes étudiés.....	45
II-4 Analyse topologique QTAIM.....	49
II-5 Analyse de charge.....	53
II-6 Analyse énergétique des complexes cur-Ln où (Ln = La et Lu).....	54
II-7 Analyse ETS-NOCV.....	55
II-8 Analyse orbitalaire.....	58
II-9 Complexation de la curcumine.....	58

II-10 Les spectres UV-Visible pour les complexes de la curcumine.....	60
II-10-1 Terminologie utilisée en UV.....	60
II-10 Conclusion.....	70

Chapitre III : Etude des complexes des métaux de transition à la méthode DFT

III-1 Introduction.....	73
<i><u>Résultats et discussion</u></i>	
III-1 Méthode de calcul.....	75
III-2 Systèmes étudiés.....	75
III-3 Analyse orbitalaire.....	82
III-4 Analyse topologique AIM.....	85
III-5 Analyse de charge	90
III-6 Complexation de la curcumine.....	90
III-7 Analyse énergétique des complexes cur-M où (M = Mn, Co, Ni, Cu et Mg).....	92
III-8 Analyse ETS-NOCV.....	94
III-9 Solubilité de la curcumine et de ses complexes.....	97
III-10 Les spectres UV-vis pour les complexes de la curcumine.....	100
III-11 Conclusion.....	111
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	116

Liste des abbreviations

Abs: absorbonce

AIM: Atoms in Molecules

B3LYP: Becke 3-parameter Lee-Yong-Parr

BCP: Bond Critical Point

BDE: Bond Dissociation Energy.

Cur-M: Curcumine-Métal

Cur-Ln: Curcumine-Lanthanide

COSMO-RS: The COnductor-like Screening MOdel for Realistic Solvents.

DMSO: Diméthyl Sulfoxyde

DFT: Density Functional Theory

Em: Emission

EA: Affinity electronic

ETE: Electron Transfer Enthalpy

ETS: *Extended Transition State*

GGA: Generalized Gradient Approximation

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbitals

HAT: Hydrogen Atom Transfer

IP: Ionization Potential

ICT: Intramolecular Charge Transfer

ILCT : transfert de charge intra-ligand

LMCT: Ligand to Metal Charge Transfer

LLCT: Ligand to Ligand Charge Transfer

LCAO: Linear Combination of Atomic Orbitals

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbitals

Ln: Lanthanide.

MLCT: Metal to Ligand Charge Transfer

NOCV: *Natural Orbitals for Chemical Valence*

OM : Orbitale Moléculaire

PA: Proton Affinity

PDE: Proton Dissociation Enthalpy

QTAIM: Quantum Theory of Atoms in Molecules

SAOP: Statistical Average of Orbital Potentials

SET-PT: Single-Electron Transfer – Proton Transfer

SPLET: Sequential Proton Loss Electron Transfer

TDDFT: Time-Dependent Density Functional Theory

TZP: Triple Zeta Polarisée.

THF: Tétrahydrofurane

UV: Ultra-Violet

W91 : Fonctionnelle de corrélation de Perdew et Wang de 1991.

ZORA: Zero-Order Regular Approximation

λ_{\max} : longueur d'onde au maximum d'absorption

ΔE_{int} : Energie interne

ΔE_{pauli} : Energie de Pauli

ΔE_{els} : Energie électrostatique

ΔE_{orb} : Energie orbitalaire

Liste des tableaux

Chapitre I

Résultat et discussion

- Tableau I-1:** Comparaison l'énergie pour les trois structures de la forme énol de la curcumine.....16
- Tableau I-2:** Paramètres géométriques de la curcumine des deux formes (cur-énol et cur-anti diketone) calculés au niveau B3LYP avec la base 6-311G (2d, 2p).....19
- Tableau I-3:** Valeurs de BDE, IP, PDE, PA et ETE (en kcal mol⁻¹) des trois positions actives de la curcumine des deux formes cur-énol et cur-Anti-dicétone.....23
- Tableau I-4:** Valeurs énergétiques nécessaires aux mécanismes: HAT, SET-PT et SPLET en kcal mol⁻¹.....24
- Tableau I-5:** Les valeurs de ETS-NOCV et IP dans (Kcal / mol) des deux formes de curcumine.....27
- Tableau I-6:** Les propriétés topologiques (en unité atomique) aux niveaux des points critiques BCP de la curcumine pour les deux formes.....29
- Tableau I-7 :** Longueurs d'onde d'absorption λ_{\max} et f, des deux formes de la curcumine, en solvants DMSO31
- Tableau I-8 :** Absorption maximale de la curcumine pour les deux formes calculée en DMSO, au niveau B3LYP/6-311G (2d, 2p).....32
- Tableau I-9:** comparaison de l'absorption et l'émission maximale de la curcumine en quelque solution avec32

Chapitre II

Résultat et discussion

- Tableau II-1 :** Paramètres structuraux, longueurs de liaisons, angles plans et angles dièdres calculés pour les trois complexes (Å).....48

Tableau II-2 : Les propriétés topologiques (en unité atomique) aux niveaux des points critiques BCP des complexes Cur-M où M= La, Gd et Lu pour la liaison hydrogène.....	51
Tableau II-3 : Les propriétés topologiques (en unité atomique) aux niveaux des points critiques BCP des complexes Cur-M où M= La, Gd et Lu pour la coordination.....	52
Tableau II-4 : les charges de Hirshfeld des différents composés étudiés.....	53
Tableau II-5 : Décomposition de l'énergie de liaison BDE (eV) obtenue par un calcul PW91, ZORA/TZP sur les composées cur-Ln où (Ln = La et Lu).....	54
Tableau II-6 : Pourcentage de l'interaction globale, électrostatique et orbitale dans la liaison cur-Ln où (Ln = La et Lu).....	55
Tableau II-7 : Energies d'interaction ETS-NOCV (kcal/mol) pour les composés cur-Ln où Ln = La et Lu).....	56
Tableau II-8 : les longueurs de liaison de la curcumine et ces complexes.....	59
Tableau II-9 : longueurs d'onde maximales (nm) et les oscillateurs (f) des complexes de la curcumine en solvant DMSO et à l'état gaz.....	62
Tableau II-10 : contribution et caractère des transitions électroniques lors de l'excitation des composés cur-Ln où (Ln= La, Gd et Lu) en DMSO.....	63
Tableau II-11 : contribution et caractère des transitions électroniques lors de l'excitation des composés cur-Ln où (Ln= La, Gd et Lu) à l'état gaz.....	65

Chapitre III

Résultat et discussion

Tableau III-1 : les énergies en (Kcal/mol) pour les deux conformères des complexes Cur-M (M= Mn et Co).....	76
Tableau III-2 : la comparaison des liaisons calculées pour les complexes Cur-M où (M= Mn, Co, Ni, Cu et Mg) en (Å).....	79

Tableau III-3 : Energies (eV) des orbitales moléculaires pour les différents complexes Cur-M où (M= Mn, Co, Ni, Cu et Mg).....	83
Tableau III-4 : Les propriétés topologiques (unité atomique) aux niveaux des points critiques BCP des complexes Cur-M où M= Mn, Co, Ni, Cu et Mg pour la coordination	86
Tableau III-5: Les propriétés topologiques (unités atomiques) aux niveaux des points critiques BCP des complexes Cur-M ou M = Mn, Co, Ni, Cu et Mg, pour la liaison hydrogène	87
Tableau III-6: les charges de Hirshfeld des différents composés étudiés.....	90
Tableau III-7: les longueurs de liaison de la curcumine et ces complexes.....	91
Tableau III-8: Décomposition de l'énergie de liaison BDE (eV) obtenue par un calcul PW91, ZORA/TZP sur les composées Cur-M où (M= Mn, Co, Ni, Cu et Mg).....	93
Tableau III-9: Pourcentage de l'interaction globale, électrostatique et orbitalaire dans la liaison Cur-M où (M= Mn, Co, Ni, Cu et Mg).....	94
Tableau III-10: Résultats de l'analyse ETS des complexes Cur-M où (M = Mn, Co, Ni, Cu et Mg) en (kcal/mol).....	95
Tableau III-11: Pourcentage de l'analyse ETS des complexes cur-M où (M= Mn, Co, Ni, Cu et Mg)	95
Tableau III-12 : Solubilité de la curcumine et ses complexes dans différents solvants Composé / solubilité.....	98
Tableau III-13: longueurs d'onde maximales (nm) et les oscillateurs (f) des complexes curcumine en solvant DMSO et à l'état gaz.....	100
Tableau III-14: contribution et caractère des transitions électroniques lors de l'excitation des composés Cur-M où (M = Mn, Co, Ni, Cu et Mg) dans le solvant DMSO.....	101
Tableau 15: contribution et caractère des transitions électroniques lors de l'excitation des composés Cur-M où (M = Mn, Co, Ni, Cu et Mg) à l'état gaz.....	104

Liste des figures

Chapitre I

Cadre théorique

- Figure I-1:** Les deux formes de la curcumine: (I) Forme énolique et (II) Forme cétonique...10
- Figure I-2:** Les produits pharmaceutiques à base curcumine.....11
- Figure I-3:** Les trois sites actifs de la curcumine forme énolique.....12
- Figure I-4:** La dégradation de la curcumine en milieu alcalin.13
- Figure I-5:** Les effets potentiels de la curcumine sur de nombreuses affections.....14
- Figure I-6:** Les cibles moléculaires de la curcumine.15

Résultat et discussion

- Figure I-1:** l'optimisation finale pour les trois structures de la forme énol de la curcumine17
- Figure I-2:** Structure optimisée de la curcumine des deux formes: cur-énol et cur-anti dicétone.....18
- Figure I-3 :** Représentation de l'HOMO et du LUMO des deux formes de la curcumine (Forme énolique et anti-dicétone)28
- Figure I-4 :** Représentation des points critiques par un graphe moléculaire des deux formes de la curcumine (Cur-Enol et Cur-Anti dicétone)30
- Figure I-5:** Spectres UV-visible de Cur-Enol et cur-anti-dicétone en solvant (DMSO)31
- Figure I-6:** Spectres d'absorption et d'émission de la curcumine forme énol.....33

Chapitre II

Résultat et discussion

- Figure II-1** : schéma représentatif des systèmes étudiés (Cur-Ln ou Ln=La, Gd et Lu)....46
- Figure II-2**: Représentation des points critiques par un graphe moléculaire du complexe cur-Ln (où Ln= La, Gd et Lu)50
- Figure II-3**: Les contours des paires NOCV pour les composés Cur-La.....56
- Figure II-4**: Les contours des paires NOCV pour le composé cur-Lu.....57
- Figure II-5**: Diagramme orbitalaire obtenu en méthode DFT des complexes Cur-Ln ou (Ln= La, Gd et Lu).....58
- Figure II-6**: Représentation de la HOMO et la LUMO de la curcumine (Forme Cur-énol et Cur-anti dicétone)60
- Figure II-7** : les différentes propriétés des spectres UV-visible.....61
- Figure II-8**: Représentation des orbitales des composés cur-Ln où (Ln= La, Gd et Lu) qui sont responsables des transitions électroniques dans le solvant DMSO.....64
- Figure II-9**: Représentation des orbitales des composés cur-Ln où (Ln= La, Gd et Lu) qui sont responsables des transitions électroniques à l'état gaz.....66
- Figure II-10** : Spectres d'absorptions UV-visible du complexe cur-La en solvant DMSO et à l'état gaz.....67
- Figure II-11** : Spectres d'absorptions UV-visible du complexe cur-Gd en solvant DMSO et à l'état gaz.....68
- Figure II-12** : Spectres d'absorptions UV-visible du complexe cur-Lu en solvant DMSO et à l'état gaz.....69

Chapitre III

Résultat et discussion

- Figure III-1:** structure optimisé du système étudié cur-M où (M= Mn, Co, Ni, Cu et Mg).....76
- Figure III-2:** la géométrie pseudo tétraèdre et pseudo plan carrée pour les complexes cur-Mn77
- Figure III-3:** la géométrie pseudo tétraèdre et pseudo plan carrée pour le complexe cur-Co78
- Figure III-4:** la géométrie pseudo tétraèdre pour les complexes cur-M où (M= Mn 1, Co 1, Ni et Mg)80
- Figure III-5:** la géométrie pseudo plan carrée pour les complexes Cur-M où (M= Mn 2, Co 2 et Cu)81
- Figure III-6:** Diagrammes orbitales moléculaires obtenus en méthode DFT pour les deux conformères optimisés cur-M où (M= Mn1 et Mn 2)84
- Figure III-7:** Diagrammes orbitales moléculaires obtenus en méthode DFT pour les deux conformères optimisés cur-M où (M= Co1 et Co2)85
- Figure III-8:** Diagrammes orbitales moléculaires obtenus en méthode DFT pour les trois composés optimisés cur-M où (M= Ni, Cu et Mg)86
- Figure III-9:** Représentation des points critiques par un graphe moléculaire du complexe Cur-M (où M= Mn, Co, Ni, Cu et Mg)89
- Figure III-10:** Représentation de la HOMO et la LUMO de la curcumine (Forme Cur-énol et Cur-anti dicétone).92
- Figure III-11:** Les contours des paires NOCV pour les composé de couches ouverte Cur-Mn.....96
- Figure III-12:** Les contours des paires NOCV pour le composé de couche ouverte Cur- Co.96

Figure III-13: Les contours des paires NOCV pour les composés des couches ouvertes Cur-M où (M= Ni et Cu) et le composé à couche fermé Cur-Mg.....	97
Figure III-14 : Solubilité des deux formes de la curcumine et de ses complexes Cur-M (M= Cu, Ni et Mg)	99
Figure III-15: Représentation des orbitales de composé Cur-Mn qui sont responsables des transitions électroniques à DMSO.	102
Figure III-16: Représentation des orbitales des composés Cur- Co qui sont responsables des transitions électroniques à DMSO.	102
Figure III-17: Représentation des orbitales des composés Cur-M où (M = Ni, Cu et Mg) qui sont responsables des transitions électroniques à DMSO.....	103
Figure III-18: Représentation des orbitales de composé Cur-Mn qui sont responsables des transitions électroniques à l'état gaz.....	105
Figure III-19: Représentation des orbitales de composé Cur-Co qui sont responsables des transitions électroniques à l'état gaz.	105
Figure III-20: Représentation des orbitales des composés Cur-M où (M = Ni, Cu et Mg) qui sont responsables des transitions électroniques à l'état gaz.	106
Figure III-21 : Spectres d'absorptions UV-visible des complexes Cur-Mn 1 en solvant DMSO et à l'état gaz.....	107
Figure III-22 : Spectres d'absorptions UV-visible des complexes Cur-Mn 2 en solvant DMSO et à l'état gaz.....	108
Figure III-23 : Spectres d'absorptions UV-visible des complexes Cur-Co 1 en solvant DMSO et à l'état gaz.....	108
Figure III-24 : Spectres d'absorptions UV-visible des complexes Cur-Co 2 en solvant DMSO et à l'état gaz.....	109
Figure III-25 : Spectres d'absorptions UV-visible des complexes Cur-Ni en solvant DMSO et à l'état gaz.....	109

Figure III-26 : Spectres d'absorptions UV-visible des complexes Cur-Cu en solvant DMSO et à l'état gaz.....110

Figure III-27 : Spectres d'absorptions UV-visible des complexes Cur-Mg en solvant DMSO et à l'état gaz.....110

INTRODUCTION GENERALE



Introduction générale

Depuis des milliers d'années, l'homme utilise les plantes trouvées dans la nature, pour traiter et soigner des maladies [1]. L'utilisation des plantes en phytothérapie est très ancienne et connaît actuellement une région d'intérêt auprès du public, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2003), environ 65-80% de la population mondiale à recours au médecine traditionnelle pour satisfaire ses besoins en soins de santé primaire, en raison de la pauvreté et du manque d'accès à la médecine moderne [2].

Les plantes médicinales sont importantes pour la recherche pharmacologique et l'élaboration des médicaments, non seulement lorsque les constituants des plantes sont utilisés directement comme agents thérapeutiques, mais aussi comme matières premières pour la synthèse de médicaments ou comme modèles pour les composés pharmacologiquement actifs [3].

Le curcuma est une plante vivace appartenant à la famille Zingiberaceae. Le rhizome est la partie utilisée de la plante en tant qu'épice alimentaire, conservateur, et comme colorant des aliments et des textiles. Cependant, on l'utilise aussi depuis des siècles en médecine traditionnelle indienne et chinoise [4]. La couleur jaune caractéristique de la poudre de rhizome est donnée par les curcuminoïdes. Parmi ceux-ci, la curcumine est la molécule la plus abondante et la plus étudiée. Elle a été isolée pour la première fois en 1815 et obtenue sous forme cristalline en 1870 [5].

La curcumine, molécule chef de file de la famille des diarylheptanoïdes, est le principe actif de plusieurs curcumas, d'autres Zingiberaceae. La curcumine présente un grand nombre de propriétés pharmacologiques remarquables. Elle est très bien tolérée. Faisant l'objet d'une attention particulière de la communauté scientifique internationale, la curcumine donne lieu à des travaux de pharmacomodulation et de formulation, visant à améliorer son efficacité et sa biodisponibilité. Il s'agissait donc ici d'étudier la curcumine d'un point de vue chimique (réactivité et propriétés structurales) et biologique.

La chimie organométallique, ou chimie des composés à liaison métal-carbone, est une discipline riche, tant au niveau de son contenu que de sa genèse et de son

développement. Née en France il y a environ 200 ans, elle a fini, compte tenu de son intérêt, tant au niveau du laboratoire qu'à l'échelle industrielle, par acquérir l'importance et l'essor qu'on lui connaît de nos jours. Elle a en effet amplement contribué à l'histoire de la chimie, en étant à la fois l'initiatrice du développement de nouveaux produits et de l'établissement de nouveaux mécanismes et de nouvelles techniques.

Les composés mis en jeu, dits composés ou complexes organométalliques, renferment habituellement une ou plusieurs liaisons métal-carbone dans leur structure. Certaines entités jouent des rôles clés dans les transformations organiques utilisant des métaux avec des liaisons métal-hydrogène (*hydrures*), métal-oxygène (*oxo*) et métal-azote (*imido*).

L'intérêt suscité par la chimie des complexes organométalliques se justifie, par ailleurs, par la grande diversité de ses domaines d'application, allant de la chimie organique, à la métallurgie, la chimie bio-inorganique, la physique, etc... [6–12].

Parmi l'énorme diversité des composés organométalliques élaborés, ceux à base de cations métalliques de transition constituent les systèmes les plus étudiés et les plus largement appliqués, tel que cela se reflète par le nombre sans cesse grandissant de publications, de mises au point et d'ouvrages en la matière [13–18].

Le ligand curcumine est doué d'une aptitude à former des liaisons de chélate avec les métaux de transition selon les conditions de réactions utilisées. La littérature a consacré beaucoup d'efforts à la chimie de coordination particulièrement au cours des deux dernières décennies où l'on a assisté à une production scientifique extrêmement fertile compte tenu d'une activité de recherche très intense, on note qu'ils sont focalisés essentiellement sur la complexation de ligand curcumine avec les métaux de transition.

Ce ligand est en général une molécule organique possède des atomes donneurs d'électrons au sens de Lewis. Ce composé classifié comme bidentate basés sur le nombre de sites de coordination du ligand.

La complexation de la curcumine en un ion métallique oxophile via la fraction β -dicétone rend la curcumine hydrolytiquement stable.[19,20]

Alors que des études générales sur la curcumine et ses complexes métalliques sont rapportées dans la littérature, le potentiel photocytotoxique des complexes métalliques de curcumine reste pratiquement inexploré malgré leurs riches propriétés photophysiques et photochimiques.[19,21,22]

Ce travail de thèse qui est présenté dans ce manuscrit est dédié à l'étude dans le cadre de la comparaison et continuité des travaux déjà réalisés sur les complexes organométallique au sein du Laboratoire : Chimie des Matériaux et des Vivants: Activité et Réactivité (LCMVAR) de l'université Batna 1. L'idée de départ est une analyse géométrique et étude de la nature de liaison des complexe des lanthanides et des métaux de transition à base de la curcumine.

Le but de cette étude est d'effectuer un calcul quantique basé sur la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT), dans le cadre de la continuité d'une longue expérience depuis de nombreuses années dans la compréhension théorique de la structure électronique des composés organométalliques. Et pour compléter l'étude expérimentale de ces complexes.

Cette thèse est devisée en trois chapitres :

Le premier chapitre, concernent les différents paramètres géométriques de l'état fondamental des deux formes de la curcumine, ces résultats étudies les propriétés structurales, optique et l'activité antioxydant de la curcumine qui sont calculés en utilisant la DFT, TDDFT, NOCV et QTAIM. La comparaison des résultats obtenus théoriquement est comparais aux données expérimentales.

Dans le deuxième et troisième chapitre, on a étudié la complexation de la curcumine avec les lanthanides et les métaux de transition, les résultats concernant aussi les propriétés électroniques et spectroscopiques.

En a terminé cette étude par une conclusion générale dans laquelle nous dégageons les principaux résultats de notre travail puis nous citerons les perspectives qui en découlent.

Référence:

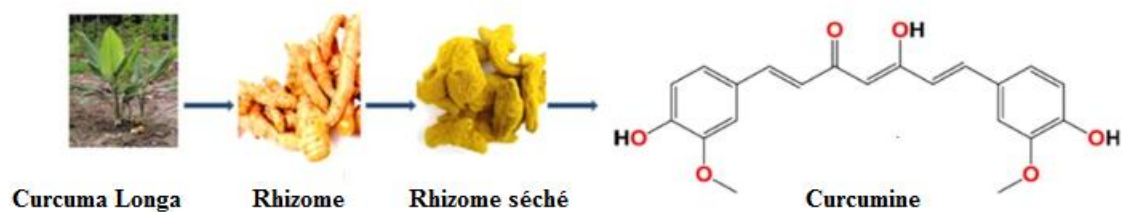
- [1] T. Jiofack, C. Fokunang, N. Guedje, V. Kemeuze, E. Fongnzossie, B. A. Nkongmeneck, P.M. Mapongmetsem, N. Tsabang, Ethnobotanical uses of medicinal plants of two ethnoecological regions of Cameroon. *International Journal of Medicine and Medical Sciences* 2 (3) (2010) 60-79.
- [2] W. G. Ma, R. X. Tan, N. Fuzzati, Q. S. Li, J. L. Wolfender, K. Hostettmann, Natural occurring and synthetic polyene glycosides. *Phytochemistry*. 45 (2) (1997) 411- 415.
- [3] G. F. Ameenah, Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medicine*, 27 (2006) 1-93.
- [4] A. Sikha, A. Harini, L. Hegde Prakash, Pharmacological activities of wild turmeric (*Curcuma aromatica* Salisb). A review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 3 (5) (2015) 01- 04.
- [5] P. J. Roughley, D. A. Whiting, Experiments in the biosynthesis of curcumin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1. 20 (1973) 2379–2388
- [6] M. Enamullah, A. K. M. Royhan Uddin, G. Hogarth et C. Janiak, Synthesis, spectroscopy, catalysis and crystal structure of $[\text{Rh}(\eta^4\text{-cod})\{(\text{R})\text{-N}(\text{Ar})\text{ethyl-2-oxo-1-naphthaldiminato-}\kappa^2\text{N,O}\}]$ (Ar = C₆H₅, 3-/4-MeOC₆H₄, and 4-BrC₆H₄). *Inorganica Chimica Acta*. 387 (2012) 173–180.
- [7] F. Zheng, A. T. Hutton, C. G. C. E. Van Sittert, W. J. Gerber, S. F. Mapolie, Cyclometallated platinum(II) complexes of benzylidene-2,6-di-isopropylphenylamine containing bidentate phosphines: synthesis, structural properties and reactivity studies. *Dalton Trans.* 44 (2015) 1969-1981.
- [8] Y.-F. Xie, A. Q. Jia, H. Zhu, H. T. Shi, Q. F. Zhang, Synthesis and reactivity of ruthenium (II) complexes with 1,5-cyclooctadiene and pyridine-2,6-dicarboxylate ligands. *Inorganica Chimica Acta*, 438 (2015) 31–36.
- [9] P. Tao, J. Y. Liu, Y. S. Li, Y. G. Li, *Journal of Organometallic Chemistry*, 798(2) (2015) 422–428.
- [10] R. H. Fish, A bioorganometallic chemistry perspective: Organometallic chemistry at the interface with biology. *Journal of Organometallic Chemistry*, 782 (2015) 3–16.
- [11] M. Chen, X. Tian, W. Li, E. Bekyarova, G. Li, M. Moser et R. C. Haddon, *Chem. Mater.*, 28 (7) (2016) 2260–2266.

- [12] S. Panaka, R. Trivedi, K. Jaipal, L. Giribabu, P. Sujitha, C. Ganesh kumar, B. Sridhar, Ferrocenyl chalcogeno (sugar) triazole conjugates: Synthesis, characterization and anticancer properties. *Journal of Organometallic Chemistry*, 813 (2016) 125–130.
- [13] F. Mathey et A. Sevin, "Chimie moléculaire des éléments de transition", Editions Ecole Polytechnique, ISBN 978 2 7302 07140, (2000).
- [14] A. F. Hill, "Organotransition Metal Chemistry", Royal Society of Chemistry, ISBN 0-85404-622-4, (2002).
- [15] C. Elschenbroich, "Organometallics", Wiley-VCH, ISBN: 978-3-527-29390-2, (2006).
- [16] R. H. Crabtree, "The Organometallic Chemistry of The Transition Metals", A John Wiley & Sons Inc., ISBN 978-0-470-25762-3, 5^{ème} édition, 1, (2009).
- [17] E. Crabb, E. A. Moore et L. E. Smart, "Concepts in Transition Metal Chemistry", RSC Publishing, ISBN: 978-1-84973-060-0, (2010).
- [18] D. Astruc, "Chimie Organométallique et Catalyse", EDP Sciences, Collection Grenoble Sciences, ISBN 978 2 7598 0830 4, 31, (2013).
- [19] S. Banerjee, P. Prasad, A. Hussain, I. Khan, P. Kondaiah and A. R. Chakravarty, Remarkable photocytotoxicity of curcumin in HeLa cells in visible light and arresting its degradation on oxovanadium (IV) complex formation. *Chem. Commun.* 48 (2012) 7702-7704.
- [20] D. Pucci, T. Bellini, A. Crispini, I. D'Agnano, P. F. Liguori, P. Garcia-Orduña, S. Pirillo, A. Valentini and G. Zanchettab, DNA binding and cytotoxicity of fluorescent curcumin-based Zn(II) complexes. *Med. Chem. Commun.* 3 (2012) 462-468.
- [21] (a) M. Sagnou, D. Benaki, C. Triantis, T. Tsotakos, V. Psycharis, C. P. Raptopoulou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos and M. Pelecanou, Curcumin as the OO bidentate ligand in "2 + 1" complexes with the [M(CO)₃]⁺ (M = Re, ^{99m}Tc) tricarbonyl core for radiodiagnostic applications. *Inorg. Chem.* 50 (2011) 1295.
- (b) A. Valentini, F. Conforti, A. Crispini, A. De Martino, R. Condello, C. Stellitano, G. Rotilio, M. Ghedini, G. Federici, S. Bernardini and D. Pucci, Synthesis, oxidant properties, and antitumoral effects of a heteroleptic palladium(II) complex of curcumin on human prostate cancer cells. *J. Med. Chem.* 52 (2009) 484.
- [22] (a) K. Krishnankutty and V. D. John, Synthesis, characterization, and antitumour studies of metal chelates of some synthetic curcuminoids. *Synth. React. Inorg. Met.-Org., Nano-Met. Chem.* 33 (2003) 343-358.

(b) X.-Z. Zhao, T. Jiang, L. Wang, H. Yang, S. Zhang and P. Zhou, Interaction of curcumin with Zn(II) and Cu(II) ions based on experiment and theoretical calculation. *J. Mol. Struct.*, 984 (2010) 316-325.

CHAPITRE 1

CURCUMINE ET SES PROPRIÉTÉS ANTI-OXYDANTES



Introduction

Les espèces oxydantes [1-3] sont souvent des radicaux libres, c'est-à-dire des entités chimiques qui possèdent un électron célibataire ou non apparié sur la dernière couche électronique. Ces entités peuvent oxyder entre autres, les lipides et les protéines en engendrant des réactions radicalaires en chaîne qui sont à l'origine de plusieurs maladies telles que les maladies inflammatoires [4], les maladies neuro-dégénératives [5-7], le cancer [8], le vieillissement cellulaire [9,10],..., etc.

Les systèmes antioxydants sont des molécules naturellement produites par le corps humain (enzymes), ou apportées par l'alimentation. Les antioxydants peuvent avoir un rôle de 'scavenger', au sens qu'ils ont la capacité de piéger les espèces oxydantes en captant leur électron libre pour former des entités plus stables. Plusieurs études suggèrent que les antioxydants peuvent réduire les risques des maladies chroniques et dégénératives [11-14].

Les molécules antioxydantes principalement apportées par l'alimentation sont la vitamine A, la vitamine C, la vitamine E et le curcuma. Ce dernier possède des propriétés très intéressantes [15], dues à sa composition ; riches en flavonoïdes et composés phénoliques [16]. La curcumine reste le composé antioxydant majoritaire.

La curcumine se présente généralement sous deux formes ; énol et anti-dicétone. La forme énolique est très active, elle prédomine en solution et a une relation avec la capacité de la curcumine à capter les radicaux libres [17-19].

La curcumine manifeste des propriétés considérables qui ont été mises en évidence par des études effectuées sur l'animal [20-27].

L'objet de cette approche théorique est une analyse rationnelle des propriétés chimico-physiques de la curcumine sous ses deux formes énol et anti-dicétone.

La modélisation moléculaire constitue l'étape primordiale dans la détermination des propriétés chimique ou physique d'une matière. Les différents paramètres géométriques de l'état fondamental des deux formes de la curcumine sont calculés en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (de l'anglais DFT) au niveau

B3LYP/6-311G (2d, 2p) [28]. Tous les calculs effectués dans ce chapitre utilisent le code de calculs Gaussian 09 [29].

On a déterminé également la nature des mécanismes antioxydants de piégeage des radicaux libres. En fait, trois principaux mécanismes sont pris en considération: le transfert homolytique d'un atome d'hydrogène (HomolyticHydrogenAtom Transfer: HAT), le transfert d'un électron suivi de celui d'un proton (Single Electron transfer-Proton transfer: SET-PT) et le transfert d'un proton suivi du départ d'un électron (Sequential Proton Loss Electron Transfer: SPLET).

Ces mécanismes sont décrits par différents paramètres thermodynamiques tels que l'enthalpie de dissociation de l'atome d'hydrogène (BDE), le potentiel d'ionisation (IP), l'enthalpie de dissociation du proton (PDE), l'affinité protonique (PA) et l'enthalpie de transfert de l'électron (ETE). Ces grandeurs sont calculées en utilisant la fonctionnelle B3LYP.

En plus des objectifs cités ; ce chapitre est consacré également à la présentation des méthodes de la chimie quantique (la fragmentation BDE, la méthode ETS-NOCV, QTAIM et la TDDFT).

En dernier, l'effet de la polarité des solvants (DMSO, éthanol, acétonitile, eau, THF, méthanol et cyclohexane) sur les spectres d'absorption UV-Vis et l'émission a été rationalisé.

PARTIE THÉORIQUE

I-1 Le genre *Curcuma*

Le genre curcuma est constitué de quarante à cent dix espèces, originellement répandues dans d'Australie septentrionale et les régions d'Asie tropicale. On observe la plus grande diversité dans le genre en Inde, en Thaïlande et en Birmanie, beaucoup moins en Chine, en Australie et dans le Pacifique Sud. [30]

Le curcuma est utilisé comme épice extraite des rhizomes de plusieurs espèces du genre curcuma.

Dioscoride a décrit dans son ouvrage *De Materia Medica* le curcuma comme une plante indienne proche du gingembre avec un goût amer et une couleur jaune. Cette plante est impliquée dans 1600 produits pharmaceutiques*. (* : *Dioscoride, 2005. De Materia Medica, traduit en anglais par Lily Y. Beck. Hildesheim, Olms-Weidmann*).

L'introduction des épices curcuma dans le continent Européen a été faite par les arabes au XIIIe siècle [31]. Les vertus du curcuma ne se limitent pas à ses propriétés médicales, mais s'étalent à son utilisation en cosmétique [30,32].

Afin de mieux comprendre les mécanismes d'actions et dans l'espoir de traiter de nombreuses maladies. Des études théoriques et expérimentales ce sont focalisées sur le curcuma et sur son constituant majeur, la curcumine [33,34].

I-3 Introduction de la curcumine

La curcumine est une poudre jaune-orange insoluble dans l'eau et l'éther mais soluble dans le diméthylsulfoxyde (DMSO), l'éthanol et l'acétone. Elle possède une formule moléculaire $C_{21}H_{20}O_6$, un point de fusion de $183^{\circ}C$ et un poids moléculaire de 368,37 g/mol.

La curcumine se trouve sous deux formes: énol et cétone qui diffèrent par le nombre du groupement OH, comme il est présenté sur la **Figure I-1**.

La forme énolique est majoritaire, par conséquent son rapport avec la capacité antioxydante de la curcumine à capter les différents radicaux libres est prédominant [35-37].

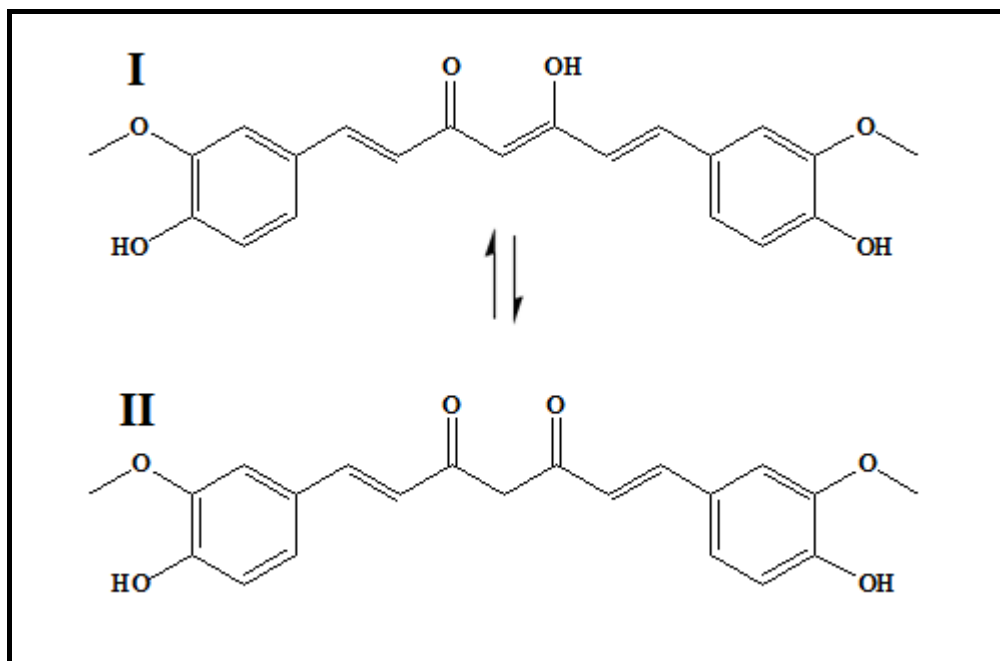


Figure I-1: Les deux formes de la curcumine:

(I) Forme énolique et (II) Forme cétonique.

Plusieurs recherches ont montré que la curcumine pourrait être utilisée seule ou en combinaison avec les médicaments anti-cancer pour maintenir la capacité immunologique du patient [38].

Concernant le marché, les produits aux extraits de curcuma (à base de curcumine) sont commercialisés sous différentes formes. Aussi, le consommateur pourra acquérir des capsules, gélules ou poudre diluée (voir **Figure I-2**).

I-4 Synthèse de la curcumine

En **1815**, Vogel et Pelletier ont isolé pour la première fois la curcumine. Roughley et Whiting ont isolé et identifié en **1870** la curcumine sous forme cristalline (*E, E*)-1,7-bis (4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,6-heptadiène-3,5-dione [39]. Finalement en **1910**, une confirmation du squelette féruloylméthane de la curcumine a été établie par Lampe et Milobedzka et en publient sa synthèse en **1913** [40,41].



Figure I-2: Les produits pharmaceutiques à base curcumine.

I-5 La réactivité de la curcumine

La curcumine contient trois groupes fonctionnels réactifs: une fraction dicétone, et deux groupes phénoliques (Voir la **Figure I-3**) [42]. Les réactions de donner d'hydrogène conduisant à une oxydation de la curcumine, c'est une réaction chimique importante associée à l'activité biologique. Les additions nucléophiles réversibles et irréversibles, l'hydrolyse, la dégradation et les réactions enzymatiques, toutes sont impliquées dans différentes activités biologiques de la curcumine.

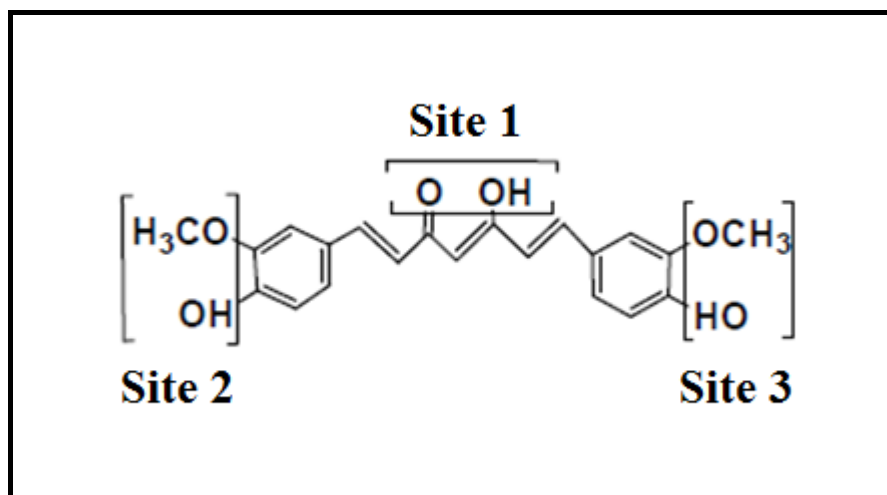


Figure I-3: Les trois sites actifs de la curcumine forme énolique.

I-6 La solubilité de la Curcumine

La curcumine est un composé pratiquement insoluble dans l'eau, mais possède une très bonne solubilité dans les solvants polaires aprotiques et protiques, par ordre de solubilité décroissant : acétone > 2-butanone > acétate d'éthyle > méthanol > éthanol > 1,2-dichloroéthane > 2-propanol > éther diéthylique > benzène > hexane.

Le diméthylsulfoxyde (DMSO) est très utilisé dans les évaluations biologiques de la curcumine. Ce solvant est utilisé non pur, il est mélangé à l'eau à faible concentration. Le DMSO est capable de solvater des molécules dont les polarités et les profils de solubilité sont très variés, il possède donc des propriétés de solvations exceptionnelles. [43]

I-7 La stabilité de la curcumine

La stabilité de la curcumine est maximale dans les milieux réactionnels acides. Expérimentalement, la curcumine garde ses propriétés antioxydantes en milieu neutre et alcalin [44]. En milieu basique, sa demi-vie est environ 1mn [30].

Deux phénomènes traduisent la dégradation de la curcumine. L'effet des rayons UV-Visible est mis en évidence par la décoloration des tissus teints par la curcumine [30].

Sa dégradation a été étudiée par Tonnesen et Balasubramanian en milieu neutre, selon la **Figure I-4**. La photodégradation implique une réaction entre les espèces réactives oxygénées et la curcumine et engendre des produits de dégradation [45].

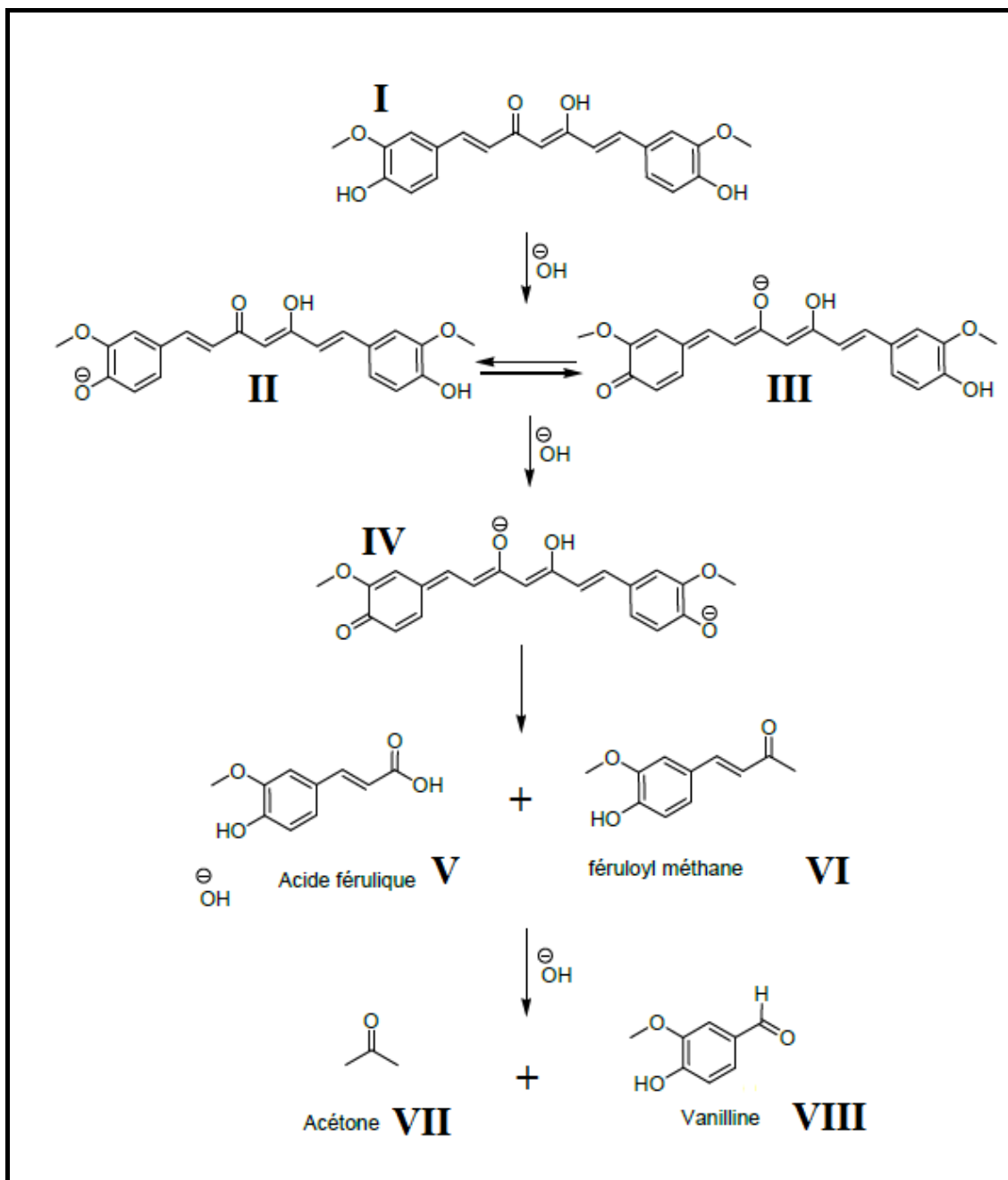


Figure I-4: La dégradation de la curcumine en milieu alcalin.

I-9 Les activités biologiques de la curcumine

La curcumine possède une large gamme d'activités pharmacologiques y compris des activités anti-inflammatoires [46,47] anticancéreuses, [48] antioxydantes, [49] cicatrisantes, [50] des effets antimicrobiens [51] et antiparasitaires [52-54] (objet principal de notre étude). On a illustré et également présentée ces effets biologiques de la curcumine [31] dans la **Figure I-5** et **Figure I-6**.

Nombreuses études ont été effectuées sur les activités de la curcumine, en particulier ses propriétés antioxydantes. En effet l'inhibition de la peroxydation lipidique joue un rôle important dans les maladies cardiovasculaires et le cancer.

La curcumine diminue indirectement la production des espèces réactives oxygénées, en générant des espèces réactives comme H₂O₂. Elle agit directement par le piégeage des espèces réactives de l'oxygène (ERO), et protégé l'hémoglobine de l'oxydation *in vitro*.

L'effet antioxydant de ses dérivés naturels, la déméthoxycurcumine et la bis-déméthoxycurcumine est moins important. [55]

L'autre caractéristique saillante de la curcumine est que, malgré sa consommation quotidienne depuis des siècles en Asie, elle n'a montré aucune toxicité. [56]

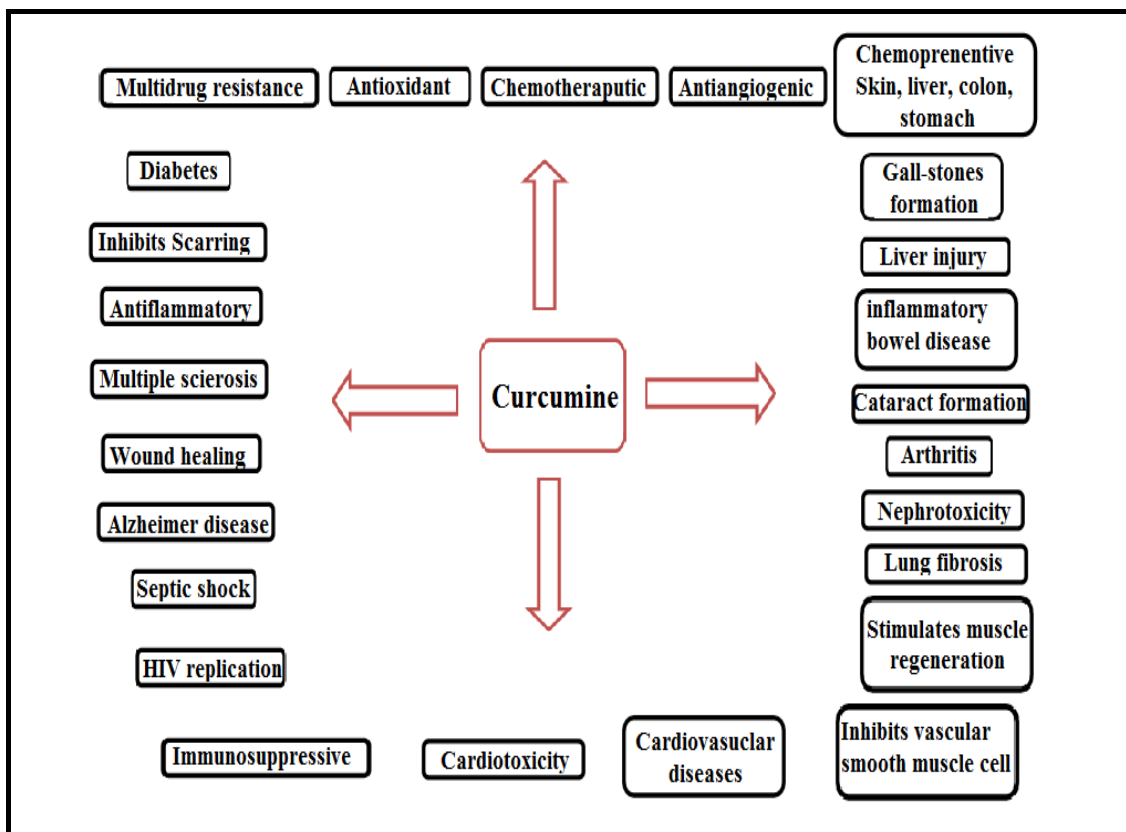


Figure I-5: Les effets potentiels de la curcumine sur de nombreuses affections [31].

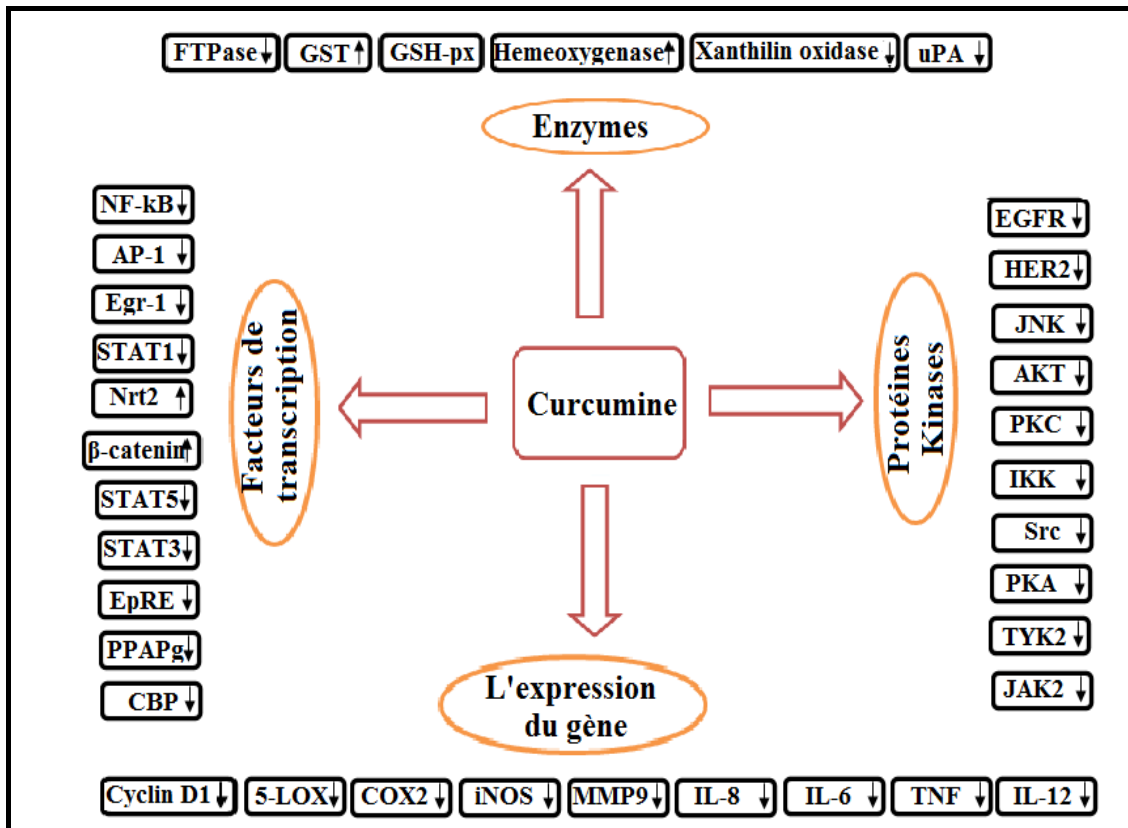


Figure I-6: Les cibles moléculaires de la curcumine [31].

RÉSULTAT ET DISCUSSION

I-1 Etude comparative des trois isomères de la forme énol

Dans cette activité de recherche, nous nous sommes intéressées à l'étude théoriquement des propriétés structurales et la réactivité des deux formes de la curcumine (forme énol et anti dicétone). Ces deux formes se distinguent par le nombre de groupement OH sur la chaîne héptadiène (la structure énol possède un groupement OH en plus).

Nous avons effectué des calculs de structure en utilisant le logiciel de chimie quantique GAUSSIAN09 [28]. La méthode de calcul théorique utilisée est la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT, la fonction hybride B3LYP [29], et la base 6-311G (2d, 2p).

Une analyse comparative des trois isomères de la forme énol a été établie. La **Figure I-1** montre les structures optimisées finales de la forme énolique de la curcumine. Les différences entre les trois structures se trouvent dans les positions relatives des groupes méthoxy (-OCH₃) (voir **Figure I-1**).

Tableau I-1: Comparaison l'énergie pour les trois structures de la forme énol de la curcumine

	cur-énol 1	cur-énol 2	cur-énol 3
E (au)	-1263.98148372	-1263.96627765	-1263.9803206
E_{gap}(eV)	0.11404	0.11741	0.11303
Moment dipolaire(D)	10.5826	9.9059	2.0439

Le **Tableau I-1** présent l'énergie calculée, les moments dipolaires et les écarts énergétiques HOMO-LUMO des trois isomères de la forme énol de la curcumine en solution (en utilisant le solvant DMSO). La stabilisation énergétique totale de la forme énolique de la curcumine cur-énol 1 est 0.7327656 Kcal/mol. La première forme de la curcumine (cur-énol 1) possède un fort moment dipolaire par rapport aux deux autres formes.

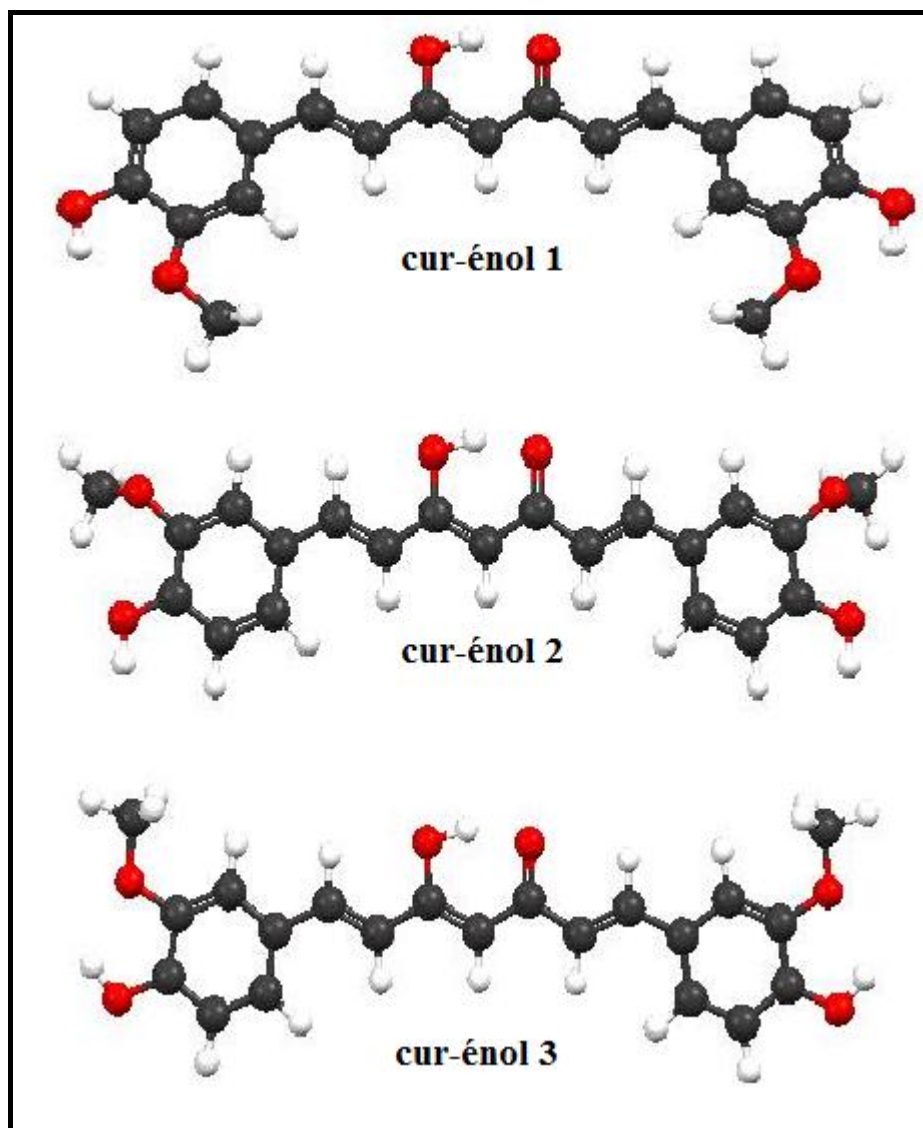


Figure I-1: l'optimisation finale pour les trois structures de la forme énol de la curcumine

I-2 Paramètres chimico-physiques de la curcumine pour les deux formes (cur-énol et cur-anti dicétone)

Nous présentons dans la Figure ci-dessous la géométrie optimisée des deux formes de la curcumine (cur-énol et cur-anti dicétone). La numérotation des atomes y est aussi indiquée.

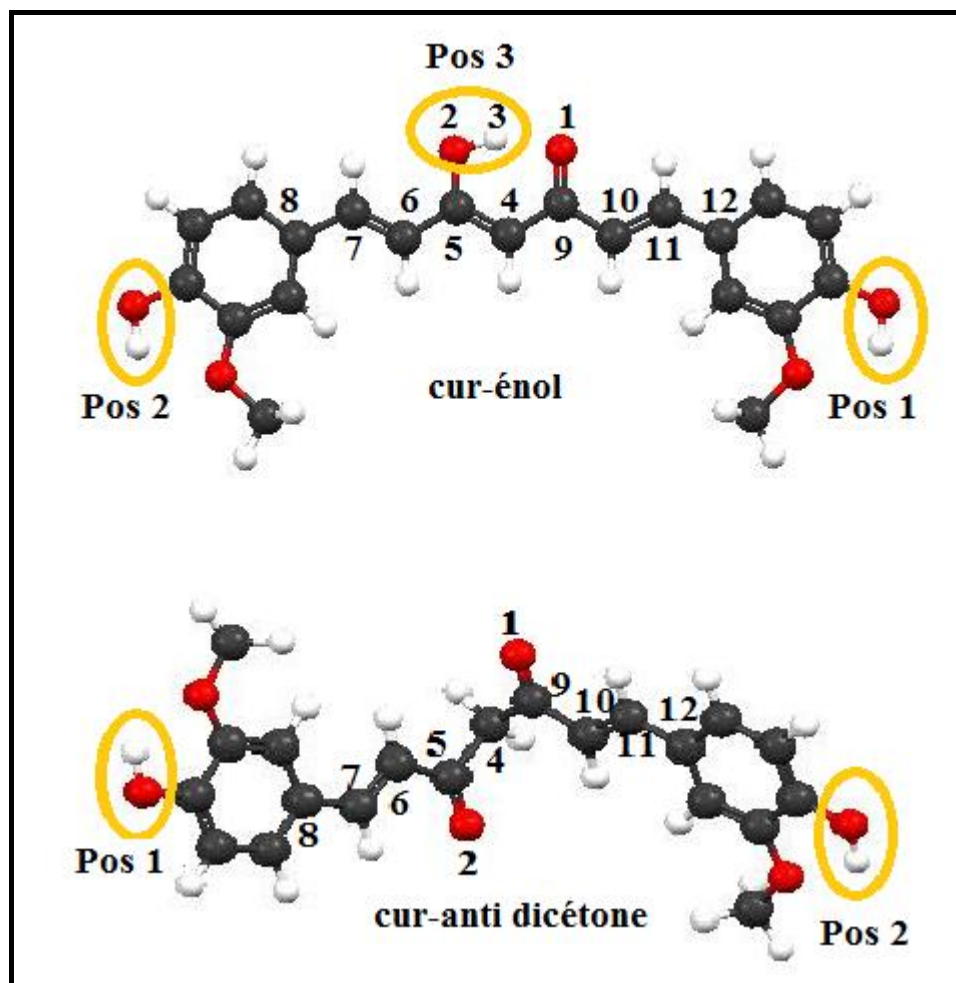


Figure I-2: Structure optimisée de la curcumine des deux formes: cur-énol et cur-anti dicétone

Les paramètres structuraux (longueurs de liaison et angles) issus de l'optimisation de la géométrie de la curcumine, en phase gazeuse, sont obtenus en utilisant la méthode B3LYP/6-311G (2d, 2p). Ces paramètres sont comparés à ceux de l'expérience obtenus par un monocristal de diffraction des rayons X [57].

Afin de s'assurer que la géométrie optimisée représente bien un état d'équilibre, nous avons effectué un calcul de fréquences, si ce calcul n'aboutit à aucune fréquence négative alors l'état d'équilibre optimisé représente bien un minimum sur la surface d'énergie potentielle. Les paramètres géométriques obtenus (longueurs de liaison (Å) et angles (°)) sont reportés dans le **Tableau I-2**.

Tableau I-2: Paramètres géométriques de la curcumine des deux formes (cur-énol et cur-anti diketone) calculés au niveau B3LYP avec la base 6-311G (2d, 2p)

	cur-énol	cur-anti diketone	Cur-énol (Exp) [57]
<u>Les longueurs de liaisons (Å)</u>			
C4-C5	1.380	1.531	1.392
C5-C6	1.445	1.468	1.450
C6-C7	1.349	1.347	1.348
C7-C8	1.452	1.449	1.457
C4-C9	1.433	1.530	1.403
C9-C10	1.466	1.468	1.457
C10-C11	1.346	1.348	1.344
C11-C12	1.452	1.449	1.471
C9-O1	1.265	1.224	1.312
C5-O2	1.332	1.224	1.316
<u>Angles (°)</u>			
C5-C4-C9	121	111	121
<u>Angles dièdres (°)</u>			
C6-C5-C4-C9	180	76	176
O1-C9-C4-C5	0	-105	0.5
C9-C4-C5-O2	0	-103	-1.7
O1-C9-C5-O2	0	-164	/

D'après le **Tableau II-2**, nous remarquons que les longueurs de liaison calculées sont très proches des valeurs expérimentales, les valeurs de la chaîne aliphatique présente une alternance de liaisons avec des liaisons simples proches de (1,445-1.466) Å et des doubles liaisons proches de (1,346-1.349) Å, tandis que les valeurs expérimentales correspondantes sont (1.403-1.4471) pour les liaisons simples aliphatiques et (1.344-1.392) Å pour les liaisons aliphatiques doubles à alternance, ces valeurs indiquent bien qu'il n'y a pas une délocalisation des électrons π dans la chaîne aliphatique.

Nous remarquons aussi que certaines liaisons deviennent plus longues dans la forme anti-dicétone, par exemple la valeur de la liaison C4-C5 et C9-C4 passe de (1.317 et 1.430) Å (dans la forme énol) à (1.531) Å (dans la forme anti-dicétone).

La distance C-O du C-OH énoïque est de 1,332 Å, tandis que la liaison C=O impliquée dans la liaison hydrogène cyclique de l'énol est de 1,265 Å. Mague et al [58] ont récemment rapporté les données cristallographiques aux rayons X d'un dérivé

de curcumine. Leur distance C-O expérimentale pour le C-OH énolique est de 1,306 Å, alors que la distance C=O du groupe participant à la liaison hydrogène est de 1,274 Å.

Le seul contraste frappant est que la distance de liaison hydrogène expérimentale rapportée par Mague et al pour la liaison hydrogène énolique est de 1,81 Å, alors que la longueur de liaison hydrogène en solution calculée est de 1,569 Å au niveau DFT. De plus, les distances des liaisons hydrogène O...H sont généralement dans la plage calculée ici.

Les structures anti-dicéto ont deux liaisons C=O avec une distance de 1,224 Å. Les distances phénoliques C-OH sont de 1,354 Å, et il n'y a pas de différences substantielles dans les longueurs de liaison restantes par rapport à la forme énol. Une différence très importante entre la forme énol et la forme anti-dicéto réside dans l'étendue de la planéité des deux moitiés de l'ossature conjuguée.

La structure Cur-énol est plane avec un angle dièdre de 180 °, la structure Cur-anti-dicéto présente une non-planéité considérable; c'est-à-dire que la moitié de la structure est hors plan par rapport à l'autre moitié près du pont -CH₂ avec un angle dièdre de 76 °.

I-3 Détermination théorique de l'activité antioxydante de la curcumine

I-3-1 Par les trois mécanismes

On a calculé les différentes grandeurs thermodynamiques pour déterminer l'activité antioxydante de la curcumine en utilisant la DFT.

Nous avons utilisé plusieurs indicateurs de la réactivité, pour calculer théoriquement l'activité antioxydante d'une molécule [59, 60], tels que:

- L'enthalpie de dissociation de la liaison hydrogène (de l'acronyme anglais Bond Dissociation Enthalpy: BDE).
- Le potentiel d'ionisation (de l'anglais Ionisation Potential: IP).
- L'affinité protonique (de l'anglais Protonic Affinity: PA).
- L'enthalpie de dissociation du proton (de l'anglais Proton Dissociation Enthalpy : PDE).

- L'enthalpie de transfert de l'électron (de l'acronyme anglais Electron Transfer Enthalpy: ETE)

La réactivité d'une molécule a été mesurée par sa capacité à:

- Céder un atome complet d'hydrogène (HAT): lié à un atome de forte électronégativité (liaison fragile), cette réactivité est mesurée par la BDE [61].
- Laisser partir un électron suivi par le départ d'un proton (SET-PT), obtenue par le calcul d'IP et de PDE [62].
- Céder un proton suivi d'un électron (SPLET), déterminée par les deux paramètres thermodynamiques PA et ETE [63].

Les différents mécanismes de transfert de charge, les enthalpies ou les potentiels relatives au départ d'un électron ou d'un proton soit d'une molécule neutre, ou d'un cation ou alors d'un anion, ne sont pas nommés de la même manière par les chimistes, les conventions d'appellation sont citées auparavant (PA, PDE, IP et ETE) [64].

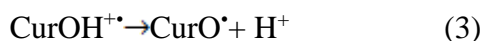
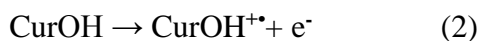
Dans les différentes réactions relatives aux mécanismes de transfert de l'atome d'hydrogène en une seule étape (dissociation homogène) ou dissociation en deux étapes (dissociation inhomogène) sont données ci-dessous:

- Transfert d'un atome d'hydrogène (de l'anglais Hydrogen Atom Transfer: HAT)



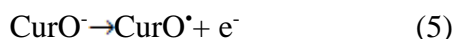
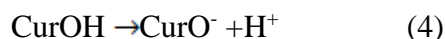
Cette réaction relative à une dissociation homogène est calculée par le biais de la BDE.

- Transfert d'un électron suivi d'un proton (de l'anglais Single-Electron Transfer – Proton Transfer: SET-PT)



Les deux réactions (2 et 3) représentent une dissociation inhomogène de l'hydrogène, la réaction 2 est mesurée par un IP et la réaction 3 par une PDE.

➤ Transfert d'un proton suivi du départ d'un électron (de l'anglais Sequential Proton Loss Electron Transfer: SPLET)



Les deux réactions (4 et 5) montrent un mécanisme de dissociation inhomogène qui est décrit par une PA (réaction 4) et une ETE (réaction 5).

Dans ce travail, on a calculé, tous les descripteurs en tenant compte des différents types de mécanismes possibles. Nous avons déterminé l'activité antioxydante, et on a basé sur les trois mécanismes décrits auparavant. La molécule est toujours transformée en son radical phénolique RO[•] plus un atome d'hydrogène H[•].

Les grandeurs énergétiques: BDE, IP, PDE, PA et ETE, ont été calculé pour déterminer le site le plus actif qui cède facilement son atome d'hydrogène (c'est-à-dire le groupement OH le plus réactif) et par conséquent on peut déduire le mécanisme de transfert d'hydrogène le plus probable pour chacun des composés étudiés.

I-3-1-1 Détails des calculs théoriques

Les différents paramètres thermodynamiques BDE, IP, PDE, PA et ETE sont calculés comme suit:

✓ Calcul de BDE:

$$\text{BDE} = \text{H}(\text{CurO}^{\bullet}) + \text{H}(\text{H}^{\bullet}) - \text{H}(\text{CurOH}) \quad (6)$$

✓ Calcul d'IP:

$$\text{IP} = \text{H}(\text{CurOH}^{+\bullet}) + \text{H}(\text{e}^-) - \text{H}(\text{CurOH}) \quad (7)$$

✓ Calcul de PDE:

$$\text{PDE} = \text{H}(\text{CurO}^{\bullet}) + \text{H}(\text{H}^+) - \text{H}(\text{CurOH}^{+\bullet}) \quad (8)$$

✓ Calcul de PA:

$$\text{PA} = \text{H}(\text{CurO}^-) + \text{H}(\text{H}^+) - \text{H}(\text{CurOH}) \quad (9)$$

✓ Calcul de ETE:

$$\text{ETE} = \text{H}(\text{CurO}^{\bullet}) + \text{H}(\text{e}^-) - \text{H}(\text{CurO}^-) \quad (10)$$

L'enthalpie de l'électron H (e^-) et celle du proton H (H^+) étant prises de la référence [65] et leur valeur sont respectivement: 0.75 kcal/mol et 1.48 kcal/mol.

La première forme de la curcumine (forme énon) possède trois groupements OH dans les positions 1, 2 et 3 et la deuxième forme anti dicétone possède deux groupements OH, comme nous le présentons dans la **Figure I-2**.

Le départ de l'atome d'hydrogène à partir de chaque position donne une différente valeur de l'activité antioxydante, et donc le pouvoir antioxydant d'une molécule dépend de la position (du site actif) qui a une grande capacité à céder son atome d'hydrogène (départ rapide de l'hydrogène).

Nous montrons dans le **Tableau I-3** les valeurs calculées de BDE, IP, PDE, PA et ETE obtenues respectivement par la fonctionnelle B3LYP.

Tableau I-3: Valeurs de BDE, IP, PDE, PA et ETE (en kcal mol⁻¹) des trois positions actives de la curcumine des deux formes cur-énon et cur-anti-dicétone calculés au niveau B3LYP/6-311G (2d, 2p)

Curcumine	Position	HAT	SET-PT		SPLET	
		BDE	IP	PDE	PA	ETE
cur-énon	Pos 1	79.36	125.88	268.16	295.47	98.56
	Pos 2	78.81	125.88	267.60	295.16	98.32
	Pos 3	101.94	125.88	290.74	303.07	113.54
cur-anti dicétone	Pos 1	80.94	133.22	262.38	295.12	100.49
	Pos 2	80.94	133.22	262.38	295.12	100.49

Dans le **Tableau I-4** nous reportons les énergies nécessaires aux trois mécanismes réactionnels de transfert de l'atome d'hydrogène en une seule étape (HAT) ou en deux étapes (SET-PT et SPLET).

Tableau I-4: Valeurs énergétiques nécessaires aux mécanismes: HAT, SET-PT et SPLET en kcal mol⁻¹ calculés au niveau B3LYP/6-311G (2d, 2p)

Curcumine	Position	HAT	SET-PT	SPLET
cur-énol	Pos 1	79.36	394.04	394.03
	Pos 2	78.81	393.48	393.48
	Pos 3	101.94	416.62	416.61
cur-anti dicétone	Pos 1	80.94	395.60	395.61
	Pos 2	80.94	395.60	395.61

Afin de voir la position OH (parmi les trois positions) de la curcumine forme énol la plus active, nous comparons les valeurs de BDE, SET-PT et SPLET de chaque position, obtenues par la méthode B3LYP/6-311G* (2d, 2p). D'après les résultats de ce tableau, nous pouvons voir que ces valeurs de la position 2 est inférieure de celle de la position 1 et aussi de la position 3, le classement de ces valeurs pour les trois positions est dans l'ordre:

$$\text{BDE (Pos2)} < \text{BDE (Pos1)} < \text{BDE (Pos3)}$$

$$\text{SET-PT (Pos2)} < \text{SET-PT (Pos1)} < \text{SET-PT (Pos3)}$$

$$\text{SPLET (Pos2)} < \text{SPLET (Pos1)} < \text{SPLET (Pos3)}$$

Cela veut dire que le départ d'un atome d'hydrogène à partir de la position 2 est plus facile qu'à partir de position 1 et 3, par conséquent la position 2 est la plus active.

La position 3 cède difficilement son hydrogène (BDE=101.94 kcal mol⁻¹) cela est dû à la présence d'une liaison hydrogène O2-H3---O1. Cette liaison empêche le mouvement de l'hydrogène H3.

En comparant les valeurs obtenues pour les différents indicateurs de l'activité antioxydante, et consignées dans le **Tableau I-4**, nous remarquons que la dissociation homogène avec un départ d'un atome d'hydrogène en une seule étape HAT est le mécanisme de transfert le plus favorable par rapport aux deux autres mécanismes; puisqu'il consomme moins d'énergie pour les deux formes de la curcumine.

L'ordre énergétique pour les deux formes de la curcumine (cur-énol , cur-anti-dicétone) des trois mécanismes réactionnels est comme suit:



I-3-2 Par méthode ETS-NOCV

Nouvellement, la nouvelle théorie : *Natural Orbitals for Chemical Valence* (NOCV) a été introduite pour la première fois [66], cette méthode donne la description la plus explicite de la liaison en vertu de seulement quelques orbitales localisées dans la région de liaison. En outre, la présente approche NOCV, en relation avec *Extended Transition State* (ETS) pour le schéma de la décomposition énergétique, a été utilisée avec succès pour décrire la nature de la liaison chimique ainsi que la réaction chimique [67-72]. A ce effet, cette théorie ETS-NOCV s'est avérée être un outil puissant pour analyser quantitativement la liaison chimique qui a permis d'extraire des contributions de la densité électronique de déformation provenant de toutes composantes σ , π ou δ de la liaison: la méthode ETS-NOCV permettant de fixer divers types de liaisons chimiques portant un donneur-accepteur lié au modèle Dewar-Chatt-Duncanson [66,67,73], covalent [74], des interactions agnostiques intramoléculaires [69,73] et des liaisons hydrogène intermoléculaires [75,76].

La présente méthode, l'énergie de liaison totale (ΔE) est définie comme la somme de deux formules:

$$\Delta E_t = \Delta E_{prep} + \Delta E_{int} \quad (1)$$

Le premier terme (ΔE_{prep}) est l'énergie de préparation, qui est utile pour changer les fragments libres à la forme qu'ils prennent dans le complexe. La seconde introduit l'énergie d'interaction (ΔE_{int}) entre les fragments, qui est ensuite décomposée en trois composants:

$$\Delta E_{int} = \Delta E_{pauli} + \Delta E_{els} + \Delta E_{orb} \quad (2)$$

ΔE_{pauli} donne les interactions répulsives à quatre électrons entre les orbitales occupées, ΔE_{els} se réfère à l'enchaînement électrostatique classique entre les fragments lorsqu'ils sont amenés à leurs positions dans le complexe final, et enfin, la formule ΔE_{orb} représente les interactions stabilisantes entre les MO occupées sur un fragment

avec les MO inoccupées de l'autre fragment. Il est important de noter que la dernière formule, ΔE_{orb} , portant également le mélange d'orbitales occupées et virtuelles dans le même fragment (polarisation de fragments internes).

Les approches NOCV ψ_i ont été extraites de la théorie de valence de *Nalewajski-Mrozek* [77-83] en tant que vecteurs propres de la matrice de densité de déformation sur la base des orbitales des fragments.

$$\Delta\rho\psi_i = v_i\psi_i \quad (3)$$

Par conséquent, la densité de déformation s'exprime via la NOCV comme une somme de paires de complémentaires vecteurs propres (ψ_{-k} , ψ_{+k}) correspondant aux valeurs propres $-v_k$ et $+v_k$ avec la même valeur absolue mais des signes contrés [72, 84-86]:

$$\Delta\rho(\vec{r}) = \sum_{k=1}^{M/2} v_k [-\psi_{-k}^2(\vec{r}) + \psi_{+k}^2(\vec{r})] = \sum_{k=1}^{M/2} \Delta\rho_k(\vec{r}) \quad (4)$$

Lorsque la somme est sur toutes les orbitales moléculaires occupées et virtuelles sur les deux fragments et la valeur propre v_k représente le nombre de les électrons transférés des orbitales 'anti-liantes' ψ_{-k} aux orbitales 'liantes' durant la formation de la liaison. Dans le schéma combiné ETS-NOCV [71], l'orbitale de la formule d'interaction (ΔE_{orb}) est exprimée en termes de valeurs propres de NOCV, (v_i):

$$\Delta E_{orb} = \sum_k \Delta E_{orb}^k = \sum_{k=1}^{M/2} v_k [T_{k,k}^{TS} - T_{-k,-k}^{TS}] \quad (5)$$

Où $T_{-k,-k}^{TS}$ et $T_{k,k}^{TS}$ sont des éléments diagonaux de la matrice Kohn-Sham définis sur les approches NOCV en comparant à l'état de transition (TS). Les équations 2 et 3 montrent que nous pouvons non seulement visualiser $\Delta\rho_k$ mais également fournir ses contributions énergétiques dans la liaison [73].

I-3-3 Par les descripteurs théoriques de l'activité antioxydante

Les polyphénols ont attiré l'attention ces dernières années en raison de leurs propriétés antioxydantes intéressantes. Cependant, ils sont capables de piéger les radicaux libres, d'inhiber la peroxydation lipidique. Ils sont également capables de piéger les ions métalliques en raison de leurs propriétés chélatantes.

Le mécanisme antioxydant de la curcumine est attribué à sa structure, notamment les phénols méthoxylés et la forme énolique de la β -dicétone. La portion β -dicétone centrale de la curcumine est conjuguée au glutathion par addition non enzymatique de Michael ou par une réaction catalysée par la GST pour former du glutathion [87,88]. La curcumine est un bon antioxydant, il a été démontré qu'elle est dix fois supérieure à la vitamine E [89].

Dans notre recherche, nous avons identifié laquelle la forme de la curcumine, (cur-énol et cur-anti-dicétone) (voir **Figure I-2**), possédant la meilleure propriété antioxydante. Nous avons également quantifié la propriété antioxydante locale en utilisant trois méthodes, l'ETS-NOCV, BDE et IP (voir le **Tableau I-5** et la **Figure I-2**).

Tableau I-5: Les valeurs de ETS-NOCV, BDE et IP en (Kcal / mol) des deux formes de la curcumine calculés au niveau PW91/TZP.

	Position	ETS-NOCV	BDE	IP
cur-énol	Position 1	254.08	136.12	125.10
	Position 2	253.66	135.73	
	Position 3	285.79	161.85	
cur-anti diketone	Position 1	256.18	136.80	131.64
	Position 2	256.30	136.84	

Le départ de l'atome d'hydrogène à partir de chaque position donne une valeur différente de l'activité antioxydante. Le pouvoir antioxydant d'une molécule dépend du site actif qui a la plus grande capacité à céder son atome d'hydrogène.

La molécule cur-énol présente les meilleures caractéristiques réductrices (donneuse d'électrons ou d'atome d'hydrogène) en raison de la faible valeur d'énergie

de dissociation du phénol en Position 2 et du faible potentiel d'ionisation (**Tableau I-5**), ce qui lui permet de jouer le meilleur rôle antioxydant. Nos résultats sont en accord avec les trois mécanismes (**HAT, SPLET, SET-PT**) et les résultats de recherches antérieures basées sur des évaluations expérimentales [35-37].

I-4 Orbitales moléculaires

Les deux formes de la curcumine, possède 97 orbitales moléculaires occupées et 194 électrons.

La transition de l'électron, allant de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) vers l'orbitale moléculaire la plus basse inoccupée (LUMO), porte la molécule d'un état fondamental S_0 vers le premier état excité singlet S_1 . Nous représentons dans la **Figure I-3**, les deux orbitales moléculaires (OM) mises en jeu lors de cette transition.

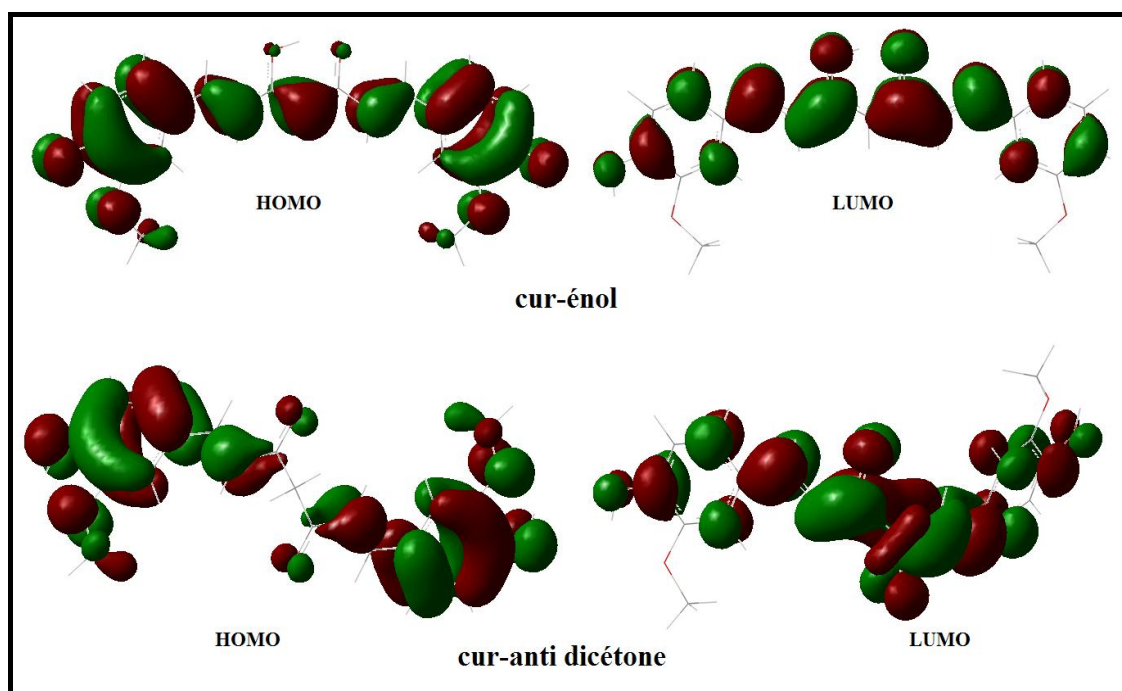


Figure I-3 : Représentation de l'HOMO et de la LUMO des deux formes de la curcumine (forme énolique et anti-dicétone)

D'après la **Figure I-3** nous remarquons que la HOMO des deux formes de la curcumine (cur-énol et cur-anti-dicétone), possède une énergie de (-7.071728 et -7.4188) eV respectivement, est très délocalisée sur toute la structure dans une orbitale

moléculaire π centrée principalement sur les deux cycles aromatiques et quelques atomes de la chaîne héptadiène), les oxygènes des deux groupes méthoxy (-OCH₃) sont aussi légèrement impliqués dans la HOMO.

Par contre la LUMO (**Figure I-3**) est une orbitales de type π^* , son énergie est (-1.633632 et -1.430992) eV respectivement, sa contribution ne comporte pas les groupes (-OCH₃).

I-5 Analyse topologique QTAIM :

Les valeurs des descripteurs QTAIM calculées au point critique de chaque composé sont reportées dans le **tableau I-6**. Ces descripteurs sont la densité électronique et son laplacien pour les liaisons hydrogène intramoléculaires. La curcumine a des capacités de liaison hydrogène donneur et accepteur. La partie centrale (β -dicétone), les groupes hydroxyle présents sur les cycles phényle et l'oxygène sur les groupes méthoxy sont les parties responsables des liaisons hydrogène.

Le point critique le plus important de la partie centrale (β -dicétone) est caractérisé par une valeur positive de la densité électronique $\rho(r)$, une valeur positive du laplacien $\nabla^2\rho(r)$ et une valeur négative de $H(r)$ et une valeur de $|V|/G$ comprise entre 1 et 2, ces paramètres; selon le classement de Espinosa et al correspondent à la liaison intermédiaires (entre covalente et ionique).

Tableau I-6 : Les propriétés topologiques (en unité atomique) aux niveaux des points critiques BCP de la curcumine pour les deux formes

	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	$V/ G(r) $	$H(r)$	$d(OH....O)$
cur-énoI					
BCP1	0.0220	0.1081	0.8652	0.0032	2.050
BCP2	0.0220	0.1082	0.8651	0.0032	2.051
BCP3	0.1066	0.0816	1.7163	-0.0515	1.395
cur-anti dicétone					
BCP1	0.0220	0.1082	0.8654	0.0032	2.049
BCP2	0.0220	0.1082	0.8657	0.0032	2.050

Les valeurs des densités électroniques et de leurs laplaciens indiqués localisent les liaisons hydrogène intramoléculaires (voir le **tableau I-6** et la **figure I-5**).

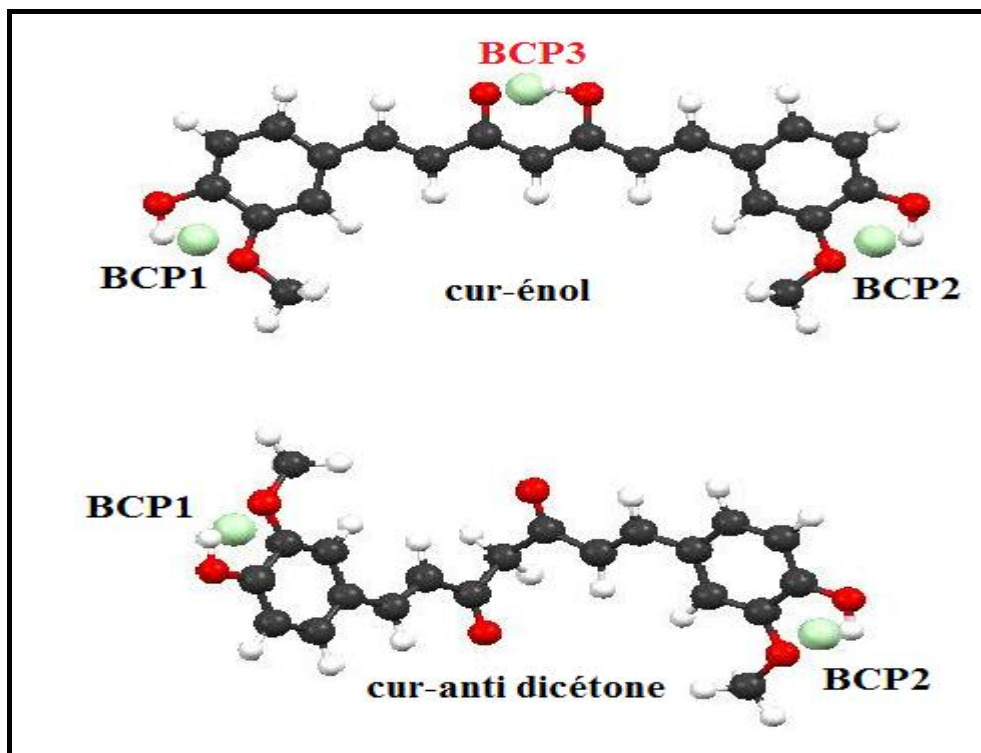


Figure I-4 : Représentation des points critiques par un graphe moléculaire des deux formes de la curcumine (cur-énol cur-anti dicétone)

I-6 Spectres d'absorption UV-visible des composés cur-énol et cur-anti dicétone

On a appliqué la méthode TDDFT avec quelque base et quelque fonctionnelle pour calculer théoriquement la longueur d'onde d'absorption des deux formes de la curcumine, en solvants DMSO. Tous les résultats obtenus sont reportés dans le **Tableau I-7**, concernant la longueur d'onde d'absorption (λ_{\max}) et la force d'oscillateurs f , et comparais ce résultat avec l'expérimental.

Tableau I-7 : Longueurs d'onde d'absorption λ_{max} et f, des deux formes de la curcumine, en solvants DMSO

	CAMB3LYP/ 6-311G	CAMB3LYP/ 6-311G (d, p)	B3LYP/ 6-311G (2d, 2p)	λ_{max}^{exp}
	λ_{max}^{theo}	λ_{max}^{theo}	λ_{max}^{theo}	
cur-énol	377	377	454	434
cur-anti diketone	343	333	394	/

Les résultats obtenus sont comparés avec l'expérimental, nous pouvons ainsi conclure que la fonctionnelle B3LYP associée avec la base 6-311G (2d, 2p) offrent une représentation théorique idéale.

Les spectres d'absorption UV-Visible de la cur-énol et cur-anti-dicétone sont calculées à l'état solvaté; ce spectre ne montre qu'une seule bande; les valeurs d'absorption λ_{max} sont rapportées dans le **Tableau I-8** et visualisées sur la **Figure I-6**.

Dans les deux structures cur-énol et cur-anti-dicétone, l'augmentation de la polarité du solvant s'accompagne de deux effets; bathochromique et hyperchromique.

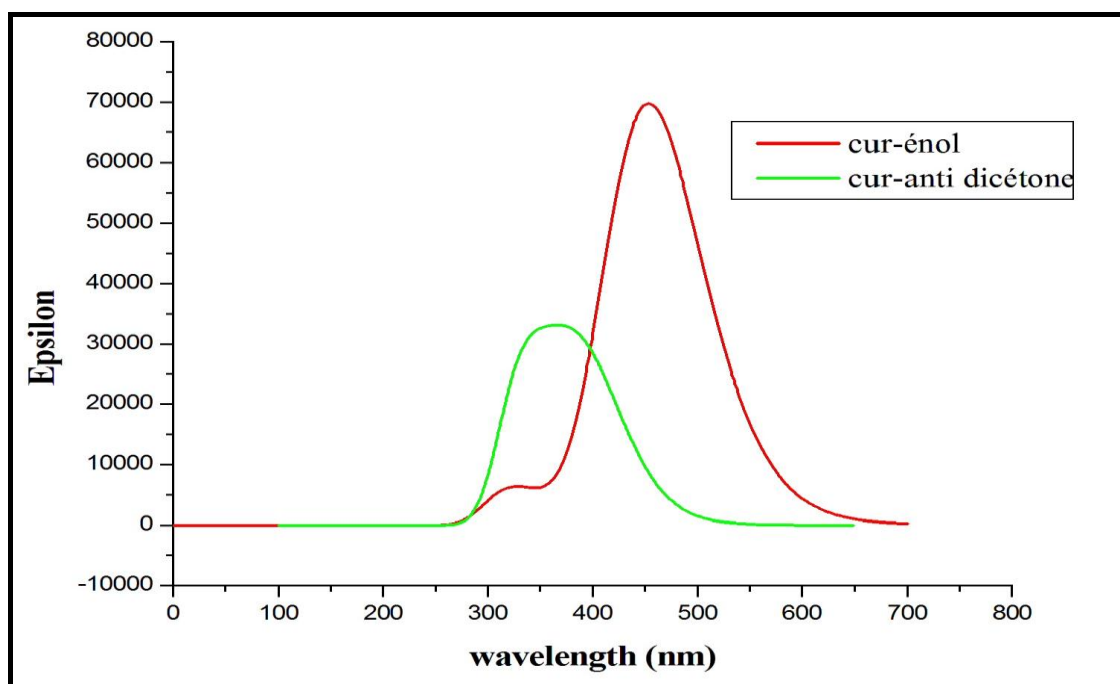


Figure I-5: Spectres UV-visible de cur-énol et cur-anti-dicétone en solvant (DMSO)

Tableau I-8: Absorption maximale de la curcumine pour les deux formes calculée en DMSO, au niveau B3LYP/6-311G (2d, 2p)

	$\lambda_{max}^{théo}$ (nm)	f	λ_{max}^{exp} [90]
cur-énol	454	1.7086	434
cur-anti dicétone	394	0.0559	/

Les propriétés nodales des orbitales HOMO et LUMO du composé cur-anti-dicétone confirment la nature de la transition et mettent en évidence la présence d'un léger transfert de charge lors de l'excitation (voir **Figure I-5**). La planéité de la cur-énol et la présence de conjugaison due aux doubles liaisons 3 C = C dans sa partie centrale expliquent les valeurs élevées du coefficient d'absorption molaire et de λ_{max} (voir **Tableau I-8** et **Figure I-5**).

I-6-1 Longueurs d'onde d'absorption et d'émission de la curcumine forme énoil

Nous appliquons la méthode TD/B3LYP/6-311G (2d, 2p) pour calculer théoriquement les longueurs d'onde d'absorption et d'émission de la curcumine, dans différents solvants (**DMSO, eau, méthanol, éthanol, THF, acétonitrile et cyclohexane**). Tous les résultats obtenus sont reportés dans le **Tableau I-9**, concernant la longueur d'onde d'absorption/d'émission (λ_{max}), la force d'oscillateurs f et le déplacement de Stokes ($\Delta\lambda$).

Tableau I-9: comparaison de l'absorption et l'émission maximale de la curcumine en quelque solution avec l'expérimental

cur-énol	Absorbance (nm)		Emission (nm)		Déplacement de stokes
	$\lambda_{Théo}^{Abs}$ ([90])	f	$\lambda_{Théo}^{Abs}$ ([90])	f	
DMSO	454.18 (434)	1.7086	529.05 (518)	2.0297	75 (84)
eau	451.67 (414)	1.6829	530.19 (537)	2.0338	78 (123)
méthanol	451.08 (422)	1.6819	527.73 (534)	2.0250	77 (112)
éthanol	451.96 (422)	1.6925	526.36 (526)	2.0199	74 (104)
THF	451.24 (422)	1.7066	514.11 (477)	1.9723	63 (55)
acétonitrile	451.68 (418)	1.6869	528.10 (507)	2.0264	76 (89)
cyclohexane	445.46 (408)	1.7128	478.81 (437)	1.8010	34 (29)

Pour la curcumine forme énol, dans les différents solvants utilisés, la valeur de la longueur d'onde d'absorption la plus élevée est obtenue dans le solvant DMSO.

Dans la **Figure I-6**, nous présentons les spectres d'absorption et d'émission de la curcumine forme énol dans les différents solvants, en utilisant la méthode B3LYP/6-311G (2d, 2p).

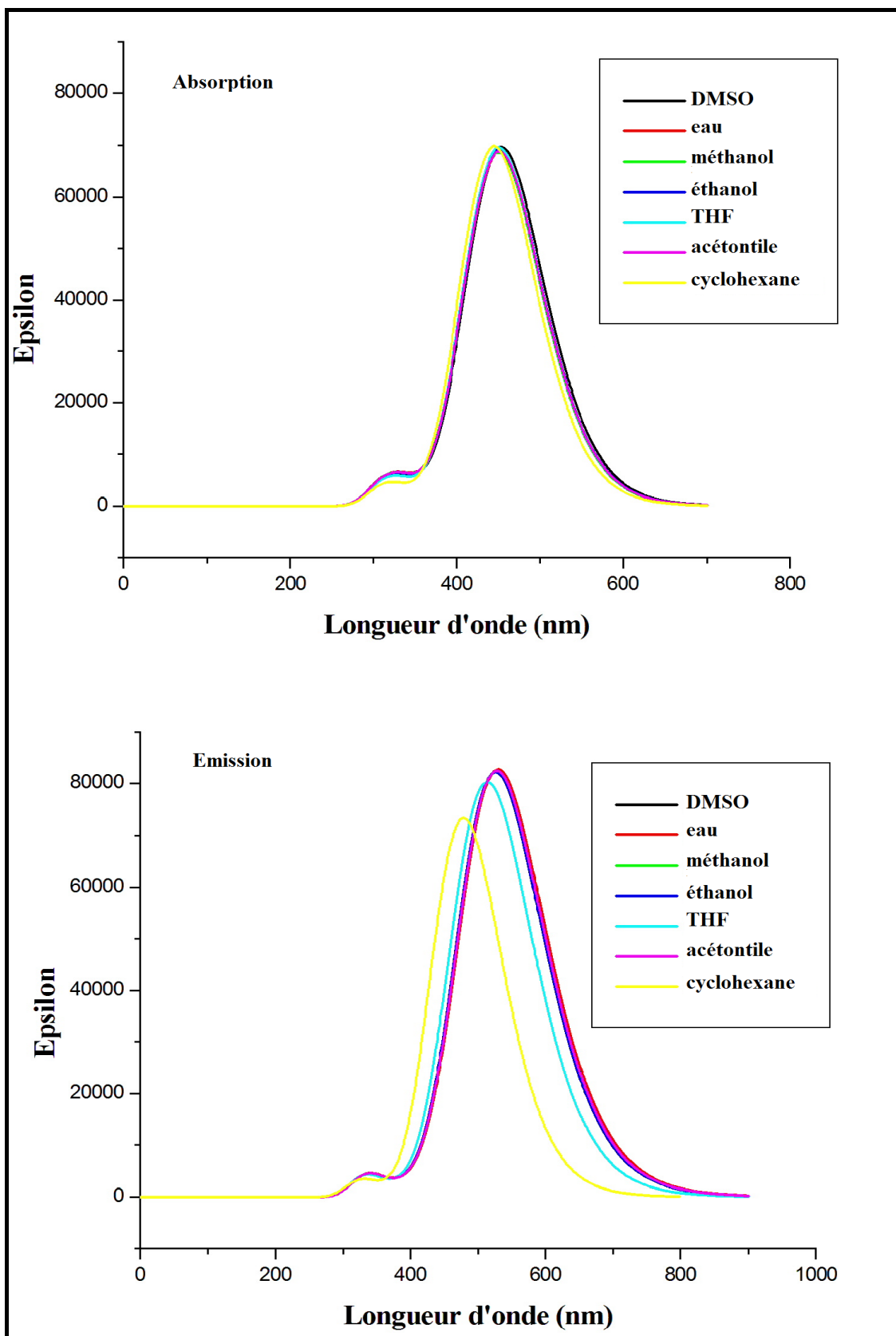


Figure I-6: Spectres d'absorption et d'émission de la curcumine forme éol

Cette figure montre un abaissement des longueurs d'onde d'absorption dans les solvants apolaires (spécialement dans le cyclohexane $\lambda_{\text{abs}} = 445.46 \text{ nm}$). La longueur d'onde d'absorption de la curcumine forme énol dans les différents milieux suit l'ordre:

DMSO > éthanol > acétonitile > eau > THF > méthanol > cyclohexane.

La **Figure I-7** montre que les spectres d'absorption dans tous les solvants sont presque superposés.

La valeur maximale de la longueur d'onde d'émission λ_{em} , pour les différents solvants est obtenue avec l'eau. La longueur d'onde d'émission λ_{em} de la curcumine forme énol augmente en partant du cyclohexane (le moins polaire) vers l'eau (le plus polaire). La force d'oscillateur f , qui représente la probabilité de la transition, est plus importante dans les solvants polaires que dans les solvants non-polaires. Dans tous les milieux, l'ordre de longueurs d'onde d'émission évolue comme suit:

eau > DMSO > acétonitile > méthanol > éthanol > THF > cyclohexane.

I-7 Conclusion

Nous avons présenté, dans le cadre de ce chapitre, des calculs théoriques sur l'étude de la structure électronique, spectroscopique et l'activité antioxydante des deux formes de la curcumine, cur-énol et cur-anti-dicétone, au moyen du code de calcul GAUSSIAN 09.

Les travaux théoriques réalisés dans ce mémoire, nous ont permis d'étudier en détail, au niveau de la méthode DFT en utilisant la fonctionnelle (B3LYP), et la base 6-311G (2d, 2p), les paramètres structuraux et énergétiques de l'état fondamental de la curcumine.

Les résultats obtenus par des calculs quantiques dans les méthodes DFT et TDDFT ont mis en évidence des propriétés intéressantes de la curcumine. La cur-énol est énergiquement la forme la plus stable et s'est avérée plus efficace que son tautomère cur-anti-dicétone. Les propriétés antioxydantes globales et locales révélées par trois mécanismes, le HAT, le SET-PT et le SPLET donnent un radical de la curcumine et un atome d'hydrogène. Dans tous les mécanismes, la curcumine cède son hydrogène pour réduire les radicaux libres.

A partir des valeurs des enthalpies trouvées, il a été montré que le HAT représente le mécanisme de transfert le plus probable par rapport aux deux autres mécanismes, pour les deux formes de la curcumine. Les énergies obtenues pour ces trois mécanismes, confirment que la forme énol de la curcumine est la structure la plus active. Elle possède les plus basses valeurs de l'énergie de dissociation de la liaison OH.

Les propriétés antioxydantes globales et locales de la forme cur-énol, révélées à la fois par les méthodes ETS-NOCV, BDE et IP sont les meilleures.

L'amélioration des paramètres de spectroscopie UV-visible de la forme cur-énol par rapport à la cur-anti-dicétone est attribuée à la présence de la liaison hydrogène; localisée par la méthode QTAIM et également à la conjugaison sur les doubles liaisons présentes dans la forme cur-énol.

La forme des orbitales moléculaires HOMO et LUMO des deux formes (énol et anti-dicétone) de la curcumine, a montré que les lobes de la HOMO sont délocalisés

sur toute la structure dans une orbitale moléculaire de type π , les oxygènes des deux groupes méthoxy ($-\text{OCH}_3$) sont aussi légèrement impliqués dans la HOMO. Par contre la LUMO est une orbitales de type π^* , sa forme ne montre pas la contribution des groupes $-\text{OCH}_3$.

L'influence de solvant sur le composé curcumine donne un effet hyperchromique et bathochromique.

Référence:

- [1] W.H. Koppenol, 100 Years of peroxynitrite chemistry and 11 years of peroxynitrite biochemistry. *Redox Report*. 6(6) (2001) 339–341.
- [2] H. Sies, Role of reactive oxygen species in biological processes. *Klin Wochenschr*. 69 (21-23) (1991) 965-968.
- [3] G.E. Hatch, Pollution and Oxidative Stress in Schoolchildren. *Indian Pediatr*. 47 (2010) 233.
- [4] G.S. Hotamisligil, Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 444 (2006) 860-867.
- [5] A.V. Rao, B. Balachandran, Role of oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative diseases. *Nutr. Neurosci*. 5, 291-309, (2002).
- [6] S. R. Robinson, G. M. Bishop, J. Hardy, D.J. Selkoe, The Search for an Amyloid Solution. *Science*. 298 (2002) 962-964.
- [7] M. P. Mattson, Oxidative Stress, Perturbed Calcium Homeostasis, and Immune Dysfunction in Alzheimer's Disease. *J. Neurovirol*. 8 (2002) 539-550,.
- [8] F.I. Miglior, J. Campion, J.A. Martinez, Weight gain induced by high-fat feeding involves increased liver oxidative stress. *Obesity (Silver Spring)*. 14(7) (2006) 1118–1123.
- [9] T. Finkel, N.J. Holbrook, Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 408 (2000) 239-247.
- [10] R.S. Sohal, R.J. Mockett, W.C. Orr, Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis. *Free Rad. Bio.Med*. 33 (2002) 575-586.
- [11] X. Leverage, Hyperglycemia and oxidative stress: complex relationships with attractive prospects. *Intensive Care Med*. 29 (4) (2003) 511-514.
- [12] E.A.M. Al-Sherbini, A. El-Noury, M. El-Rouby, T. Ibrahim, Vitamin E (α -tocopherol) enhances the PDT action of hematoporphyrin derivatives on cervical cancer cells. *Med. Laser Appl*. 24 (1) (2009) 65-73.
- [13] J.N. Hathcock, A. Azzi, J. Blumberg, T. Bray, A. Dickinson, B. Frei, I. Jialal, C.S. Johnston, F.J. Kelly, K. Kraemer, L. Packer, S. Parthasarathy, H. Sies, M.G. Traber, Am. Vitamins E and C are safe across a broad range of intakes. *J. Clin. Nutr*. 81 (4) (2005) 736-745.
- [14] M.S. Refat, S.A. El-Shazly, Identification of a new anti-diabetic agent by combining VOSO₄ and vitamin E in a single molecule: studies on its spectral, thermal and pharmacological properties. *Eur. J. Med. Chem*. 45 (9) (2010) 3070-3077.

- [15] B. L. halvorsen, M. H. Carlsen, Content of redox-active compounds (ie, antioxidants) in foods consumed in the United States. *Am. J. Clin. Nutr.* 84 (1) (2006) 95-135.
- [16] J.C. Tilak, M. Banerjee, Antioxidant availability of turmeric in relation to its medicinal and culinary uses. *Phytother Res.* 18 (10) (2004) 798-804.
- [17] L. Shen, H.F. Ji, Theoretical study on physicochemical properties of curcumin. *Spectrochim Acta.A. Mol. Biomol.Spectrosc.* 67 (3-4) (2007) 619-623.
- [18] A.C.P. Reddy, B. R. Lokesh, Studies on spice principles as antioxidants in the inhibition of lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Molecular Cell. Biochem.* 111 (1-2) (1992) 117-124.
- [19] R.A.A. Kowluru, M. Kanwar, Effects of curcumin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes. *Nutr. Metab.* 4, 8, (2007).
- [20] T. M. Kolev, E. A. Velcheva, B. A. Stamboliyska, M. Spitteller, DFT and Experimental Studies of the Structure and Vibrational Spectra of Curcumin. *Int. J. Quantum Chem.* 102 (2005) 1069-1079.
- [21] P. Scartezzini, E. Speroni, Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. *J. Ethnopharmacol.* 71 (1-2) (2000) 23-43.
- [22] H.P.T. Ammon, M.A. Wahl, Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Med.* 57 (1) (1991) 1-7.
- [23] R. Selvam, L. Subramanian, R. Gayathri, N. Angayarkanni, The anti-oxidant activity of turmeric (*Curcuma longa*). *J. Ethnopharmacol.* 47 (2) (1995) 59-67.
- [24] R. Béliveau, D. Gingras, Éditions du Trécarrée. Outremont, (2005).
- [25] K. Polasa, T.C. Raghuram, T. P. Krishna, K. Krishnaswamy, Effect of turmeric on urinary mutagens in smokers. *Mutagenesis.* 7 (2) (1992) 107-109.
- [26] S. Bisht, G. Feldmann, S. Soni, R. Ravi, C. Karikar, A. Maitra. Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("nanocurcumin"): a novel strategy for human cancer therapy. *J Nanobiotechnology.* 5 (2007) 3.
- [27] A. D. Becke, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648.
- [28] 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, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, *Gaussian 09* (Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009)

[30] P. N. Ravindran, K. Nirmal Babu, K. Sivaraman, *Medicinal and Aromatic Plants—Industrial Profiles: Turmeric: The Genus Curcuma*. CRC Press, Washintogton. (2007) 484 p.

[31] B. B. Aggarwal, C. Sundaram, N. Malani, H. Ichikawa, Curcumin: the Indian solid gold. *Adv. Exp. Med. Biol.* 595 (2007) 1–75.

[32] M.C. Perry, *Mémoire Chimie*, Montréal. (2008).

[33] P. Delaveau, A. Michel, *J. Indien Med.* 6,130, (1987).

[34] B.B. Aggarwal, I.D. Bhatt, H. Ichikawa, K.S. Ahn, G. Sethi, S.K. Sandur, Curcumin - Biological and medicinal properties. *Bio. Med.* 61 (2006) 297.

[35] L. Shen, H. F. Ji, Theoretical study on physicochemical properties of curcumin. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 67 (3-4) (2007) 619-623.

[36] A.C.P. Reddy, B. R. Lokesh, Studies on spice principles as antioxidants in the inhibition of lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Molecular Cell. Biochem.* 111 (1992) 117-124.

[37] R. A. A. Kowluru, M. Kanwar, Effects of curcumin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes. *Nutr. Metab.* 4 (2007) 8.

[38] S. Gaurisankar, D. Tanya, Anti cancer effects of curcumin: cycle of life and death. *Anti Cell. Div.* 3 (2008)14.

[39] P. J. Roughley, D. A. Whiting, Experiments in the biosynthesis of curcumin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* 20 (1973) 2379–2388.

[40] V. Lampe, J. Milobedzka, V. Kostaneski, Zur Kenntnis des Curcumins. *Ber Deutsch Chem Ges.* 43 (1910) 2163-2170.

[41] V. Lampe, J. Milobedzka, Studien uber Curcumin. *Ber. Deutsch Chem. Ges.* 46 (1913) 2235-2240.

- [42] K. I. Priyadarsini, Chemical and structural features influencing the biological activity of curcumin. *Curr. Pharm. Des.* 19 (2013) 2093–2100.
- [43] M. Patil, B. V. Shivaprakash, Pharmacology and Clinical Use of Dimethyl Sulfoxide (DMSO): A Review. *International Journal of Molecular Veterinary Research.* 3 (6) (2013) 23–33.
- [44] Y. J. Wang, M. H. Pan, A. L. Cheng, L. I. Lin, Y. S. Ho, C. Y. Hsieh, J. K. Lin, Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 15 (12) (1997) 1867–1876.
- [45] H. H. Tonnesen, J. Karlsen, Studies on curcumin and curcuminoids. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung.* 180 (1985) 402–404.
- [46] A. N. Nurfini, M. S. Reksahadiprojo, H. Timmerman, U. A. Jenie, D. Sugiyanto, H. Van Der Goot, Synthesis of some symmetrical curcumin derivatives and their antiinflammatory activity. *European Journal of Medicinal Chemistry, Eur. J. Med. Chem.* 32 (4) (1997) 321–328.
- [47] R. R. Satoskar, S. J. Shah, S. G. Shenoy. Evaluation of anti-inflammatory property of curcumin (diferuloyl methane) in patients with postoperative inflammation. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 24(12) (1986) 651–654.
- [48] R. Kuttan, P. Bhanumathy, K. Nirmala, M.C. George. Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*). *Cancer Lett.* 29 (2) (1985) 197–202.
- [49] S. Toda, T. Miyase, H. Arichi, H. Tanizawa, Y. Takino. Natural antioxidants. III. Antioxidative components isolated from rhizome of *Curcuma longa* L. *Chem. Pharm. Bull.* 33 (1985) 1725–1728.
- [50] G. S. Sidhu, A. K. Singh, D. Thaloor, K. K. Banaudha, G. K. Patnaik, R. C. Srimal, R. K. Maheshwari. Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound Repair Regen.* 6 (1998) 167–177.
- [51] P.S. Negi, G. K. Jayaprakasha, L. Jagan Mohan Rao, K. K. Sakariah, Antibacterial activity of turmeric oil: a byproduct from curcumin manufacture. *J. Agric. Food Chem.* 47 (1999) 4297–4300.
- [52] M. Nose, T. Koide, Y. Ogihara, Y. Yabu, N. Ohta, Trypanocidal effects of curcumin in vitro. *Biol. Pharm. Bull.* 21 (1998) 643–645.
- [53] T. Koide, M. Nose, Y. Ogihara, Y. Yabu, N. Ohta, Leishmanicidal effect of curcumin in vitro. *Biol. Pharm. Bull.* 25 (2002) 131–133.

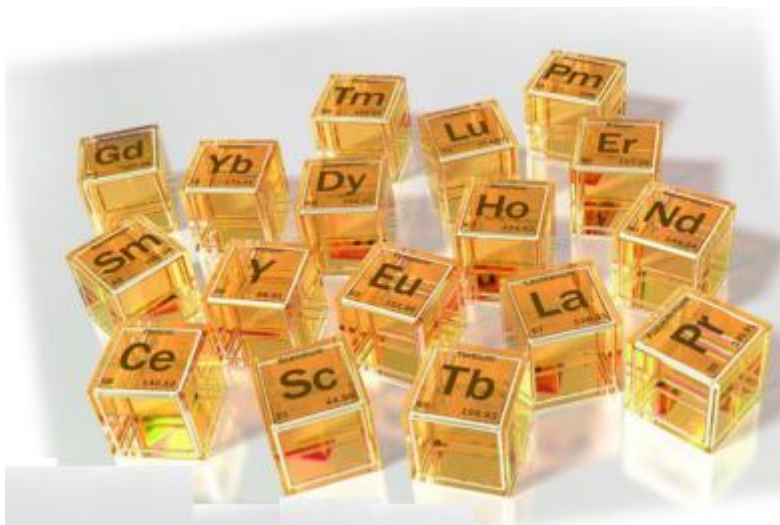
- [54] R. C. Reddy, P. G. Vatsala, V. G. Keshamouni, G. Padmanaban, P. N. Rangarajan, Curcumin for malaria therapy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 326(2) (2005) 472–474.
- [55] S. C. Gupta, S. Prasad, J. H. Kim, S. Patchva, L. J. Webb, I. K. Priyadarsini, B. B. Aggarwal, Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies. *Nat .Prod. Rep.* 28 (12) (2011) 1937–1955.
- [56] H. P. Ammon, M. A. Wahl, Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Med.* 57 (1) (1991) 1–7.
- [57] H. H. Tønnesen, J. Karlsen, A. Mostad, Structural Studies of Curcuminoids . I. The Crystal Structure of Curcumin. *ActaChem. Scand.* B36 (1982) 475-479.
- [58] J. T. Mague, W. L. Alworth, F. L. Payton. *Acta Crystallogr.* (2004), C60, 608-610.
- [59] H.Y. Zhang, Y.M. Sun, X.L. Wang, Substituent Effects on O-H Bond dissociation Enthalpies and Ionization Potentials of Catechols: A DFT Study and Its Implications in the Rational Design of Phenolic Antioxidants and Elucidation of Structure–Activity Relationships for Flavonoid Antioxidants. *J. Chem. Eur.* 9 (2003) 502-508.
- [60] H.Y. Zhang, H. F. Ji, How vitamin E scavenges DPPH radicals in polar protic media. *New J. Chem.* 30 (2006) 503-504.
- [61] V.B. Luzhkov, Mechanisms of antioxidant activity: The DFT study of hydrogen abstraction from phenol and toluene by the hydroperoxyl radical. *Chem. Phys.* 314 (2005) 212-117.
- [62] B. Rojano, J. Saez, G. Schinella, J. Quijano, E. Vélez, A. Gil, R. Notario, *J. Mol. Struct.(Theochem).* 1 (2008) 877.
- [63] L. Estévez, R.A. Mosquera, Molecular Structure and Antioxidant Properties of Delphinidin. *J. Phys. Chem. A.* 112 (2008) 10614- 10623.
- [64] J. Rimarčík, V. Lukeš, E. Klein, M. Ilčin, *J. Mol. Struct.(Theochem).*25 (2010) 952.
- [65] J. E. Bartmess, Thermodynamics of the Electron and the Proton. *J. Phys. Chem.* 98 (1994) 6420-6424.
- [66] M. Mitoraj, A. Michalak, Natural orbitales for chemical valence as descriptors of chemical bonding in transition metal complexes. *J Mol Model* 13 (2007) 347-355.
- [67] M. P. Mitoraj, M. Parafiniuk, M. Srebro et al, Applications of the ETS-NOCV method in descriptions of chemical reactions. *J Mol Model* 17 (2011) 2337-2352.

- [68] M. P. Mitoraj, A. Michalak, T. Ziegler, On the Nature of the Agostic Bond between Metal Centers and β -Hydrogen Atoms in Alkyl Complexes. An Analysis Based on the Extended Transition State Method and the Natural Orbitals for Chemical Valence Scheme (ETS-NOCV). *Organometallics* 28 (2009) 3727-3733.
- [69] M. P. Mitoraj, A. Michalak, Theoretical description of halogen bonding – an insight based on the natural orbitales for chemical valence combined with the extended-transition-state method (ETS-NOCV). *J Mol Model* 19 (2012) 4681-4688.
- [70] K. Dyduch, M. P. Mitoraj, A. Michalak, ETS-NOCV description of σ -hole bonding. *J Mol Model* 19 (2012) 2747-2758.
- [71] Y. H. Kan, Covalent or not? Energy decomposition analysis of metal–metal bonding in alkaline-Earth dimetallocene complexes. *J Mol Struct Theochem.* 894 (2009) 88-92.
- [72] K. K. Pandey, Structure and energy decomposition analysis of metal–metal bonding in [PhM–MPh] and [CIM–MCl] (M = Zn, Cd, Hg). *J Mol Struct Theochem.* 823 (2007) 59-64.
- [73] M. P. Mitoraj, A. Michalak, T. Ziegler, A Combined Charge and Energy Decomposition Scheme for Bond Analysis. *J Chem Theory Comput.* 5 (2009) 962-975.
- [74] M. Mitoraj, A. Michalak, Applications of natural orbitales for chemical valence in a description of bonding in conjugated molecules. *J Mol Model.* 14 (2008) 681-687.
- [75] M. P. Mitoraj, R. Kurczab, M. Boczar et al, Theoretical description of hydrogen bonding in oxalic acid dimer and trimer based on the combined extended-transition-state energy decomposition analysis and natural orbitales for chemical valence (ETS-NOCV). *J Mol Model.* 16 (2010) 1789-1795.
- [76] M. P. Mitoraj, Bonding in Ammonia Borane: An Analysis Based on the Natural Orbitals for Chemical Valence and the Extended Transition State Method (ETS-NOCV). *J Phys Chem. A* 115 (2011) 14708-14716.
- [77] R. F. Nalewajski, S. J. Formosinho, A. J. C Varandas, J. Mrozek, Quantum mechanical valence study of a bond-breaking–bondforming process in triatomic systems. *Int J Quantum Chem.* 52 (1994) 1153–1176.
- [78] R. F. Nalewajski, J. Mrozek, Modified valence indices from the two-particle density matrix. *Int J Quantum Chem.* 51 (1994) 187–200.
- [79] R. F. Nalewajski, J. Mrozek, Hartree-Fock difference approach to chemical valence: three-electron indices in UHF approximation. *Int J Quantum Chem.* 57 (1996) 377–389.

- [80] R. F. Nalewajski, J. Mrozek, G. Mazur, Quantum chemical valence indices from the one-determinantal difference approach. *Can J Chem.* 74 (1996) 1121–1130.
- [81] R. F. Nalewajski, J. Mrozek, A. Michalak, Two-electron valence indices from the Kohn-Sham orbitals. *Int J Quantum Chem.* 61 (1997) 589–601.
- [82] A. Michalak, R. L. DeKock, T. Ziegler, Bond multiplicity in transition-metal complexes: applications of two-electron valence indices. *J Phys Chem. A* 112 (2008) 7256–7263.
- [83] R. F. Nalewajski, A. Michalak, Exploring bonding patterns of molecular systems using quantum mechanical bond multiplicities. *Pol J Chem.* 72 (1998) 1779–1791
- [84] C. Chang, M. Pelissier, P. Durand, Regular 2-component pauli-like effective-hamiltonians in dirac theory. *Phys Scr.* 34 (1986) 394–404.
- [85] A. Michalak, M. Mitoraj, T. Ziegler, Bond orbitals from chemical valence theory. *J Phys Chem. A* 112 (2008) 1933–1939.
- [86] E. Broclawik, J. Załucka, P. Kozyra et al, Formaldehyde activation by Cu(I) and Ag(I) sites in ZSM-5: ETS-NOCV analysis of charge transfer processes. *Catal Today.* 169 (2011) 45–51.
- [87] S. Awasthi, U. Pandya, S. S. Singhal, J. T. Lin, V. Thiviyanathan, W. E. Seifert Jr, Y. C. Awasthi, G. A. Ansari, Curcumin-glutathione interactions and the role of human glutathione S-transferase P1-1. *Chem. Biol. Interact.* 128 (2000) 19-38
- [88] K. Adams Brian, Cai Jiyang, Armstrong Jeff, Herold Marike, J. Lu Yang, Sun Aiming, P. Snyder James, Liotta Dennis, Jones Dean, Shoji Mamoru, a novel synthetic curcumin analog, induces apoptosis in cancer cells via a redox-dependent mechanism. *Anti-Cancer Drugs.* 16 (2005) EF24, 263-275.
- [89] M. Sujata, Khopde, K. Indira Priyadarsini, P. Venkatesan, M. N. A. Rao, Free radical scavenging ability and antioxidant efficiency of curcumin and its substituted analogue. *Biophysical Chemistry.* 80 (1999) 85-91
- [90] Digambara Patra, Christelle Barakat, Synchronous fluorescence spectroscopic study of solvatochromic curcumin dye. *Spectrochimica Acta. Part A* 79 (2011) 1034 - 1041.

CHAPITRE 2

ETUDE THÉORIQUE DES LANTHANIDES À BASE DE LA CURCUMINE



II-1 Introduction

L'arrangement structural d'une molécule stable, est étroitement lié à ses propriétés chimiques et physiques. La connaissance de la répartition électronique et la topologie moléculaire est primordiale pour rechercher une propriété ciblée.

Les complexes organolanthanides, curcumine-lanthanides étudiés dans ce chapitre sont $[\text{Ln}(\text{tpy})(\text{cur})(\text{NO}_3)_2]$ et $[\text{Ln}(\text{tpy})(\text{scur})(\text{NO}_3)_2]$ ou $\text{Ln} = \text{La}, \text{Gd}, \text{et Lu}$ a été synthétisée et caractérisés structurellement par diffraction des rayons X par l'équipe de Hussain et al. [1]

Le peu d'études théoriques effectuées sur ces complexes est l'une des raisons pour laquelle nous allons aborder l'analyse de leur structure électronique au moyen des calculs quantiques. La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) a également été utilisée pour mieux comprendre le mécanisme de complexation. L'activité antioxydante de la curcumine et ses complexes a été évaluée à l'aide des méthodes quantiques.

RÉSULTAT ET DISCUSSION

La chimie des lanthanides s'est développée rapidement, ces dernières années. La compréhension de la liaison entre le lanthanide et les ligands est importante pour mieux comprendre la structure, les propriétés et la réactivité chimique des composés lanthanides [2, 3].

II-2 Choix de la méthode de calcul adaptée aux éléments lourds

Les composés que nous allons étudier dans le cadre de cette thèse comportent au minimum une soixantaine d'atomes ; la méthode à choisir doit être fiable et en mesure de traiter des systèmes de grande taille avec précision. De plus, il nous faut non seulement calculer l'énergie d'un complexe, mais de pouvoir optimiser sa géométrie et déterminer son spectre vibrationnel. L'utilisation de la théorie de la fonctionnelle de la densité.

Les calculs DFT ont été effectués avec le programme ADF (*Amsterdam Density Functional*) en utilisant la fonctionnelle GGA: PW91. Les bases utilisées sont de type Slaterienne triple- ζ pour les orbitales de valence de l'ensemble des atomes. L'approximation des coeurs gelés a été utilisée pour les orbitales de cœur, à savoir jusqu'à l'orbitale $1s$ pour C, N, O ; $5p$ pour l'atome du lanthanide. Des corrections relativistes de type ZORA ont été utilisées. [4-8]

II-3 Systèmes étudiés

La **Figure II-1** schématise les systèmes étudiés dans ce travail. Ces complexes de lanthanide, curcumine (cur) $[\text{Ln}(\text{cur})(\text{L}_1)(\text{L}_2)_2]$ ($\text{Ln} = \text{La}$ et Gd , L_1 : terpyridine et L_2 : nitrate) sont synthétisés par le groupe de Akhtar Hussain à l'*Institut indien des sciences de Bangalore* [9]. L'analyse structurale aux rayons-X montre que le nombre de coordination de l'ion lanthanide est 9.

Le ligand terpyridine (ph-tpy) forme un mode tridenté avec le lanthanide. La curcumine monoanionique et ligands de nitrate se lient avec le métal dans un mode bidentate [9].

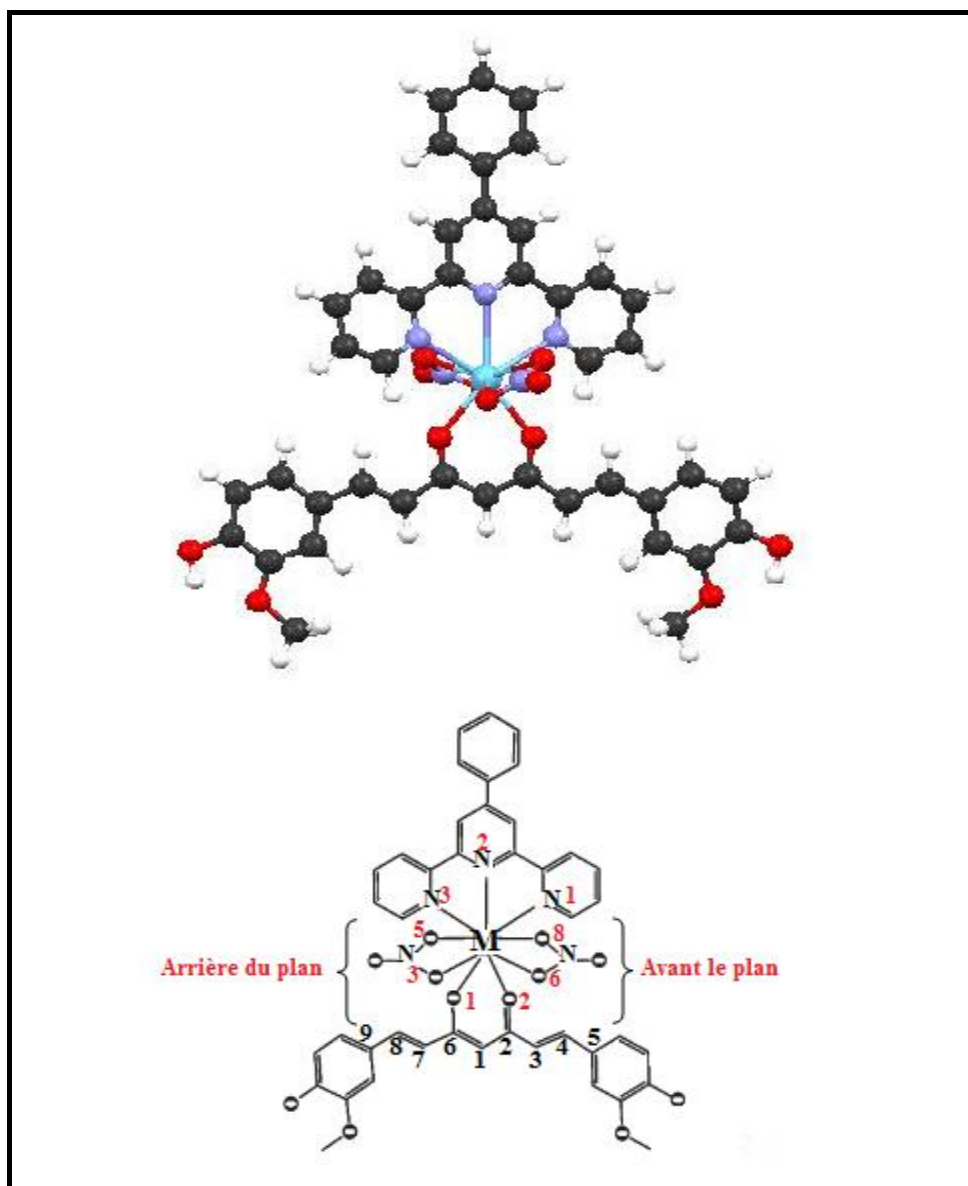


Figure II-1: schéma représentatif des systèmes étudiés (cur-Ln ou Ln=La, Gd et Lu)

Les structures trouvées par diffraction aux rayons X constituent notre point de départ. Concernant le complexe au lutétium, pour lequel aucune structure expérimentale n'est disponible, nous avons établi une approximation basée sur les rayons ioniques Ln^{+3} , en prenant les structures du complexe lanthane et gadolinium comme point de départ pour le complexe du lutétium. Pour le composé à couche ouverte (cur-Gd), des calculs quantiques avec différents spin ont été effectués. La géométrie la plus stable pour ce complexe respecte la règle de Hund.

Le **Tableau II-1** rassemble une sélection de longueurs de liaisons et d'angles. On constate que la fonctionnelle PW91 donne des valeurs proches aux valeurs expérimentales,

avec une sous-estimation des distances In-curcumine. Dans le cas du lanthane les valeurs des La-O1 et La-O2 sont respectivement plus courtes de (0.002 et 0.007) Å que les valeurs expérimentales. Les angles sont remarquablement bien reproduits avec des déviations entre (1-11) °.

Tableau II-1 : Paramètres structuraux, longueurs de liaisons, angles plans et angles dièdres calculés pour les trois complexes (Å)

	cur-La		cur-Gd		cur-Lu						
	Théorique	Expérimental	Théorique	Expérimental							
Ln-O(1)	2.398	2.400 (4)	2.303	2.307	2.233						
Ln-O(2)	2.403	2.410 (4)	2.302	2.315	2.234						
Ln-N(1)	2.686	2.665 (5)	2.576	2.575	2.504						
Ln-N(3)	2.684	2.631 (5)	2.574	2.544	2.499						
<u>Arrière (NO₃)</u>											
{ Ln-O(3)	2.634	2.636 (5)	2.542	2.493	2.433						
						{ Ln-O(5)	2.642	2.609 (5)	2.519	2.520	2.498
<u>Avant (NO₃)</u>											
{ Ln-O(6)	2.646	2.617 (5)	2.522	2.490	2.434						
						{ Ln-O(8)	2.638	2.615 (5)	2.542	2.519	2.501
O(1)-Ln-O(2)	72	73 (13)	76	75.6	78.9						
O(3)-Ln-O(5)	49	48 (14)	51.3	50.1	52.5						
O(6)-Ln-O(8)	49	48 (14)	51.2	50.2	52.5						
N(1)-Ln-N(3)	120	121(14)	125.5	126.0	129.3						
<u>Avant (NO₃)</u>											
{ O(1)-Ln-O(8)	75	72 (15)	75.8	72	76.2						
						{ O(8)-Ln-N(3)	73	79 (15)	72.9	77.8	72.3
O(6)-Ln-N(1)	72	70 (16)	72.4	79.4	73.8						
<u>Arrière (NO₃)</u>											
{ O(1)-Ln-O(5)	81	80 (14)	82.5	78.4	81.4						
						{ O(5)-Ln-N(3)	70	68 (16)	72.8	68.2	54.1
O(3)-Ln-N(1)	72	68 (16)	72.7	69.7	72.4						
O(1)-O(2)-N(1)-N(3)	20	09	25.7	12.8	28.9						
O(3)-O(5)-O(8)-O(6)	64	62	76	66.7	81.7						

Les longueurs de liaison Ln-O calculées pour le complexe au gadolinium suivent la même manière de calcul. Les longueurs de liaison Ln-N de la terpyridine sont surestimées (0.021, 0.051 et 0.001, 0.03) Å par rapport aux valeurs cristallographiques respectivement lanthane et gadolinium.

La forte déviation par rapport à l'expérimental se situe au niveau des deux angles dièdres [O(1)-O(2)-N(1)-N(3), O(3)-O(5)-O(8)-O(6)]. Pour les deux composés au lanthane et gadolinium les écarts sont évalués (11, 2 et 12.9, 9.3)° respectivement.

II-4 Analyse topologique QTAIM

Le professeur Richard Bader a développé la théorie quantique des atomes dans les molécules Quantum Theory of Atoms in Molecules (**QTAIM**) [10], cet approche est un modèle de chimie quantique caractérisant la liaison chimique d'un système en se basant sur une approche topologique de la densité de charge. En plus de la liaison, l'**AIM** permet le calcul de certaines propriétés physiques sur une base par atome, en divisant l'espace en volumes atomiques contenant chacun exactement un noyau.

Le meilleure description peut être basée sur d'autres propriétés telles que la densité d'énergie cinétique $G(r)$, la densité d'énergie électronique totale $H(r)$, et le rapport de ces quantités à la densité électronique $\rho(r)$ [11]. Le laplacien est lié à la densité d'énergie cinétique $G(r)$ (partout positif) et à la densité d'énergie potentielle $V(r)$ (partout négatif) à chaque point [12]. Ces deux propriétés montrent un comportement différent dans les différents types des liaisons et sont donc utilisées dans des analyses topologiques de complexes des métaux de transition [11].

Espinosa et al a divisé l'interaction atomique en trois catégories, selon le signe de la densité d'énergie totale d'électrons $H(r_c)$, [13-16]:

- Dans la classe I, on trouve une interaction à couche fermée pure, la liaison ionique, les interactions de VDW et la liaison hydrogène sont caractérisés par:

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

- la classe III, est liée à une interaction covalente pure

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

- La classe II est liée aux interactions intermédiaires

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

Les résultats de calcul AIM sont résumés dans le (**Tableau II-2** et **Tableau II-3**) pour l'ensemble des trois complexes.

D'après les résultats de l'analyse AIM on observe l'existence des 9 points de coordination qui lient le métal aux ligands dans ces complexes (**Figure II-2, Tableau II-**

3), les BCP ont été localisés entre les atomes lanthanide-oxygène de la curcumine et des nitrates et lanthanide-nitrogène de la terpyridine et quatre points critiques localisés entre les oxygènes et les hydrogènes de la curcumine désignés par BCP (α), BCP (β) et les oxygènes de la curcumine et les hydrogènes de la terpyridine désignés par BCP (γ), BCP (δ). Ils sont représentés par les petites sphères roses, localisés au milieu de la liaison (voir Figure II-2, Tableau II-2).

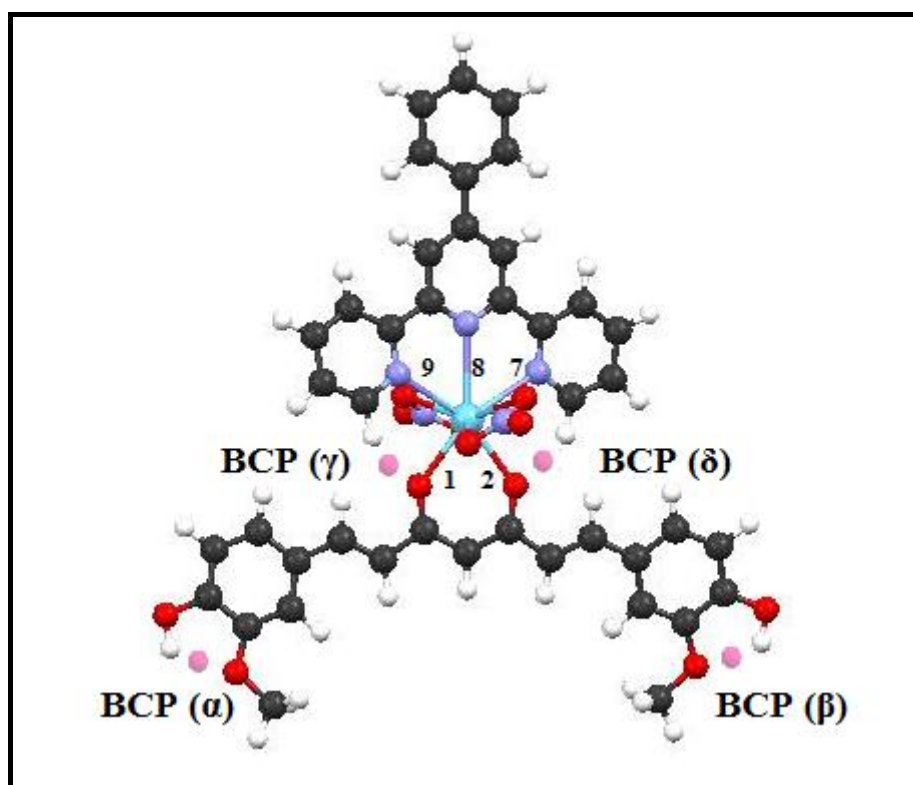


Figure II-2 : Représentation des points critiques par un graphe moléculaire du complexe cur-Ln (où Ln= La, Gd et Lu)

Tableau II-2: Les propriétés topologiques (en unité atomique) aux niveaux des points critiques BCP des complexes cur-Ln où Ln= La, Gd et Lu pour la liaison hydrogène

	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	$ V /G$	$H(r)$	$d(O\cdots H)$
<u>cur-La</u>					
BCP (α)	0.0220	0.1077	0.8656	0.0032	2.050
BCP (β)	0.0219	0.1078	0.8651	0.0032	2.051
BCP (γ)	0.0077	0.0286	0.7398	0.0015	2.587
BCP (δ)	0.0098	0.0359	0.7716	0.0017	2.464
<u>cur-Gd</u>					
BCP (α)	0.0219	0.1077	0.8649	0.0032	2.050
BCP (β)	0.0220	0.1076	0.8655	0.0032	2.052
BCP (γ)	0.0121	0.0456	0.8026	0.0019	2.387
BCP (δ)	0.0117	0.0442	0.7953	0.0019	2.371
<u>cur-Lu</u>					
BCP (α)	0.0221	0.1077	0.8672	0.0032	2.046
BCP (β)	0.0221	0.1076	0.8670	0.0032	2.047
BCP (γ)	0.0148	0.0565	0.8300	0.0021	2.277
BCP (δ)	0.0145	0.0556	0.8274	0.0020	2.287

D'après ce tableau, la valeur de la densité électronique $\rho(r)$ de ces points critiques sont relatives à une faible liaison, les valeurs du Laplacien $\nabla^2\rho(r)$ sont positives et de la densité d'énergie électronique totale $H(r)$ sont très faibles et positives (**Tableau II-2**), donc selon le classement de Espinosa et al ces représentent la liaison hydrogène.

Tableau II-3 : Les propriétés topologiques (en unité atomique) aux niveaux des points critiques BCP des complexes cur-Ln où Ln= La, Gd et Lu pour la coordination

	$\rho(\mathbf{r})$	$\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$	$ V /G$	$H(\mathbf{r})$
<u>cur-La</u>				
BCP1	0.0586	0.2232	1.0626	-0.0037
BCP2	0.0580	0.2210	1.0609	-0.0036
Avant (NO₃) { BCP3	0.0358	0.1279	0.9840	0.0005
{ BCP4	0.0367	0.1298	0.9931	0.0002
Arrière (NO₃) { BCP5	0.0362	0.1292	0.9873	0.0004
{ BCP6	0.0370	0.1306	0.9946	0.0002
BCP7	0.0374	0.1147	1.0227	-0.0007
BCP8	0.0312	0.0980	0.9869	0.0003
BCP9	0.0374	0.1151	1.0221	-0.0006
<u>cur-Gd</u>				
BCP1	0.0618	0.2715	1.0475	-0.0034
BCP2	0.0620	0.2725	1.0480	-0.0034
Avant (NO₃) { BCP3	0.0373	0.1507	0.9835	0.0006
{ BCP4	0.0393	0.1577	0.9944	0.0002
Arrière (NO₃) { BCP5	0.0373	0.1506	0.9832	0.0006
{ BCP6	0.0395	0.1585	0.9954	0.0002
BCP7	0.0396	0.1370	1.0250	-0.0009
BCP8	0.0354	0.1248	1.0060	-0.0002
BCP9	0.0398	0.1378	1.0258	-0.0009
<u>cur-Lu</u>				
BCP1	0.0644	0.3004	1.0635	-0.0051
BCP2	0.0643	0.2999	1.0638	-0.0051
Avant (NO₃) { BCP3	0.0356	0.1505	0.9984	6*10 ⁻⁵
{ BCP4	0.0420	0.1772	1.0226	-0.0010
Arrière (NO₃) { BCP5	0.0358	0.1518	0.9992	3.19*10 ⁻⁵
{ BCP6	0.0421	0.1777	1.0229	-0.0010
BCP7	0.0409	0.1473	1.0519	-0.0020
BCP8	0.0382	0.1410	1.0393	-0.0014
BCP9	0.0414	0.1490	1.0543	-0.0021

Les points critiques BCP de la liaison lanthanide-nitrate (**Figure II-2, Tableau II-3**) est caractérisé par des densités électroniques $\rho(r)$, positives, des valeurs positives du laplacien $\nabla^2\rho(r)$ et $H(r)$, en dernier le rapport $|V|/G$ inférieur à l'unité, ces paramètres; selon le classement d'Espinosa et al correspond à la liaison de type ionique. Pour les deux autres fragments à savoir lanthanide-curcumine et lanthanide-terpyridine, le type de liaison est caractérisé par une liaison intermédiaires (entre covalent et ionique) selon Espinosa et al.

II-5 Analyse de charge

Les résultats des charges de Hirshfeld sur chaque atome dérivé du calcul quantique DFT, sont rapportés dans le **Tableau II-4**.

Tableau II-4: les charges de Hirshfeld des différents composés étudiés

	cur-La	cur-Gd	cur-Lu
Ln	0.4608	0.4708	0.5208
O1	-0.2364	-0.2263	-0.2247
O2	-0.2376	-0.2256	-0.2247
Arrière (NO₃)			
{ O3	-0.2120	-0.1999	-0.2000
{ O5	-0.2110	-0.2113	-0.2118
Avant (NO₃)			
{ O6	-0.2186	-0.2097	-0.2124
{ O8	-0.2067	-0.2023	-0.1996
N1	-0.1015	-0.0945	-0.0938
N3	-0.1016	-0.0947	-0.0935

Selon les valeurs de **Tableau II-4**, toutes les charges portées par les métaux des complexes de la curcumine sont positives, la charge obtenue pour le lanthane (La) est plus faible par rapport aux autres composés. Les charges portées par les oxygènes de la curcumine et des nitrates comme attendu ; elles sont toutes négatives. Les azotes de la terpyridine sont également chargés négativement. Toute cette distribution de charges témoigne de l'existence d'une forte attraction électrostatique dans tous les composés de la série étudiée.

II-6 Analyse énergétique des complexes cur-Ln où (Ln = La et Lu)

Afin d'évaluer l'importance des contributions covalente et ionique dans l'énergie d'interaction, nous avons reporté dans le **Tableau II-5** les différents termes composant l'énergie de liaison BDE (Band Dissociation Energy). Dans cette étude, nous nous sommes basés sur un diagramme de décomposition d'énergie de type Ziegler-Rauk [17]. Une fragmentation formelle a été effectuée, en considérant le ligand curcumine comme un fragment (L1), et le reste comme un fragment (L2).

Le terme énergie d'interaction orbitaire, noté E_{orb} , traduit le caractère covalent, est se trouve stabilisant. Il provient du mélange entre orbitales moléculaires occupées et vacantes des fragments. Le terme électrostatique E_{elec} , représente quant à lui l'interaction électrostatique classique entre charges portées par les fragments ($E_{elec} < 0$).

La répulsion stérique, due à l'interaction entre orbitales moléculaires occupées des fragments, est exprimée par le terme de Pauli ($E_{pauli} > 0$).

Dans ce tableau

$$E_{str} = E_{elec} + E_{pauli}$$

L'énergie de liaison des fragments BDE s'exprime comme étant la somme

$$BDE = E_{str} + E_{orb}$$

Tableau II-5: Décomposition de l'énergie de liaison BDE (eV) obtenue par un calcul PW91, ZORA/TZP sur les composées cur-Ln où (Ln = La et Lu)

	E_{Pauli}	E_{Orb}	E_{elec}	BDE
cur-La	4.2723	-3.6290	-7.0388	-6.3955
cur-Lu	4.6877	-3.7966	-7.8001	-6.9090

La décomposition de l'énergie de liaison (BDE) obtenue par un calcul DFT utilisant la fonction fonctionnelle PW91, l'approximation ZORA et la base TZP; est égale à la somme de trois termes: Energie de pauli + Energie orbitale + Energie électrostatique (voir **Tableau II-6**).

Le degré de covalence dans le fragment métallique et la liaison à la curcumine, obtenu par fragmentation de Ziegler-Rauk [17] est en accord avec les charges de Hirshfeld.

Tableau II-6: Pourcentage de l'interaction globale, électrostatique et orbitaire dans la liaison cur-Ln où (Ln = La et Lu)

	cur-La	cur-Lu
Ion%	66%	67%
Cov%	34%	33%

II-7 Analyse ETS-NOCV

Pour obtenir une vision plus nette des interactions métal-ligand, des calculs en un seul point basé sur les structures optimisées avec la fonctionnelle PW91 et une base TZP relativiste ont été réalisés en utilisant l'approche combinée ETS-NOCV. Dans notre analyse, chaque molécule est divisée en deux fragments. Par conséquent, les résultats de décomposition énergétique obtenus avec l'approche ETS-NOCV sont rapportés dans le **Tableau II-7**. Les orbitales naturelles avec la plus grande contribution à la liaison métal-ligand curcumine et les contributions correspondantes à la densité de déformation $\Delta\rho$ sont présentées dans la **Figure II-3 et II-4**.

Le code couleur utilisé est le suivant : Les zones d'appauvrissement en densité électronique sont colorées en rouge, tandis que les zones d'accumulation en densité électronique sont colorées en bleu. Par conséquent, la densité électronique s'écoule des emplacements rouges vers les emplacements bleus. Les deux fragments originaux sont curcumine d'une part et le reste (les lanthanides avec le terpyridine) d'autre part.

Comme montre le **Tableau II-7**, il semble que l'interaction totale des énergies est dominée par la composante électrostatique (ΔE_{elec}), ce qui met en évidence le caractère intermédiaire (entre covalent et ionique) dominant des interactions métal-curcumine dans ces espèces.

Tableau II-7: Energies d'interaction ETS-NOCV (kcal/mol) pour les composés cur-Ln où Ln = La et Lu)

	E_{Pauli}	E_{Orb} (%)	E_{elec} (%)	E_{int}
cur-La	98.24	-88.68 (35%)	-162.09 (65%)	-152.53
cur-Lu	108.01	-91.57 (34%)	-180.07 (66%)	-163.63

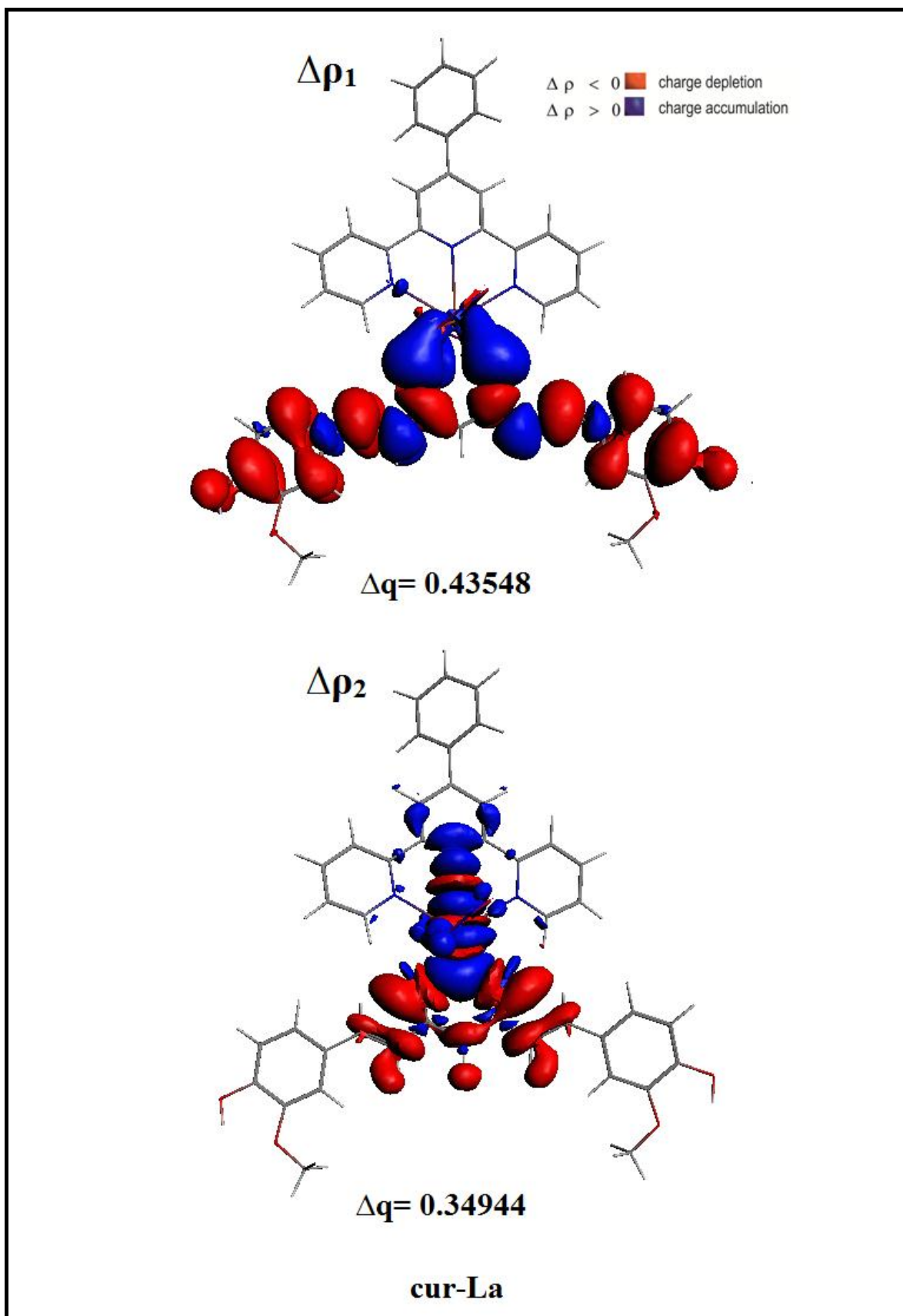


Figure II-3: Les contours des paires NOCV pour le composé cur-La

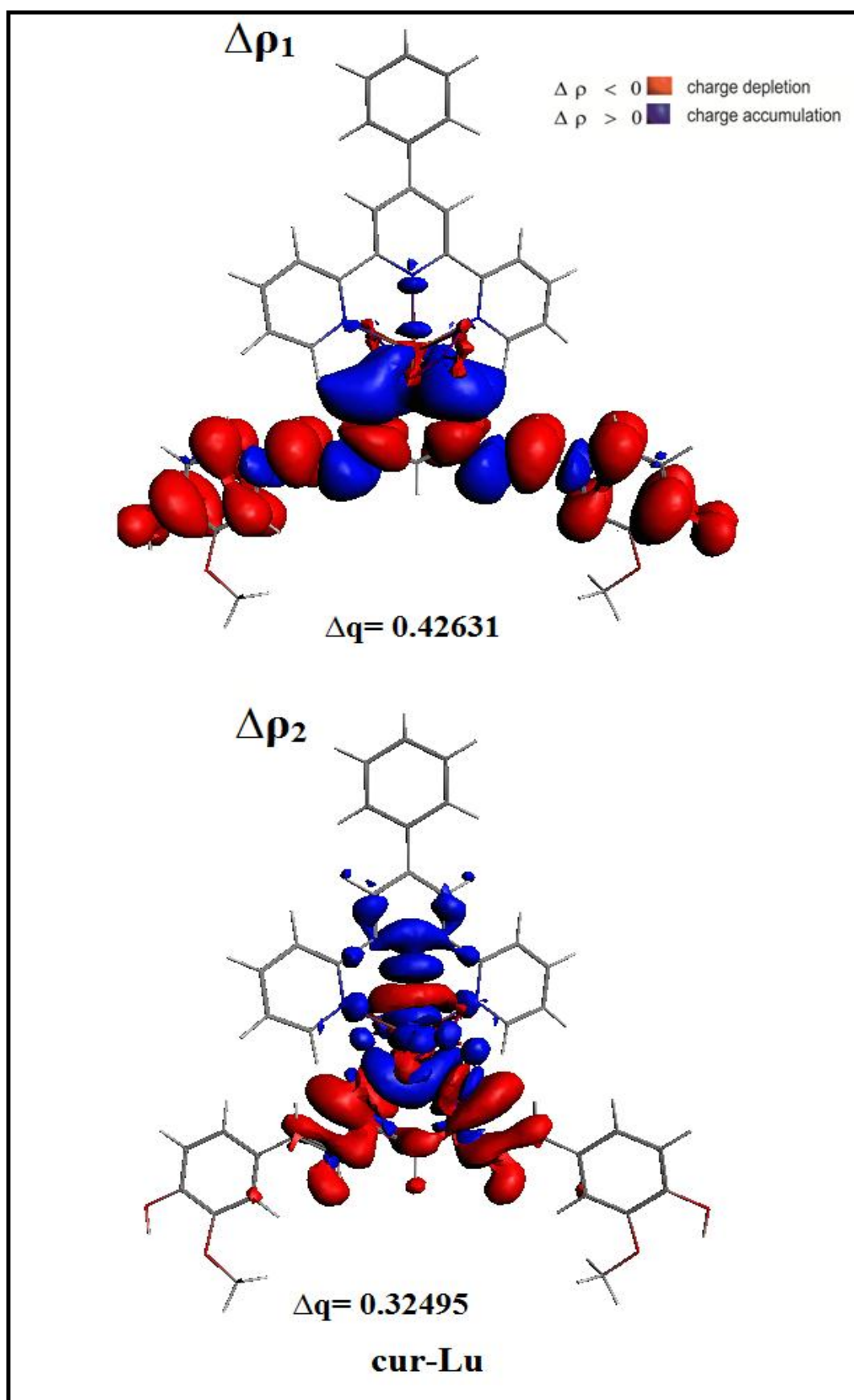


Figure II-4: Les contours des paires NOCV pour le composé cur-Lu

II-8 Analyse orbitale

Le diagramme orbitalaire obtenu en méthode DFT pour les trois complexes (cur) [Ln (cur)(L₁)(L₂)₂] où Ln = La, Gd et Lu est représenté sur la **Figure II-7**, un large écart énergétique sépare les orbitales occupées des orbitales vacantes est en accord avec la stabilité de ces trois composés.

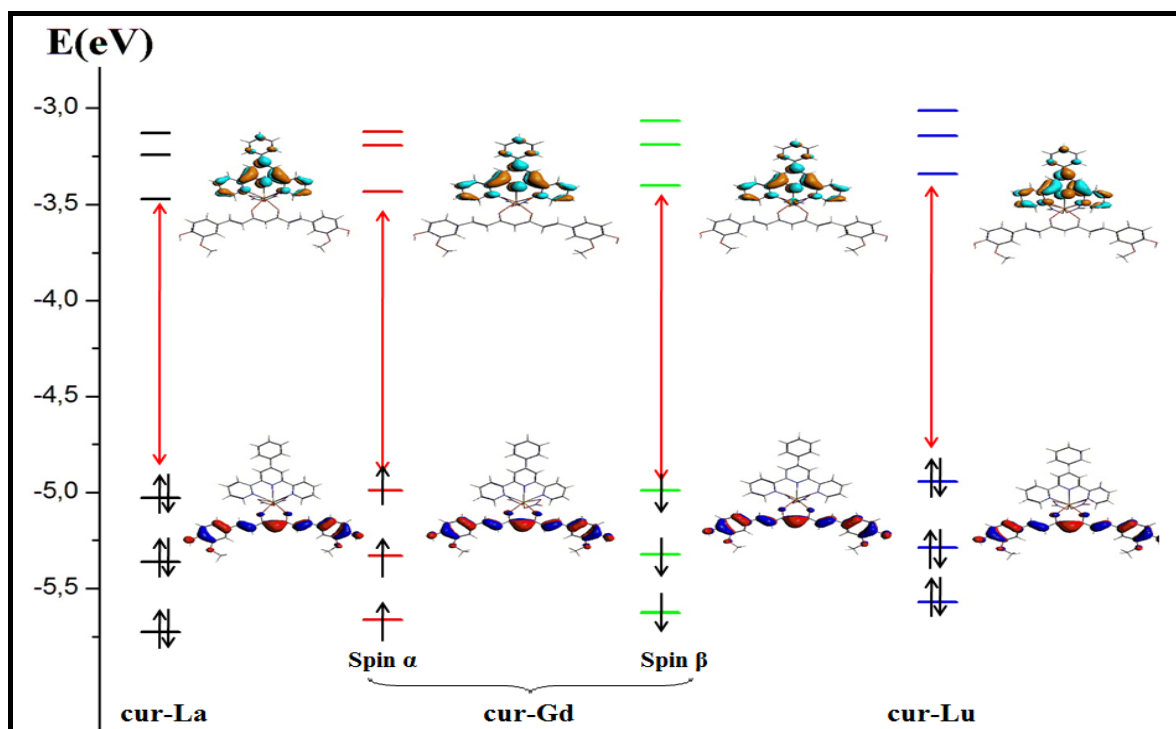


Figure II-5: Diagramme orbitalaire obtenu en méthode DFT des complexes cur-Ln ou (Ln= La, Gd et Lu)

II-9 Complexation de la curcumine

Pour essayer d'apporter un éclaircissement à la question: La complexation est-elle établie avec la forme énolique ou dicétone? Nous avons opté pour une analyse des modifications des paramètres géométriques des deux formes de la curcumine après complexation. Notre choix est fixé sur la variation des deux longueurs de liaison (C(1)-C(2)) et (C(1)-C(6)) (voir **Figure II-6** et **Tableau II-8**). Si la complexation s'effectue avec la Cur-anti dicétone ; les deux longueurs de liaison (C(1)-C(2)) et (C(1)-C(6)) diminuent,

et dans le cas de la complexation avec la cur-énol ; la liaison (C(1)-C(2)) s'allonge et (C(1)-C(6)) se raccourcit (voir **Tableau II-8**).

L'interprétation de ce phénomène par la forme nodale des orbitales HOMO et LUMO des deux curcumines (voir **Figure II-6**). Dans la Cur-anti dicétone, les atomes C(1), C(2) et C(6) ne contribuent pas à la formation de l'HOMO ; seule la LUMO peut contribuer à l'analyse.

En effet, dans cette orbitale le caractère de liaison entre les atomes de carbone C(1) et C(2) et entre C(1) et C(6) dans le LUMO (voir **Figure II-6**) explique la réduction des deux liaisons (C(1)-C(2)) et (C(1)-C(6)) et confirme l'existence d'une rétrodonation électronique du fragment métallique à la curcumine.

Dans la cur-énol, les orbitales atomiques des atomes de carbone C(1), C(2) et C(6) participent à la fois aux orbitales moléculaires HOMO et LUMO (voir **Figure II-6**). Quel que soit le type de transfert électronique; donation électroniques via la HOMO ou une rétrodonation dans la LUMO; les deux phénomènes conduisent à un allongement des liaisons (C(1)-C(2)) et (C(1)-C(6)) et n'expliquent pas le raccourcissement observé dans la liaison (C(1)-C(2)).

Tableau II-8: les longueurs de liaison de la curcumine et ces complexes

	cur-énol	cur-anti dicétone	cur-La	cur-Gd	cur-Lu
C(1)-C(2)	1.430	1.521	1.413	1.413	1.412
C(1)-C(6)	1.371	1.521	1.415	1.414	1.412

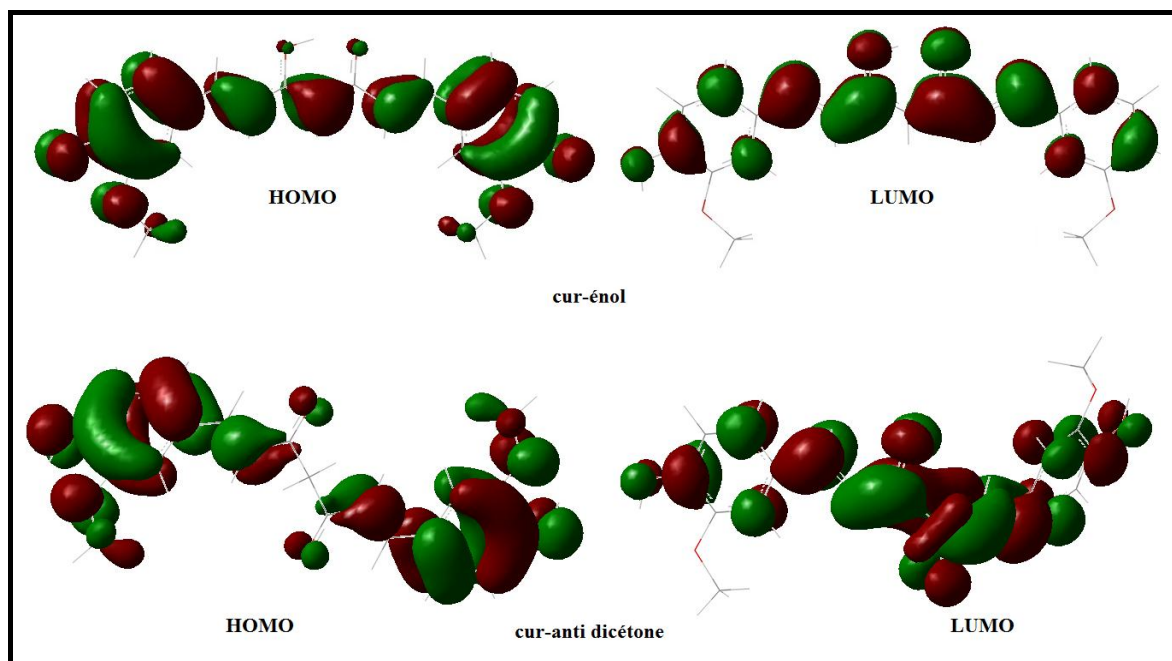


Figure II-6: Représentation de la HOMO et la LUMO de la curcumine
(Forme cur-énol et cur-anti dicétone).

II-10 Les spectres UV-Visible pour les complexes de la curcumine

Dans un objectif bien précis, à savoir la détermination des propriétés photophysiques et photochimiques de trois complexes de lanthanides. Nous avons utilisé la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TDDFT : Time Dependent Density Functional Theory) [18, 19].

II-10-1 Terminologie utilisée en UV

Les propriétés des spectres UV-visible sont : (**Figure II-7**)

- **Groupe ment chromophore** : groupe ment insaturé covalent responsable de l'absorption
- **Groupe ment auxochrome** : groupe ment saturé qui, quand il est lié à un chromophore, modifie à la fois la longueur d'onde et augmente l'intensité de l'absorption maximale
- **Effet bathochromique** : déplacement des bandes d'absorption vers les grandes longueurs d'ondes

➤ **Effet hyperchromique** : augmentation de l'intensité d'absorption

Le domaine du spectre Ultra-Violet utilisable en analyse s'étend environ de 190 à 400 nm. Le domaine du spectre visible s'étend environ de 400 à 800 nm.

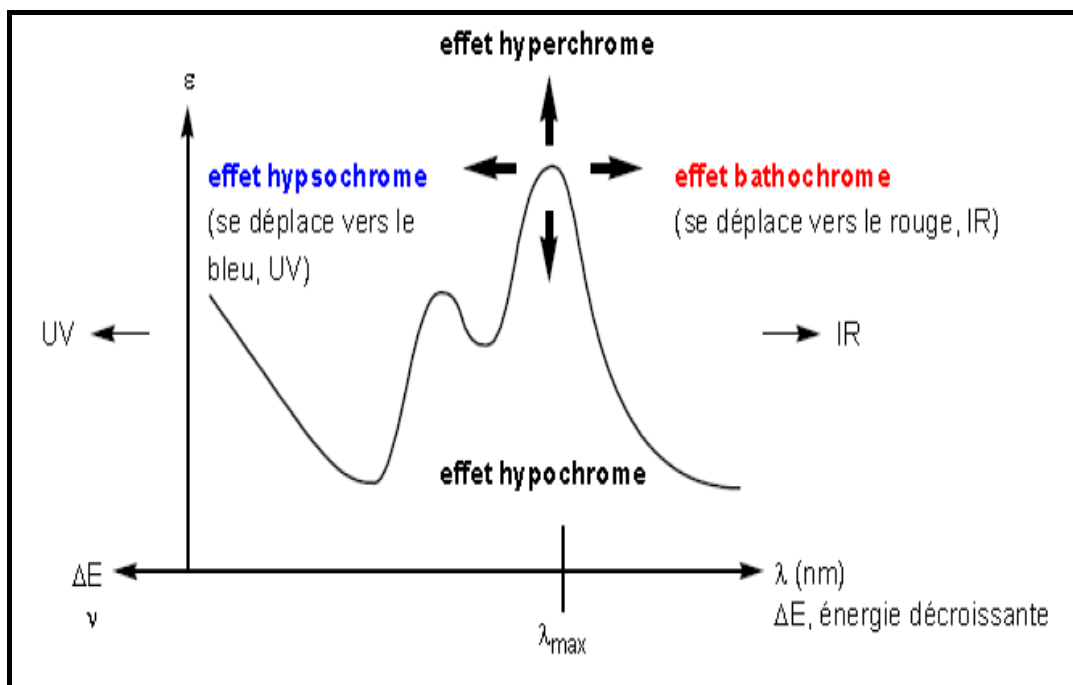


Figure II-7 : les différentes propriétés des spectres UV-visible

Parmi les méthodes capables de décrire les états excités des molécules, la TD-DFT [19, 20] est très probablement celle la plus utilisée actuellement dans l'étude des molécules de taille moyenne et grande. La fonctionnelle SAOP [21] a été utilisée dans le but de déterminer la nature des transitions électroniques et l'influence des ligands sur les propriétés optiques.

Les calculs théoriques TD-DFT ont été effectués dans deux milieux, en phase gazeuse, et dans le solvant DMSO, au moyen du modèle de solvation COSMO (Conductor-like Screening Model) de Klamt et Shuurmann [22].

On a étudié les spectres théoriques d'absorption UV-visible des complexes de lanthanide cur-Ln où (Ln = La, Gd et Lu), en présence du DMSO et à l'état gaz. Les spectres électroniques ont été obtenus par la méthode TD-DFT employant le modèle de potentiel SAOP pour les deux états.

Les **Tableaux II-9-10-11** montrent les longueurs d'onde λ_{\max} et l'oscillateur des complexes de la curcumine, qui absorbent dans le même domaine d'UV et dans la région 300-900 nm.

Tableau II-9: longueurs d'onde maximales (nm) et les oscillateurs (f) des complexes de la curcumine en solvant DMSO et à l'état gaz

	DMSO		GAZ	
	λ_{\max} (nm)	f	λ_{\max} (nm)	f
cur-La	549.715	1.45565	499.509	1.04304
cur-Gd	523.757	1.11427	500.685	0.65287
cur-Lu	542.359	1.45241	500.274	0.79266

Les propriétés optiques des composés étudiés ont été comparées selon la nature de la phase, cette comparaison indique que l'absorption est plus intense en présence du solvant DMSO (voir **Tableau II-9**). Tous les composés de la curcumine absorbent dans le domaine UV-visible et plus précisément la couleur verte.

Les deux effets hyperchromique et bathochromique, sont observés dans les trois complexes d'une manière très prononcée. En effet un déplacement de la bande d'absorption la plus intense de 50 nm pour le complexe **cur-La**, lors du changement de l'état gaz à l'état solvato. L'intensité de l'oscillateur **f** du complexe **cur-Lu**, double de valeur dans le DMSO.

D'après la **Figure II-8 et II-9** un seul type de transition peut être distingué dans tous les complexes à l'état solvato: le transfert de charge du ligand vers le ligand (LLCT), et un seul type de transition peut être distingué dans tous les complexes à l'état gaz : le transfert intra charge (ICT),

Tableau II-10: contribution et caractère des transitions électroniques lors de l'excitation des composés cur-Ln où (Ln= La, Gd et Lu) en DMSO

Longueur d'onde λ_{\max} (nm)	La force d'oscillateur	Transition	Caractère
	<u>cur-La</u>		
549.715	1.45565	HOMO \rightarrow LUMO+1	LLCT
	<u>cur-Gd</u>		
523.757	1.11427	(SOMO \rightarrow LUMO+1) β	LLCT
		(SOMO \rightarrow LUMO+1) α	LLCT
	<u>cur-Lu</u>		
542.359	1.45241	HOMO \rightarrow LUMO-1	LLCT

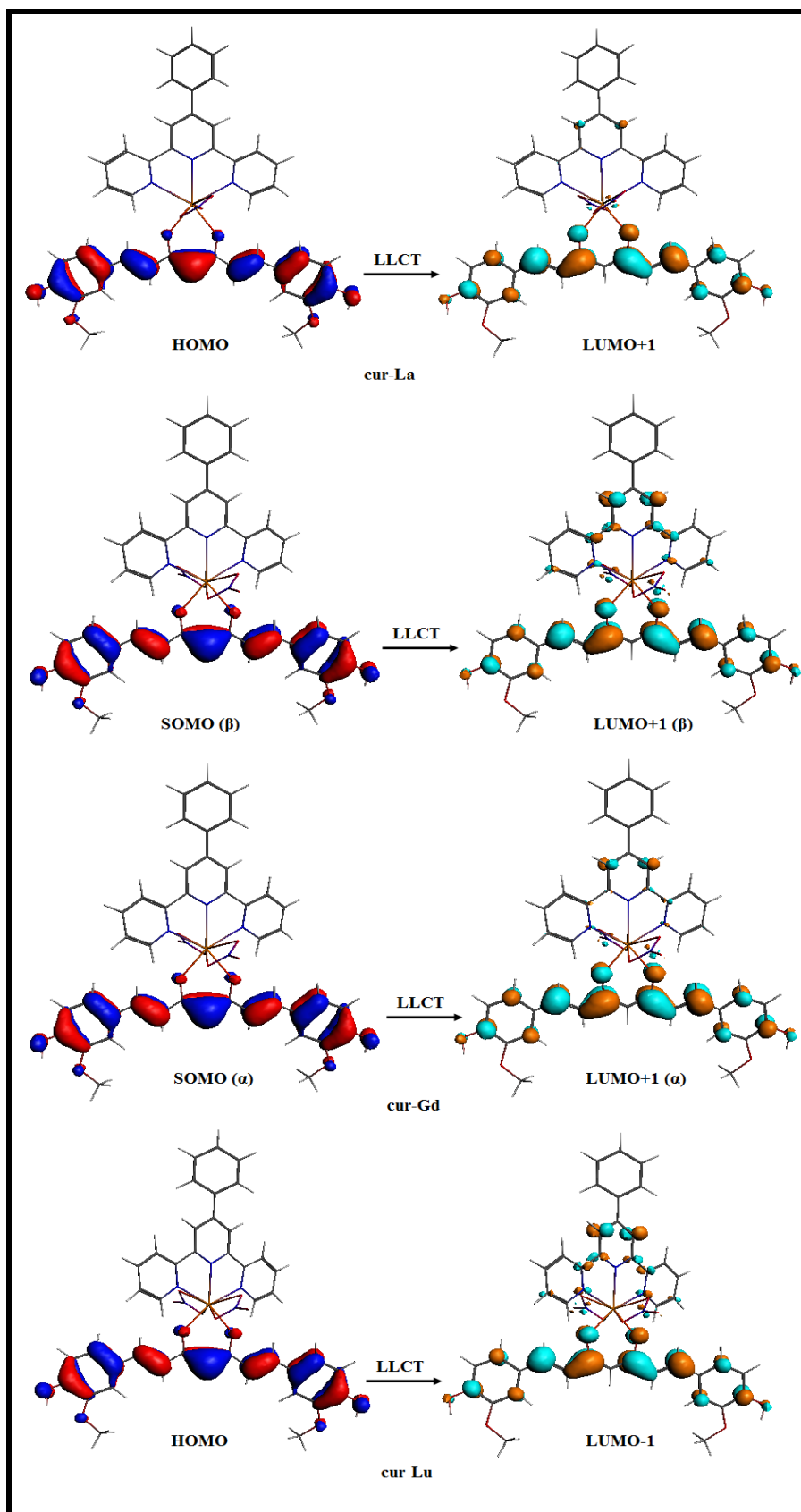


Figure II-8: Représentation des orbitales des composés cur-Ln où (Ln= La, Gd et Lu) qui sont responsables des transitions électroniques dans le solvant DMSO.

Tableau II-11: contribution et caractère des transitions électroniques lors de l'excitation des composés cur-Ln où (Ln= La, Gd et Lu) à l'état gaz

Longueur d'onde λ_{\max} (nm)	La force d'oscillateur	Transition	Caractère
	<u>cur-La</u>		
499.509	1.04304	HOMO \rightarrow LUMO+2	ICT
	<u>cur-Gd</u>		
500.685	0.652873	(SOMO \rightarrow LUMO+2) β	ICT
		(SOMO \rightarrow LUMO+2) α	ICT
	<u>cur-Lu</u>		
500.274	0.792663	HOMO \rightarrow LUMO	ICT

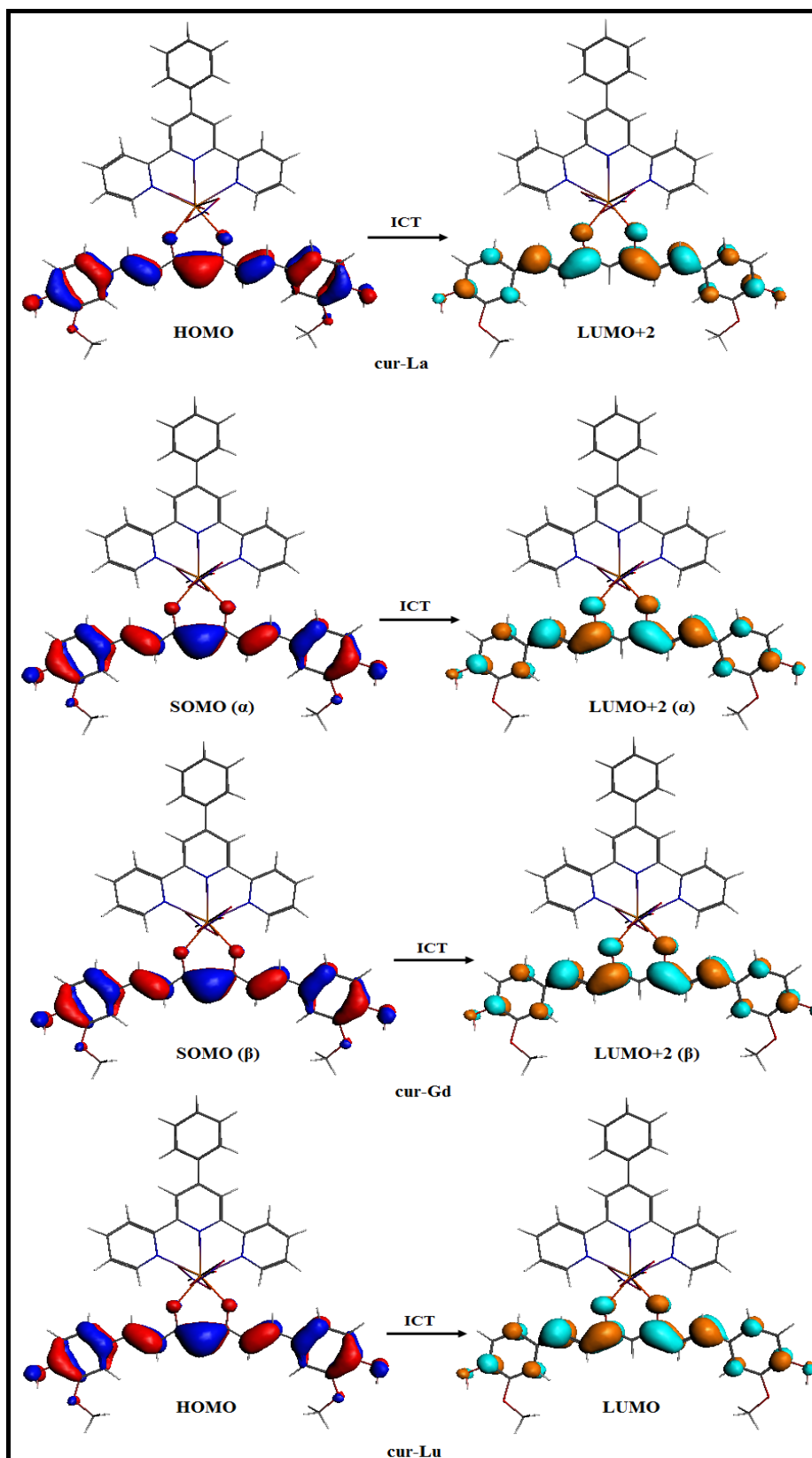


Figure II-9: Représentation des orbitales des composés cur-Ln où (Ln= La, Gd et Lu) qui sont responsables des transitions électroniques à l'état gaz.

Les spectres UV-visible qui sont calculés théoriquement, sont visualisés sur les **figures II-10, II-11et II-12** dans le solvant DMSO et à l'état gaz. L'intensité et la forme des bandes d'absorption des composés de la curcumine en solution sont influencées par le solvant. On observe les deux effets, hyperchromique et bathochromique.

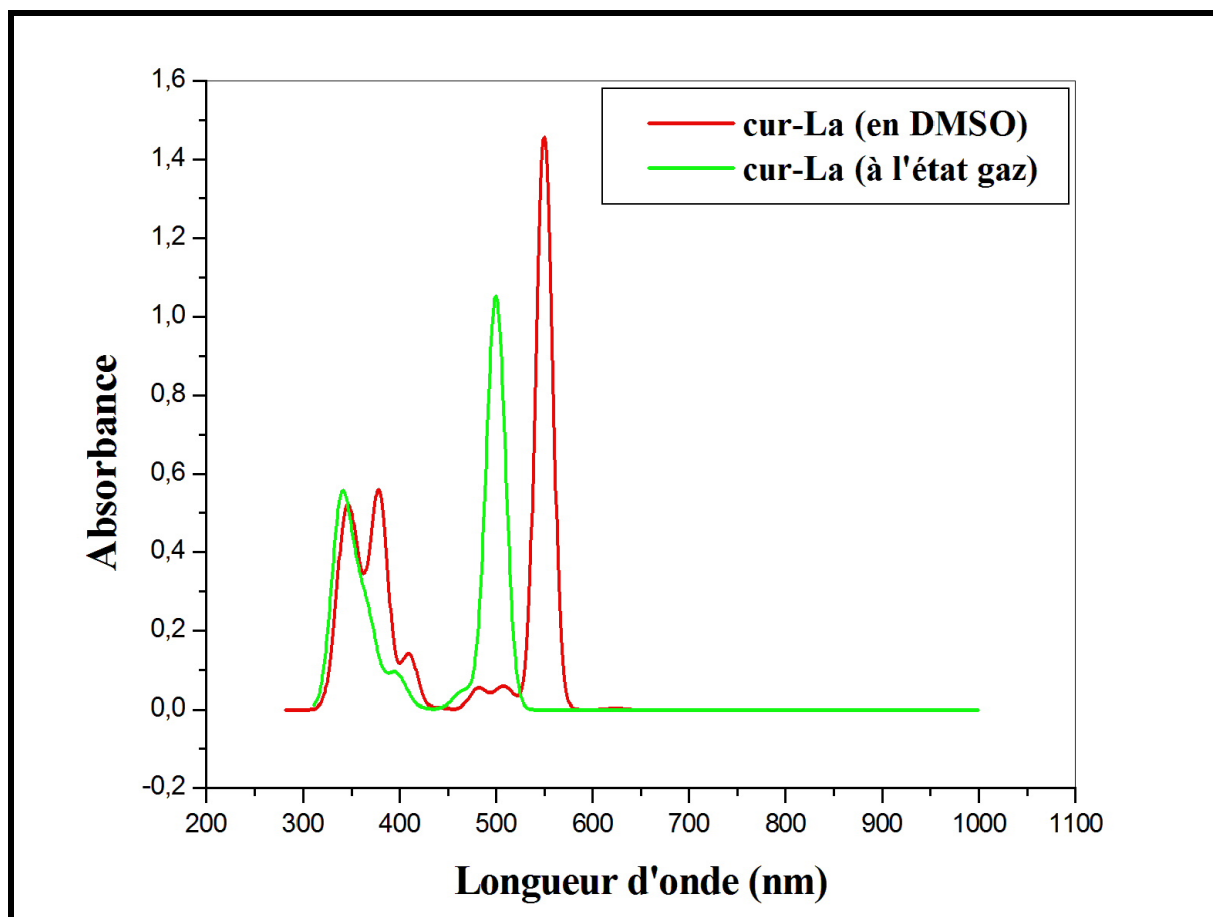


Figure II-10 : Spectres d'absorptions UV-visible du complexe cur-La en solvant DMSO et à l'état gaz

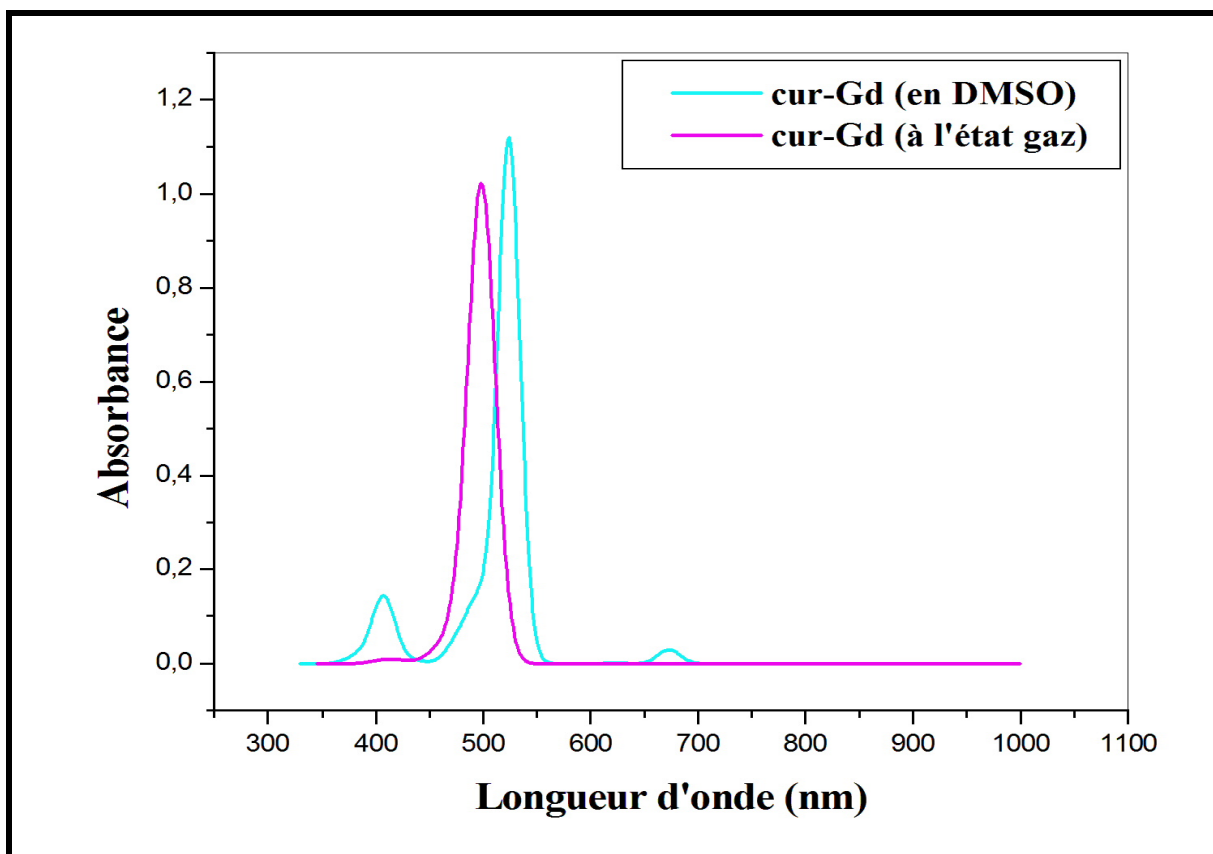


Figure II-11 : Spectres d'absorptions UV-visible du complexe cur-Gd en solvant DMSO et à l'état gaz

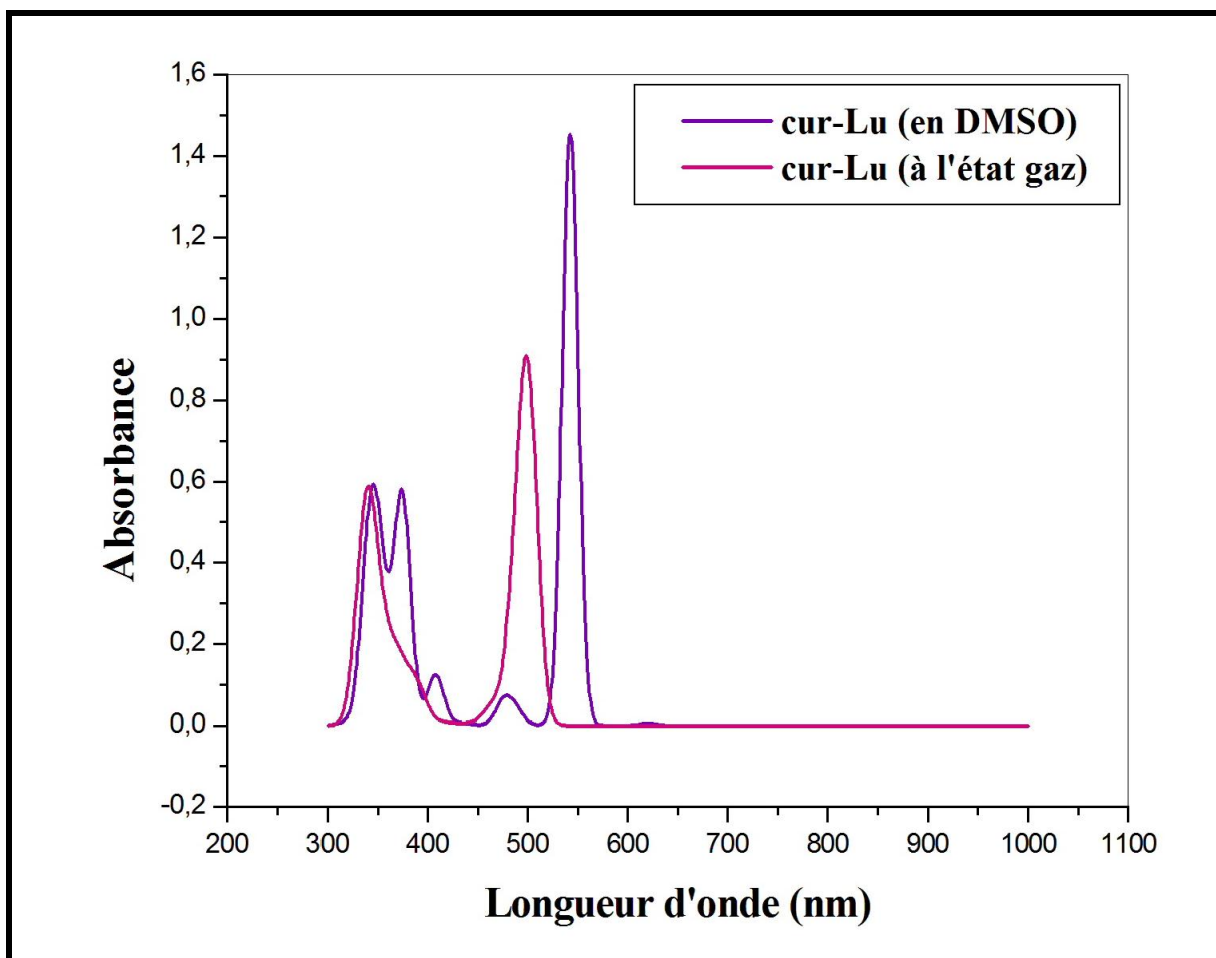


Figure II-12 : Spectres d'absorptions UV-visible du complexe cur-Lu en solvant DMSO et à l'état gaz

II-11 conclusion

Les calculs quantiques effectués en méthode DFT sur les complexes des lanthanides cur-Ln où (Ln = La, Gd et Lu) ; ont aboutit à des paramètres structuraux très proches aux valeurs expérimentales. Le niveau d'optimisation de géométrie reproduit parfaitement la structure réelle.

L'analyse AIM appliquée sur les trois complexes à base de lanthanide a montré l'existence d'une liaison intermédiaire entre le métal et les deux ligands ; curcumine et terpyridine. La liaison entre le métal et le fragment nitrate est purement ionique.

La liaison covalente entre la curcumine et le reste de la molécule, est confirmée par la fragmentation de Ziegler-Rauk, le degré de covalence est corrélé aux charges de Hirshfeld du métal et des oxygènes de la curcumine.

L'analyse ETS-NOCV indique que l'interaction totale des énergies est dominée par la composante électrostatique (ΔE_{elec}), ceci est en accord avec le caractère ionique dominant des interactions lanthanide-ligands.

La complexation de la curcumine avec le fragment métallique est réalisée avec la forme cur-anti dicétone, ceci peut être attribué à sa forte solubilité.

La méthode TD-DFT montre l'existence d'un solvatochromisme avec ses deux effets, hyperchromique et bathochromique dans les trois complexes.

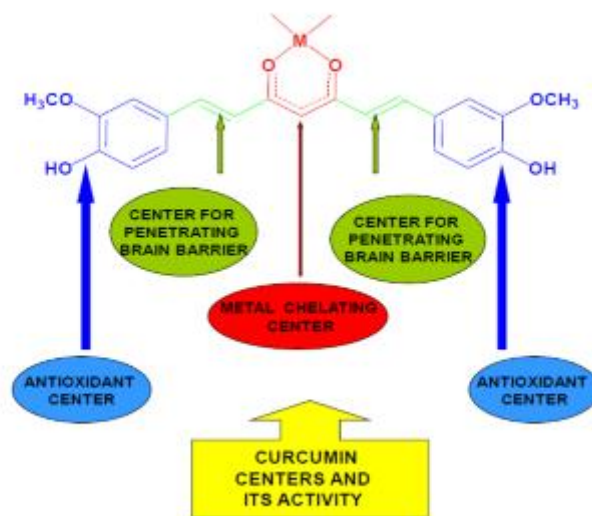
Référence:

- [1] J. P. Desclaux, Relativistic Dirac-Fock expectation values for atoms with $Z = 1$ to $Z = 120$. *Atom. Data Nucl. Data.* 12 (1973) 311-406.
- [2] Frank T Edelman, Lanthanide amidinates and guanidates: from laboratory curiosities to efficient homogeneous catalysts and precursors for rare-earth oxide thin films. *Chem. Soc. Rev.* 38 (2009) 2253-2268.
- [3] A. A. Trifonov, E. A. Fedorova, G. K. Fukin, M. N. Bochkarev, Post-Metallocene Hydridolanthanide Chemistry: $[\text{Lu}\{(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NC}(\text{NiPr})_2\}_2(\mu\text{-H})_2]$? A Novel Lanthanide Hydride in a Non-Cyclopentadienyl Coordination Environment; Synthesis, Structure and Catalytic Activity in Olefin Polymerization. *European Journal of Inorganic Chemistry.* (22) (2004) 4396–4401.
- [4] P. M. Boerrigter, G. Te Velde, E. J. Baerends, Three-dimensional numerical integration for electronic structure calculations. *Int. J. Quantum Chem.* 33(2) (1988) 87–113.
- [5] G. te Velde, E. J. Baerends, Numerical integration for polyatomic systems. *J. Comput. Phys.* 99 (1992) 84-98.
- [6] E. J. Baerends et al. Amsterdam Density Functional (ADF) program, version 2.3, Vrije Universiteit, Amsterdam, Pays Bas (1997).
- [7] J. P. Perdew, J. A. Chevary, S. H. Vosko, K. A. Jackson, M. R. Pederson, D. J. Singh, C. Fiolhais, Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation. *Phys. Rev. B.* 46 (1992) 6671.
- [8] E. V. Lenthe, A. Ehlers, E. J. Baerends, Geometry optimizations in the zero order regular approximation for relativistic effects. *J. Chem. Phys.* 110 (1999) 8943-8953.
- [9] A. Hussain, K. Somyajit, B. Banik, S. Banerjee, G. Nagaraju, A. R. Chakravarty, Enhancing the photocytotoxic potential of curcumin on terpyridyl lanthanide(III) complex formation. *Dalton Trans.* 42 (2013) 182.
- [10] R. F. W. Bader, Atoms in molecules. *Accounts of Chemical Research.* 18(1) (1985) 9-15.
- [11] I.V. Novozhilova, A.V.Volkov, P. Coppens, *Inorganic Chemistry*, 43 (2004) 2299.
- [12] a) : P. Macci, A. Sironi, *Coord. Chem. ReV*, 383 (2003) 238-239.
b) : E. Espinosa, I. Alkorta, J. Elguero, E. Molins, *J. Chem. Phys*, 117 (2002) 5529.
c) : S. Mebs, J. Henn, B. Dittrich, C. Paulmann, P. Luger, *J. Phys. Chem. A*, 113 (2009) 8366.

- [13] D. Marabello, R. Bianchi, G. Gervasio, F. Cargnoni, An experimental (120 K) and theoretical electron-density study of KMnO₄ and KClO₄. *Acta Cryst A*. 60 (2004) 494-501.
- [14] R. F. W. Bader, H. Essén, The characterization of atomic interactions. *J. Chem. Phys.* 80 (1984) 1943.
- [15] A. Espinosa, L. Alkorta, J. Elguero, E. Molins, From weak to strong interactions: A comprehensive analysis of the topological and energetic properties of the electron density distribution involving X–H···F–Y systems. *J. Chem. Phys.* 117 (2002) 5529.
- [16] A. N. Egorova, V. G. Tsirelson, Electron distribution and chemical bonding in M₃(XO₄)₂ molecules (M = Mg, Cu; X = P, V) as determined by Ab initio calculations. *Russian Journal of Inorganic Chemistry*. 51(6) (2006) 941-948.
- [17] T. Ziegler, A. Rauk, A theoretical study of the ethylene-metal bond in complexes between copper(1+), silver(1+), gold(1+), platinum(0) or platinum(2+) and ethylene, based on the Hartree-Fock-Slater transition-state method. *Inorg. Chem.* 18 (1979) 1558-1565.
- [18] C. Gonzalez, H. B. Schlegel, Reaction path following in mass-weighted internal coordinates. *J. Phys. Chem.* 94 (1990) 5523–5527.
- [19] K. Fukui, Theory of Orientation and Stereoselection. *Springer, Berlin*, 15 (1970).
- [20] Y. Liu, Z. Yang, J. Du, X. Yao, R. Lei, X. Zheng, J. Liub, H. Hub, H. Li, Interaction of curcumin with intravenous immunoglobulin: A fluorescence quenching and Fourier transformation infrared spectroscopy study. *Immunobiology*. 213(8) (2008) 651–661.
- [21] M. Gruning, O. V. Gritsenko, S. J. A. van Gisbergen, E. J. Baerends, Shape corrections to exchange-correlation potentials by gradient-regulated seamless connection of model potentials for inner and outer region. *J. Chem. Phys.* 114 (2001) 652.
- [22] A. Klamt, G. Schuurmann, COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1993) 799-805.

CHAPITRE 3

ETUDE DES COMPLEXES DES MÉTAUX DE TRANSITION



III-1 Introduction :

Depuis de longues décennies un intérêt croissant est observé pour les polyphénols d'origine végétale en particulier son impact sur la santé humaine. Actuellement les agents thérapeutiques anticancéreux utilisés dans la médecine moderne sont issus de plantes.

La curcumine, est un composé polyphénolique avec un large des propriétés pharmacologiques. C'est l'un des composés phytochimiques alimentaires les plus puissants et les plus étudiés dans la gestion du cancer et a été utilisé pour traiter une large gamme de problèmes de santé en Inde et en Chine [1]. De plus, la curcumine est le premier composé polyphénolique capable de se lier aux acides nucléiques [2].

La chélation de la curcumine aux métaux par le biais du site 1,3 dicéto engendre un piégeage du métal toxique et réduit sa charge dans le corps. Le rôle de la curcumine en tant que neuroprotecteur contre les dépôts de métaux dans le cerveau a été étudié et considéré comme anti-Alzheimer [3].

La forte propriété antioxydante manifestée par les complexes curcumine-métal et sa forte interaction avec de nombreuses autres espèces biologiques améliore son utilisation en tant qu'agent multi-ciblage [4]. La curcumine formerait des complexes avec des métaux comme le cuivre, le fer et d'autres métaux de transition [5-7].

La liaison de la curcumine dans les cellules cérébrales à des métaux comme le fer et le cuivre réduit la concentration de ces métaux toxiques dans le cerveau, donc suggérée comme agent multipotent pour lutter contre le stress oxydatif et la maladie d'Alzheimer [8].

Quelques études biologiques de complexes métalliques de curcumine et de ses dérivés ont été rapportées. Le complexe curcumine-manganèse exhibe une activité neuroprotectrice [7]. Les complexes curcumine-M avec M=vanadium, gallium et d'indium ont montré un potentiel cytotoxique réduit et devraient donc avoir des applications médicinales [9].

Dans cette thèse nous comptons présenter les résultats d'une approche théorique effectuée au moyen de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) sur le ligand curcumine et ses complexes, afin d'éclairer leurs propriétés chimiques et thérapeutiques.

La propriété antioxydante de la curcumine et de ses complexes est rationalisée à l'aide des méthodes théoriques suivie d'une mise en évidence du rôle des ions métalliques sur cette activité. L'énergie de dissociation des liaisons (BDE), les orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) et *Natural Orbitals for Chemical Valence* (NOCV) de la curcumine et ses complexes sont calculés par le biais de la DFT.

RÉSULTAT ET DISCUSSION

Parmi les méthodes de calcul connues actuellement, nous allons définir la mieux adaptée à l'étude de nos complexes organométalliques de métaux de transition. Nos composés sont constitués d'au minimum une cinquantaine d'atomes, la méthode choisie doit être capable de traiter des systèmes de grande taille avec précision.

III-1 Méthode de calcul

L'utilisation de la DFT a été proposée pour étudier des systèmes similaires; et largement validée dans le cas des complexes de métaux de transition.

Tous les calculs ont été effectués moyennant le logiciel ADF « *Amsterdam Density Functional* », en utilisant la fonctionnelle GGA: PW91. Les bases utilisées sont de type slatériennes triple- ζ pour les orbitales de valence de l'ensemble des atomes. L'approximation des cœurs gelés a été utilisée pour les orbitales de cœur, en incluant les corrections relativistes au moyen de l'hamiltonien ZORA (Zero-Order Regular Approximation). Le paramètre d'intégration et le critère de convergence énergétique ont été fixés à 6 et 10^{-6} respectivement. [10-15]

III-2 Systèmes étudiés

L'intérêt de notre travail est centralisé sur l'étude des complexes des métaux de transition à base de la curcumine, la formule générale de ces composés est $C_{21}H_{21}ClMO_7$ où (M= le manganate (Mn), cobalt (Co), nickel (Ni), cuivre (Cu) et magnésium (Mg)). Ces composés ont été synthétisés et caractérisés par l'équipe de **Priya. R. S** et all [16, 17]. La structure géométrique de ces composés est présentée dans la **Figure III-1**:

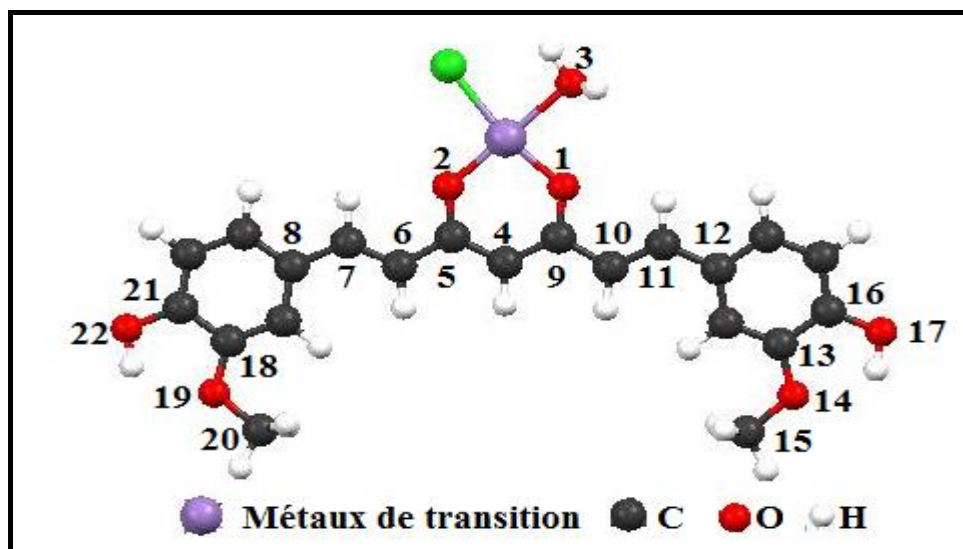


Figure III-1: Structure optimisée du système étudié cur-M où (M= Mn, Co, Ni, Cu et Mg).

De l'optimisation de géométries aux moyens des calculs quantiques effectués à l'aide de la DFT, émergent deux composés cur-Mn et cur-Co présentant chacun deux conformations. La géométrie pseudo tétraédrique notée cur-Mn1 et cur-Co1 est la plus stable et possède la multiplicité de spin la plus élevée. Les conformères cur-Mn2 et cur-Co2 sont les moins stables à géométrie pseudo plan carrée et possède une multiplicité de spin basse. L'écart énergétique lors du changement conformationnel de cur-Mn1, cur-Co1 à Mn2, cur-Co2 est 11.36, 03.42 Kcal/mol respectivement (voir **Tableau III-1, Figure III-2 et Figure III-3**).

Tableau III-1 : les énergies en (Kcal/mol) pour les deux conformères des complexes cur-M (M= Mn et Co).

	E (Kcal/mol)	ΔE (Kcal/mol)
cur-Mn1	-7500.55	11.36
cur-Mn2	-7489.19	/
cur-Co1	-7444.07	3.42
cur-Co2	-7440.65	/

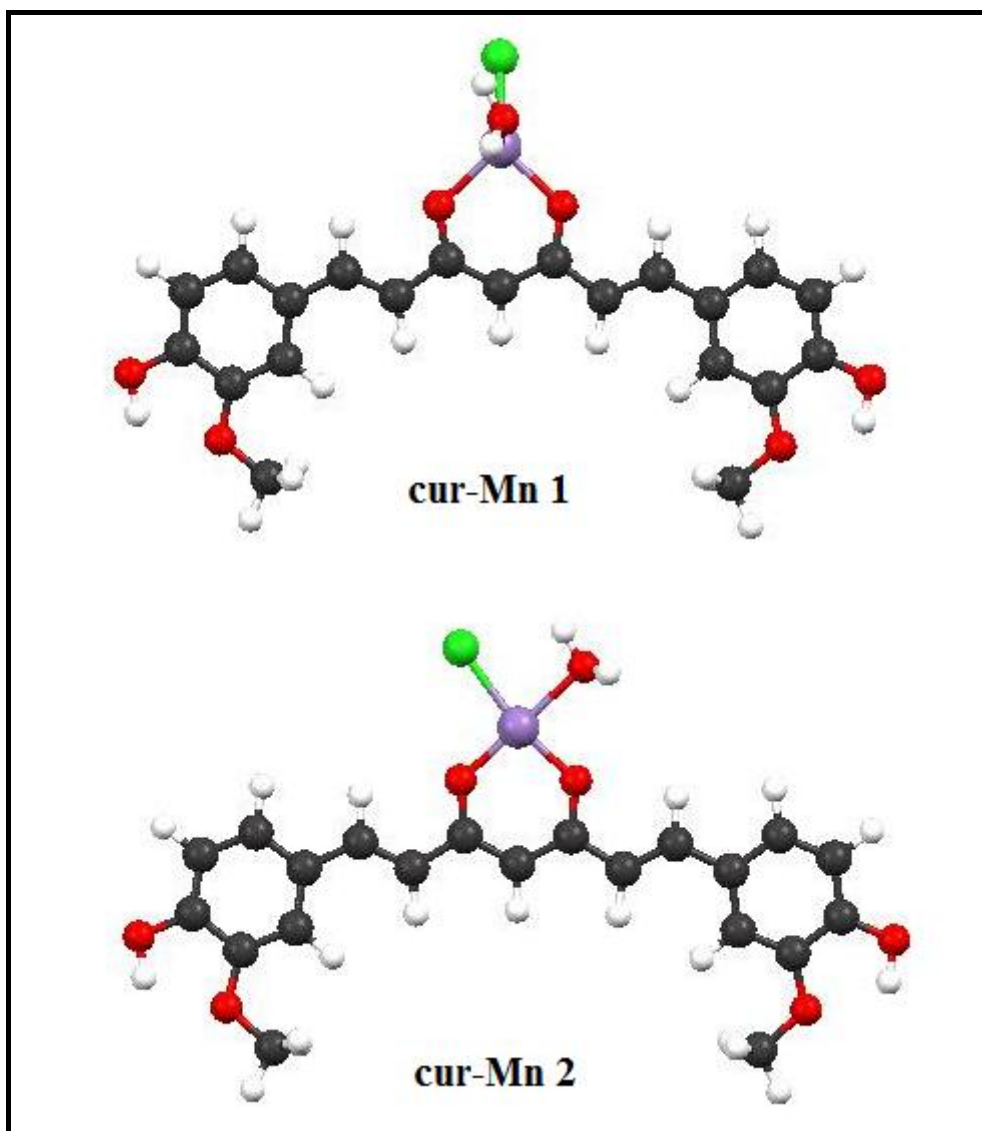


Figure III-2: la géométrie pseudo tétraèdre et pseudo plan carrée pour le complexe cur-Mn

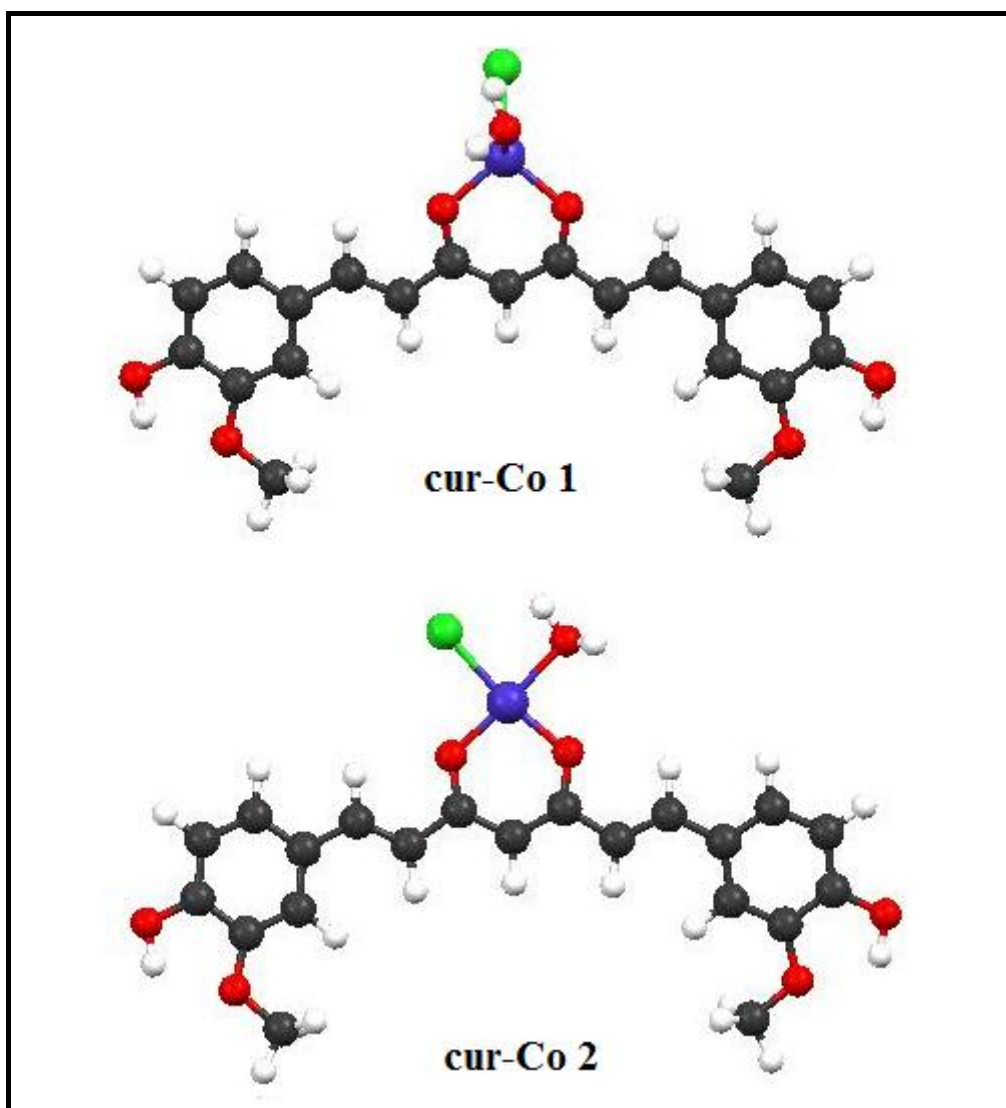


Figure III-3: la géométrie pseudo tétraèdre et pseudo plan carrée pour le complexe cur-Co

La comparaison des paramètres structuraux calculés avec les valeurs expérimentales n'est pas possible à ce niveau parce que les composés synthétisés sous forme poudrent et les mesures par diffraction au rayon X n'a pas été possible. Néanmoins une comparaison avec des valeurs expérimentales dans d'autres systèmes similaires par d'autres équipes, nous a permis d'établir une comparaison.

Tableau III-2: Paramètres structuraux calculés des complexes cur-M où (M= Mn, Co, Ni, Cu et Mg) en (Å)

	cur-Mn1	cur-Mn2	cur-Co1	cur-Co2	cur-Ni	cur-Cu	cur-Mg
M-O(1)	2.014	1.855	1.923	1.844	1.939	1.925	1.964
M-O(2)	2.016	1.831	1.928	1.835	1.925	1.921	1.965
M-Cl	2.245	2.107	2.130	2.020	2.247	2.313	2.320
M-O(3)	2.316	2.305	2.253	2.241	2.095	2.137	2.089
Cl-M-O(3)	98	84	95	85	92	82	99
Cl-M-O(2)	125	97	122	92	124	95	123
O(2)-M-O(1)	92	95	99	97	96	96	95
O(1)-M-O(3)	101	85	107	86	103	87	105
Cl-O(3)-O(1)-O(2)	283	350	282	356	281	356	282

Les longueurs de liaisons calculées métal-oxygène et métal-chlore se trouvent dans l'intervalle des valeurs déterminées expérimentalement (1. 959-2.410) Å et (2.122-2.436) Å respectivement. [18-20] Contrairement aux valeurs calculées pour les structures pseudo plan carrée cur-Mn2 et cur-Co2. Ce résultat confirme davantage que les deux structures cur-Mn1 et cur-Co1 pseudo tétraédriques à haut spin sont les plus stables.

Nous permet d'établir dans le **Tableau III-2** un classement des complexes de cur-M où (M= Mn1, Mn2, Co1, Co2, Ni, Cu et Mg) en deux catégories. Le premier est pseudo tétraédrique et le deuxième est pseudo plan carré voir **Figure III-4 et III-5**. Cette classification dépend aussi de la valeur de l'angle dièdre θ : (O(3)-Cl-O(1)-O(2)) voir **Tableau III-2**.

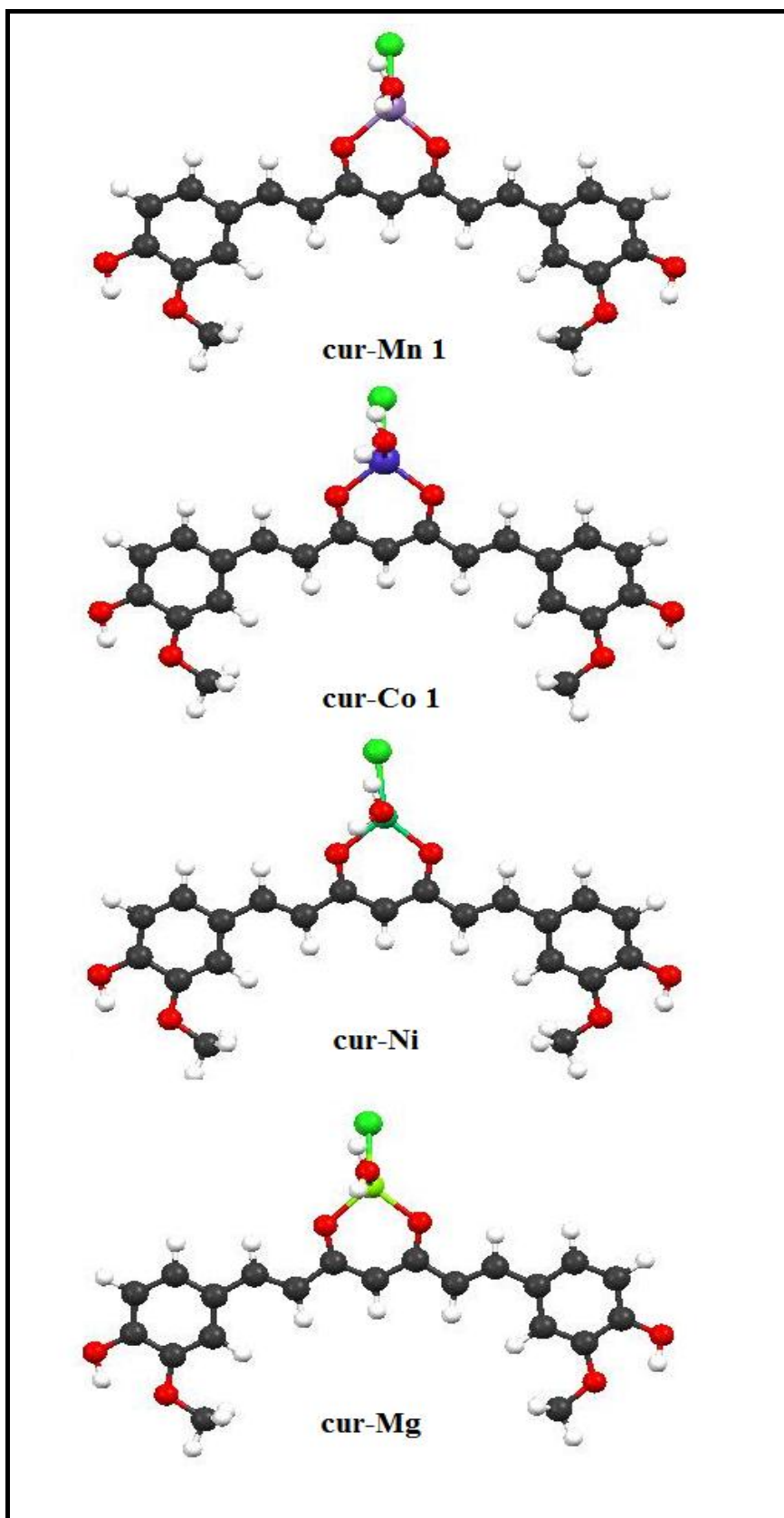


Figure III-4: la géométrie pseudo tétraèdre pour les complexes cur-M où

(M= Mn1, Co1, Ni et Mg)

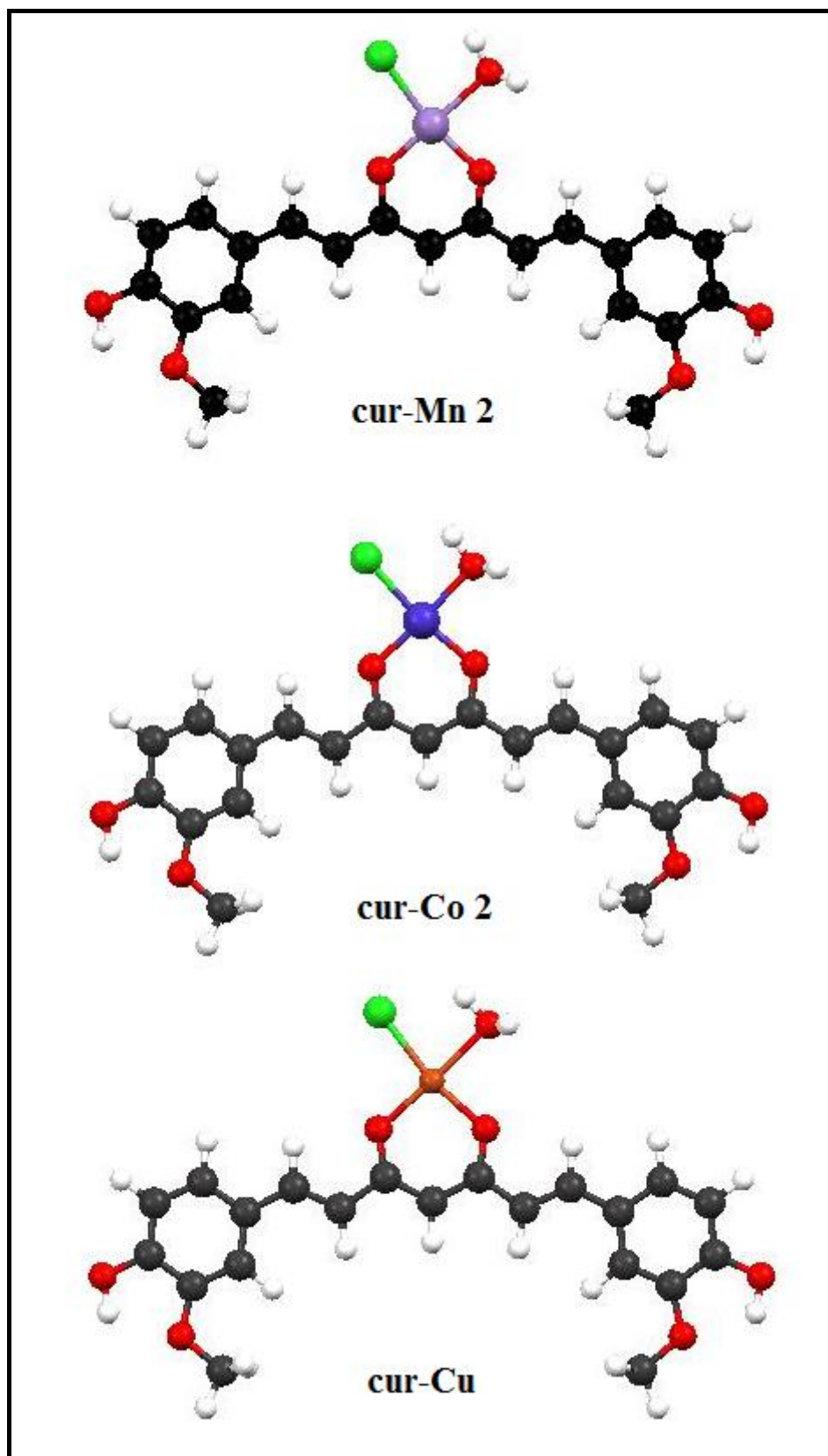


Figure III-5: la géométrie pseudo plan carrée pour les complexes cur-M où (M= Mn2, Co2 et Cu)

III-3 Analyse orbitalaire

Les diagrammes orbitaux obtenus en méthode DFT pour les composés cur-M où (M=Mn, Co, Ni, Cu et Mg) sont représentés sur la **Figure III-6, III-7 et III-8** un large écart énergétique sépare les orbitales occupées des orbitales vacantes est en accord avec la stabilité de ces composés. La forte contribution du ligand curcumine dans la composition nodale des orbitales frontières des complexes (voir **Figure III-6, III-7 et III-8**). La situation énergétique de l'orbitale HOMO signifie que les composés cur-M où (M=Mn, Co, Ni, Cu et Mg) présentent une grande capacité à donner les électrons. Donc l'orbitale LUMO ; permet à ces composé de jouer le rôle d'accepteur d'électrons.

Les valeurs élevées des écarts énergétiques entre les orbitales moléculaires occupées et vacantes de ces complexes, traduisent une bonne stabilité des composés étudiés (**Figure III-6, III-7 et III-8**).

Tableau III-3 : Energies (eV) des orbitales moléculaires pour les différents complexes Cur-M où (M= Mn, Co, Ni, Cu et Mg)

<u>cur-Mn1</u>							
	<u>SOMO-2</u>	<u>SOMO-1</u>	<u>SOMO</u>	<u>LUMO</u>	<u>LUMO+1</u>	<u>LUMO+2</u>	<u>Egap</u>
Spin α	-5.338	-5.100	-4.628	-3.210	-2.212	-1.303	1.418
Spin β	-5.919	-5.439	-5.105	-3.377	-2.278	-2.224	1.728
<u>cur-Mn2</u>							
	<u>SOMO-2</u>	<u>SOMO-1</u>	<u>SOMO</u>	<u>LUMO</u>	<u>LUMO+1</u>	<u>LUMO+2</u>	<u>Egap</u>
Spin α	-5.735	-5.251	-5.078	-3.428	-3.171	-2.172	1.650
Spin β	-5.495	-5.094	-3.958	-3.391	-3.143	-3.095	0.567
<u>cur-Co1</u>							
	<u>SOMO-2</u>	<u>SOMO-1</u>	<u>SOMO</u>	<u>LUMO</u>	<u>LUMO+1</u>	<u>LUMO+2</u>	<u>Egap</u>
Spin α	-5.407	-5.273	-5.145	-3.269	-2.242	-1.315	1.876
Spin β	-5.140	-5.040	-4.862	-3.883	-3.424	-3.237	0.979
<u>cur-Co2</u>							
	<u>SOMO-2</u>	<u>SOMO-1</u>	<u>SOMO</u>	<u>LUMO</u>	<u>LUMO+1</u>	<u>LUMO+2</u>	<u>Egap</u>
Spin α	-5.263	-5.176	-5.061	-3.460	-3.282	-3.276	1.601
Spin β	-5.082	-4.791	-4.586	-3.975	-3.200	-2.859	0.611
<u>cur-Ni</u>							
	<u>SOMO-2</u>	<u>SOMO-1</u>	<u>SOMO</u>	<u>LUMO</u>	<u>LUMO+1</u>	<u>LUMO+2</u>	<u>Egap</u>
Spin α	-5.554	-5.445	-5.173	-3.315	-2.276	-1.339	1.858
Spin β	-5.451	-5.367	-5.164	-4.429	-3.913	-3.913	0.735
<u>cur-Cu</u>							
	<u>SOMO-2</u>	<u>SOMO-1</u>	<u>SOMO</u>	<u>LUMO</u>	<u>LUMO+1</u>	<u>LUMO+2</u>	<u>Egap</u>
Spin α	-5.601	-5.601	-5.212	-3.374	-2.322	-1.371	1.838
Spin β	-5.948	-5.473	-5.208	-4.650	-3.357	-2.318	0.558
<u>cur-Mg</u>							
	<u>HOMO-2</u>	<u>HOMO-1</u>	<u>HOMO</u>	<u>LUMO</u>	<u>LUMO+1</u>	<u>LUMO+2</u>	<u>Egap</u>
	-5.849	-5.395	-5.073	-3.195	-2.174	-1.284	1.878

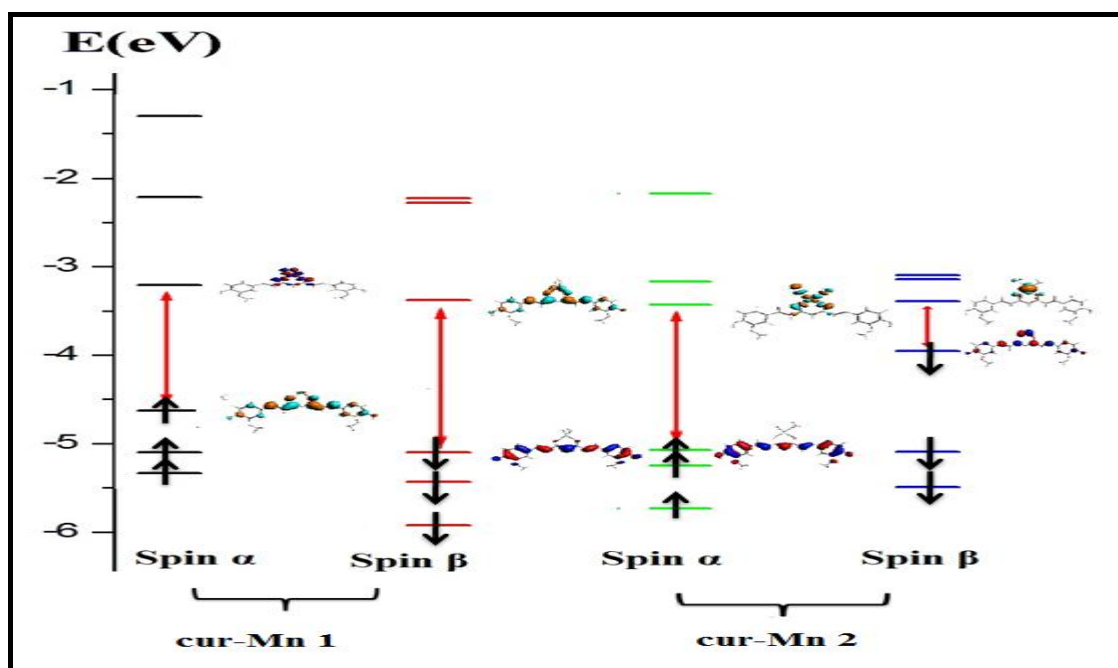


Figure III-6: Diagrammes orbitaux moléculaires obtenus en méthode DFT pour les deux conformères optimisés cur-M où (M= Mn1 et Mn 2)

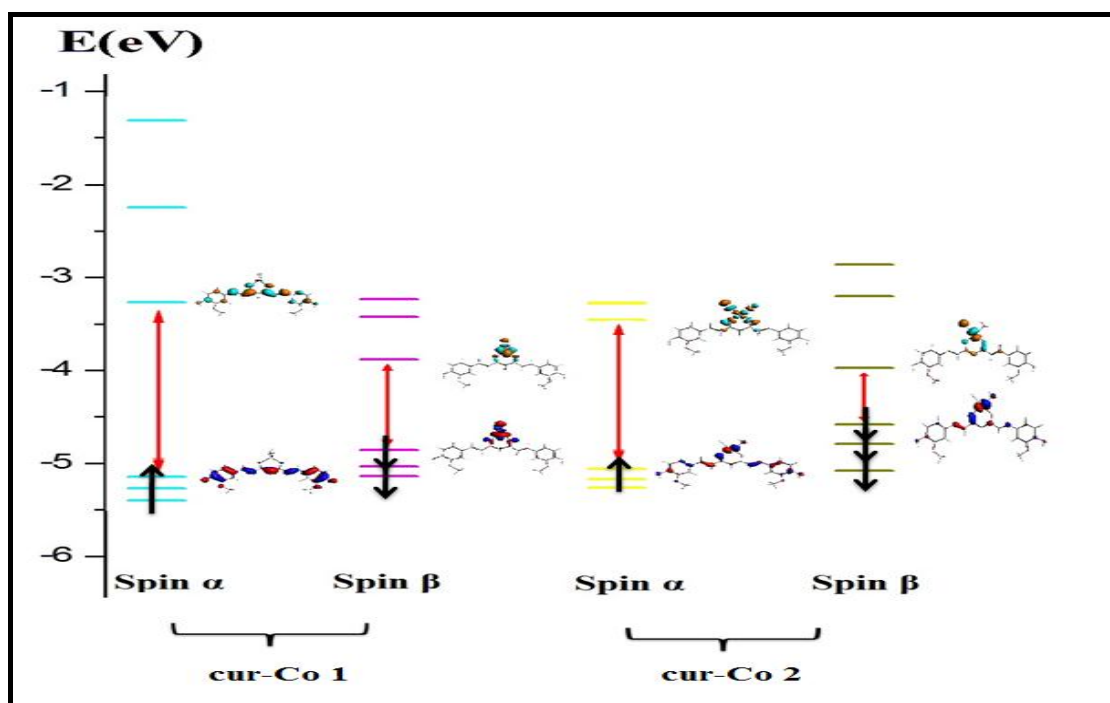


Figure III-7: Diagrammes orbitaux moléculaires obtenus en méthode DFT pour les deux conformères optimisés cur-M où (M= Co1 et Co2)

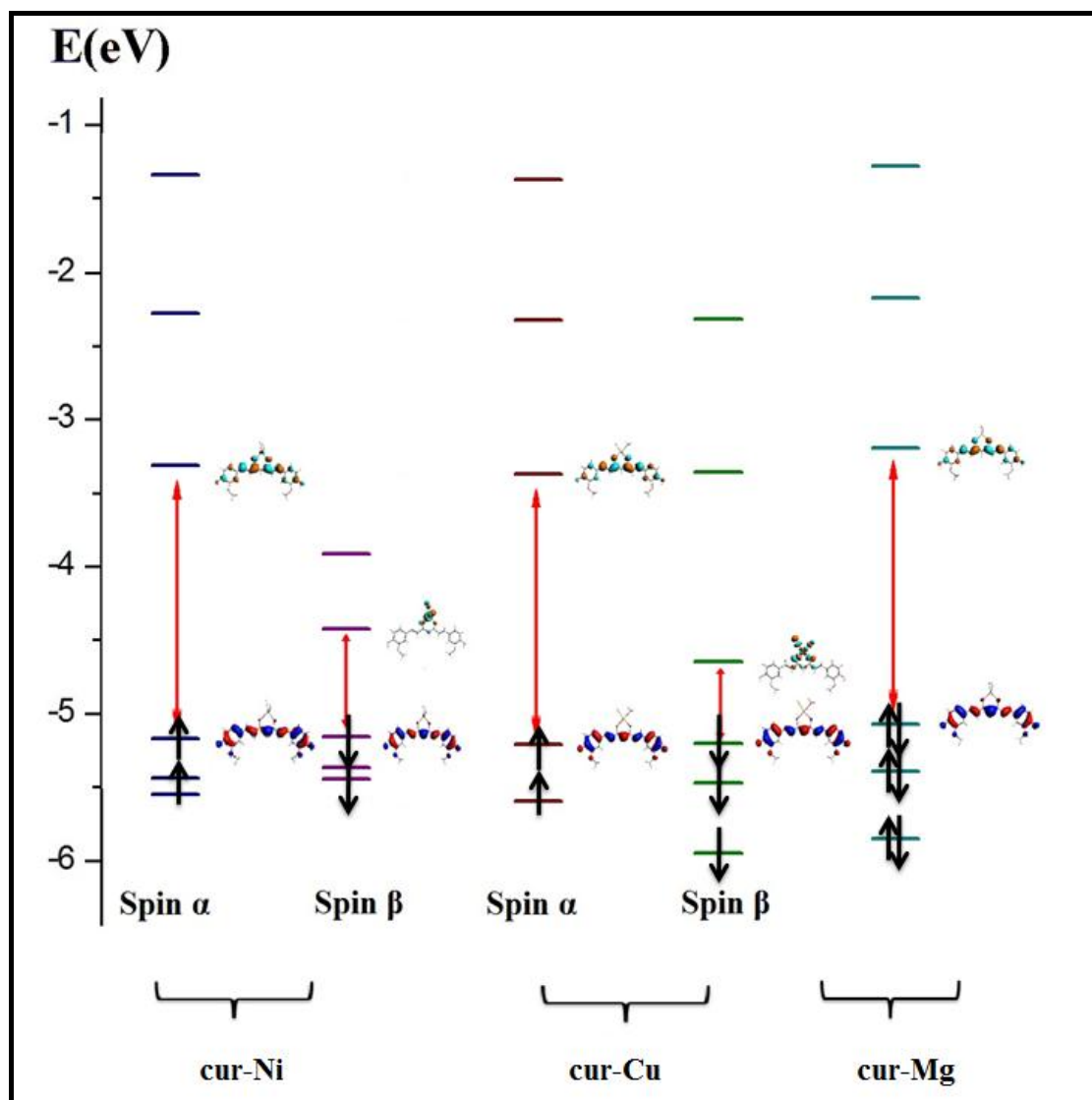


Figure III-8: Diagrammes orbitales moléculaires obtenus en méthode DFT pour les trois composés optimisés cur-M où (M= Ni, Cu et Mg)

III-4 Analyse topologique AIM

D'après les résultats de l'analyse AIM on observe l'existence des 4 points de coordination qui lient le métal aux ligands (voir **Figure III-9, Tableau III-4**), les BCP ont été localisés entre les atomes métal-oxygène de la curcumine, métal-chlore et métal-oxygène de l'eau. Ces points sont désignés par BCP1, BCP2, BCP3 et BCP4 respectivement voir **Tableau III-4**.

Les points critiques BCP de la liaison métal-ligand dans le composé cur-Mg, (**Figure III-9, Tableau III-4**) est caractérisé par une valeur positive de la densité électronique $\rho(r)$, une valeur positive du laplacien $\nabla^2\rho(r)$ et $H(r)$ et une valeur de $|V|/G < 1$, ces paramètres; selon le classement I de Espinosa et al correspondent à la liaison de type ionique. Pour le reste des composées, on obtient des valeurs positives pour la densité électronique $\rho(r)$, des valeurs positives pour le laplacien $\nabla^2\rho(r)$, des valeurs négatives de $H(r)$ et des valeurs de $|V|/G$ comprise entre 1 et 2, ces paramètres; selon le classement de Espinosa et al correspondent à la liaison intermédiaires (entre covalente et ionique).

La présence de liaison hydrogène est visualisée par des points critiques localisés entre les oxygènes et les hydrogènes et sont désignés par BCP5, BCP6. Le point le plus important dans cette analyse est la présence d'un point critique BCP7 supplémentaire entre le chlore et l'hydrogène du fragment métallique du complexe cur-Cu (voir **Figure III-9 et Tableau III-5**).

Les valeurs de la densité électronique $\rho(r)$ de ces points critiques sont relatives à une faible liaison, les valeurs du Laplacien $\nabla^2\rho(r)$ sont positives et de la densité d'énergie électronique totale $H(r)$ sont très faibles et positives (**Tableau III-5**), donc selon le classement de Espinosa et al ces points représentent une liaison hydrogène.

La chélation de la curcumine avec les fragments métalliques a généré deux types de conformations ; pseudo-tétraédrique pour cur-Mn1, cur-Co1, cur-Ni et cur-Mg et pseudo carré-plan pour cur-Mn2, cur-Co2 et cur-Cu.

La liaison hydrogène entre le chlore et l'hydrogène de l'eau dans la forme pseudo plan carrée du composé cur-Cu, Cette liaison hydrogène Cl...HOH est activée

par la coordination carrée-plan du cuivre, qui est généralement préférée par le composé Cu(II) (voir **Tableau III-5** et la **Figure III-9**).

Tableau III-4: Les propriétés topologiques (en unités atomiques) aux niveaux des points critiques BCP des complexes cur-M ou M = Mn, Co, Ni, Cu et Mg, pour la coordination

	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	$ V /G$	$H(r)$
<u>cur-Mn 1</u>				
BCP1	0.0664	0.2248	1.2027	-0.0143
BCP2	0.0452	0.2103	1.0514	-0.0029
BCP3	0.0809	0.4060	1.1241	-0.0144
BCP4	0.0813	0.4093	1.1239	-0.0145
<u>cur-Mn 2</u>				
BCP1	0.0672	0.2178	1.2084	-0.0143
BCP2	0.0590	0.3212	1.0507	-0.0043
BCP3	0.1230	0.6645	1.1504	-0.0294
BCP4	0.1162	0.6267	1.1458	-0.0267
<u>cur-Co 1</u>				
BCP1	0.0731	0.2467	1.2238	-0.0178
BCP2	0.0553	0.2935	1.0688	-0.0054
BCP3	0.0947	0.5116	1.1394	-0.0207
BCP4	0.0957	0.5191	1.1398	-0.0211
<u>cur-Co 2</u>				
BCP1	0.0744	0.2349	1.2392	-0.0185
BCP2	0.0682	0.4252	1.0663	-0.0075
BCP3	0.1132	0.6788	1.1301	-0.0254
BCP4	0.1144	0.6261	1.1545	-0.0286
<u>cur-Ni</u>				
BCP1	0.0745	0.2454	1.2301	-0.0183
BCP2	0.0599	0.3147	1.0795	-0.0068
BCP3	0.0900	0.4828	1.1326	-0.0185
BCP4	0.0932	0.5066	1.1354	-0.0198
<u>cur-Cu</u>				
BCP1	0.0628	0.2025	1.1966	-0.0124
BCP2	0.0549	0.2702	1.0793	-0.0058
BCP3	0.0938	0.4775	1.1519	-0.0214
BCP4	0.0928	0.4819	1.1490	-0.0211
<u>cur-Mg</u>				
BCP1	0.0394	0.1902	0.9868	0.0006
BCP2	0.0345	0.2354	0.8542	0.0075
BCP3	0.0516	0.3609	0.9299	0.0059
BCP4	0.0518	0.3622	0.9302	0.0059

Tableau III-5 : Les propriétés topologiques (en unité atomique) aux niveaux des points critiques BCP des complexes cur-M où M= Mn, Co, Ni, Cu et Mg pour la liaison hydrogène

	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	$ V /G$	$H(r)$	$d(OH...O)$
<u>cur-Mn 1</u>					
BCP5	0.0219	0.1080	0.8646	0.0032	2.051
BCP6	0.0220	0.1080	0.8651	0.0032	2.052
<u>cur-Mn 2</u>					
BCP5	0.0219	0.1074	0.8646	0.0032	2.053
BCP6	0.0218	0.1075	0.8636	0.0032	2.050
<u>cur-Co 1</u>					
BCP5	0.0219	0.1079	0.8650	0.0032	2.051
BCP6	0.0219	0.1080	0.8650	0.0032	2.051
<u>cur-Co 2</u>					
BCP5	0.0221	0.1079	0.8668	0.0032	2.048
BCP6	0.0221	0.1083	0.8665	0.0032	2.048
<u>cur-Ni</u>					
BCP5	0.0221	0.1079	0.8669	0.0032	2.057
BCP6	0.0217	0.1084	0.8620	0.0032	2.048
<u>cur-Cu</u>					
BCP5	0.0220	0.1081	0.8655	0.0032	2.050
BCP6	0.0219	0.1083	0.8645	0.0032	2.052
BCP7	0.0240	0.0773	0.9529	0.0009	2.294
<u>cur-Mg</u>					
BCP5	0.0220	0.1077	0.8658	0.0032	2.051
BCP6	0.0219	0.1080	0.8648	0.0032	2.050

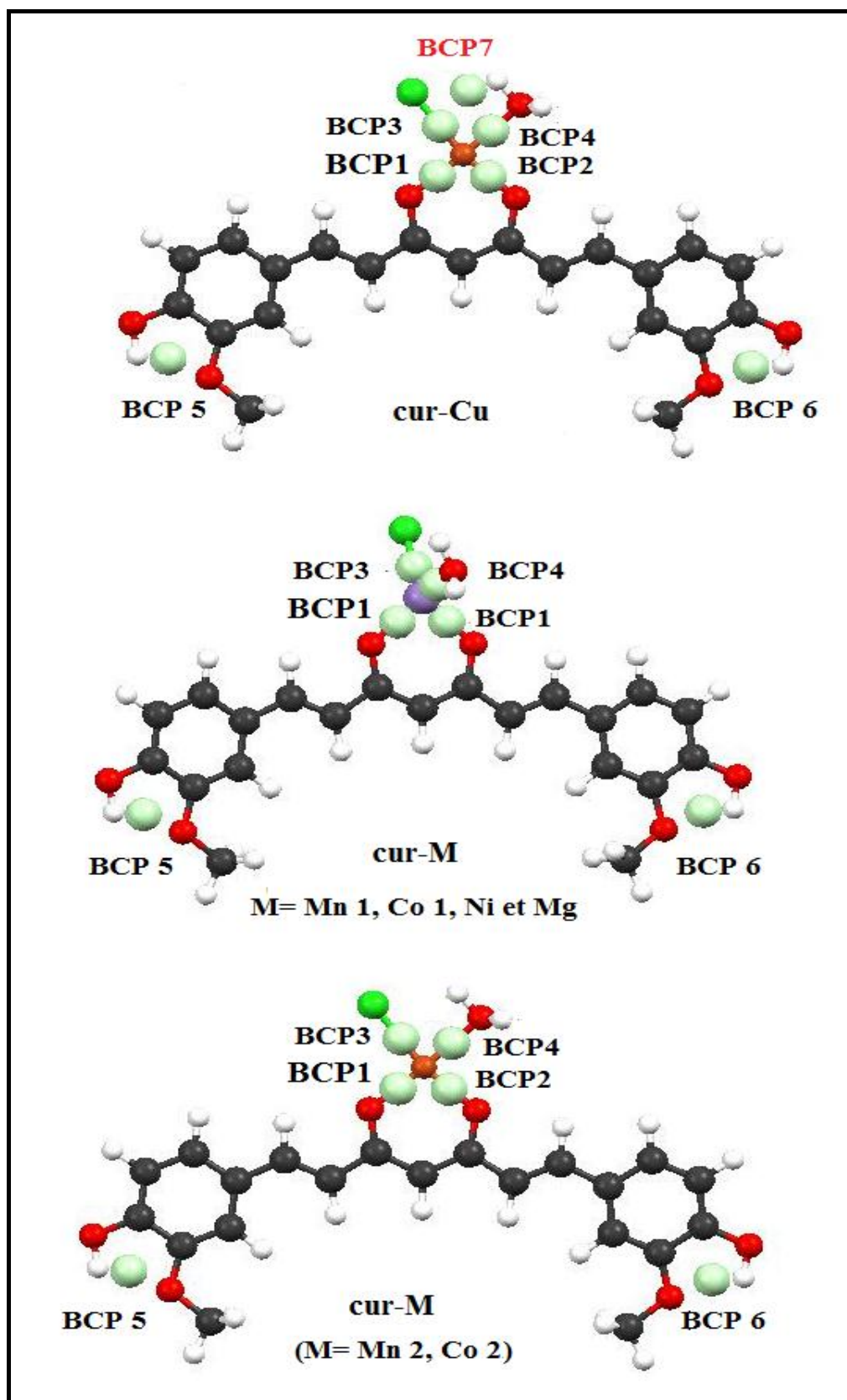


Figure III-9: Représentation des points critiques par un graphe moléculaire du complexe cur-M (où M= Mn, Co, Ni, Cu et Mg)

III-5 Analyse de charge

Les résultats des charges de Hirshfeld sur chaque atome dérivés du calcul quantique DFT, sont rapportés dans le **Tableau III-6** :

Tableau III-6: les charges de Hirshfeld des différents composés étudiés

	Charge M	O (1)	O (2)
cur-Mn1	0.358	-0.225	-0.225
cur-Mn2	0.368	-0.193	-0.178
cur-Co1	0.277	-0.178	-0.201
cur-Co2	0.146	-0.176	-0.160
cur-Ni	0.446	-0.236	-0.236
cur-Cu	0.436	-0.226	-0.215
cur-Mg	0.488	-0.263	-0.262

Selon les valeurs du **Tableau III-6**, toutes les charges portées par les métaux des complexes de la curcumine sont positives. La charge obtenue pour les deux formes de cobalt (Co) est plus faible par rapport aux autres. La charge négative sur les deux oxygènes (O) de la curcumine liés au métal et la charge positive de cette dernière montre l'existence d'une attraction électrostatique dans tous les composés de la série étudiée. Les valeurs fournies par les charges sont largement positives pour le magnésium et le Nickel et une charge très négative sur chaque oxygène lié aux Mg et Ni montrent une forte liaison ionique dans les deux complexes.

III-6 Complexations de la curcumine

Pour essayer d'apporter un éclaircissement à la question: La complexation est-elle établie avec la forme énolique ou dicétone? Nous avons opté pour une analyse des modifications des paramètres géométriques des deux formes de la curcumine après complexation. Notre choix est fixé sur la variation des deux longueurs de liaison (C(4)-C(5)) et (C(4)-C(9)) (voir **Figure III-10** et **Tableau III-7**). Si la complexation s'effectue avec la cur-anti dicétone ; les deux longueurs de liaison (C(4)-C(5)) et

(C(4)-C(9)) diminuent, et dans le cas de la complexation avec la cur-énol ; la liaison (C(4)-C(5)) s'allonge et (C(4)-C(9)) se raccourcit (voir **Tableau III-7**).

L'interprétation de ce phénomène par la forme nodale des orbitales HOMO et LUMO des deux curcumines (voir **Figure III-10**). Dans la cur-anti dicétone, les atomes C(4), C(5) et C(9) ne contribuent pas à la formation de l'HOMO ; seule la LUMO peut contribuer à l'analyse.

En effet, dans cette orbitale le caractère de liaison entre les atomes de carbone C(4) et C(5) et entre C(4) et C(9) dans le LUMO (voir **Figure III-10**) explique la réduction des deux liaisons (C(4)-C(5)) et (C(4)-C(9)) et confirme l'existence d'une rétrodonation électronique du fragment métallique à la curcumine.

Dans la cur-énol, les orbitales atomiques des atomes de carbone C(4), C(5) et C(9) participent à la fois aux orbitales moléculaires HOMO et LUMO (voir **Figure III-10**). Quel que soit le type de transfert électronique; donation électroniques via la HOMO ou une rétrodonation dans la LUMO; les deux phénomènes conduisent à un allongement des liaisons (C(4)-C(5)) et (C(4)-C(9)) et n'expliquent pas le raccourcissement observé dans la liaison (C(4)-C(5)).

Tableau III-7: les longueurs de liaison de la curcumine et ces complexes

	C(4)-C(5)	C(4)-C(9)
cur-enol	1.371	1.430
cur-anti dicétone	1.521	1.521
cur-Mn1	1.412	1.414
cur-Mn2	1.403	1.402
cur-Co1	1.412	1.413
cur-Co2	1.409	1.397
cur-Ni	1.407	1.411
cur-Cu	1.406	1.408
cur-Mg	1.414	1.415

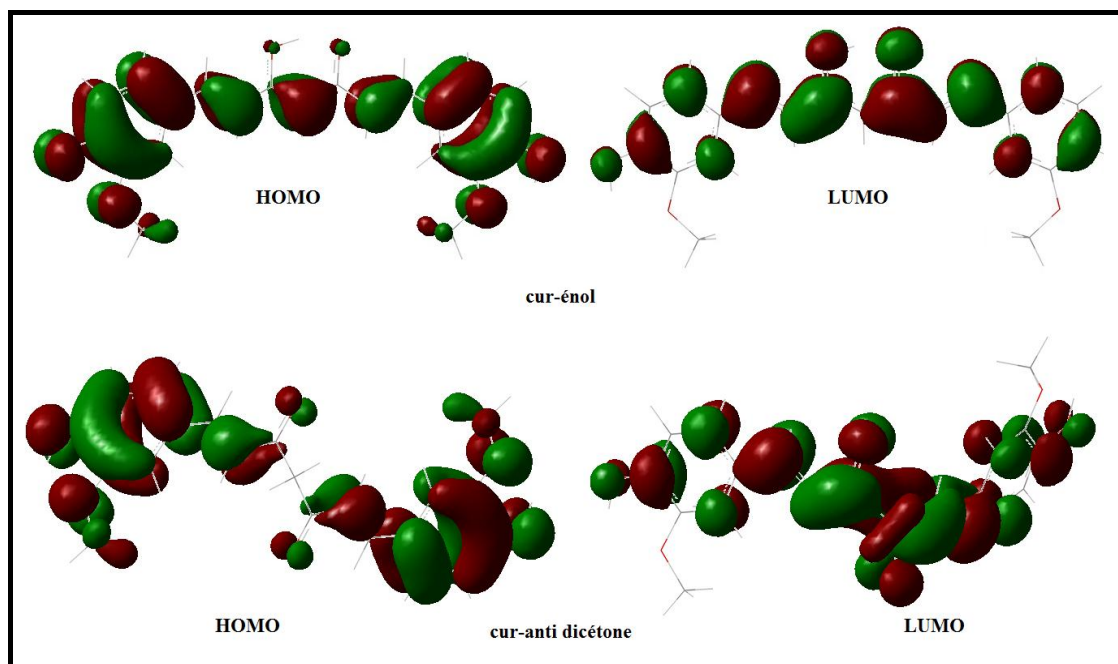


Figure III-10: Représentation de la HOMO et la LUMO de la curcumine
(Forme cur-enol et cur-anti dicétone).

III-7 Analyse énergétique des complexes cur-M où (M = Mn, Co, Ni, Cu et Mg)

Afin d'évaluer l'importance des contributions covalente et ionique dans l'énergie d'interaction, nous avons reporté dans le **Tableau III-8** les différents termes composant l'énergie de liaison BDE (Bond Dissociation Energy). Dans cette étude, nous nous sommes basés sur un diagramme de décomposition d'énergie de type Ziegler-Rauk [21]. Une fragmentation formelle a été effectuée, en considérant le ligand curcumine comme un fragment (L1), et le reste comme un deuxième fragment (L2).

Tableau III-8: Décomposition de l'énergie de liaison BDE (eV) obtenue par un calcul PW91, ZORA/TZP sur les composées cur-M où (M= Mn, Co, Ni, Cu et Mg)

	E_{Pauli}	E_{Orb}	E_{elec}	BDE
cur-Mn1	5.4477	-11.0773	-9.3045	-14.9341
cur-Mn2	7.6246	-9.6208	-11.1920	-13.1882
cur-Co1	6.7735	-12.3906	-9.9885	-15.6056
cur-Co2	26.2781	-30.2932	-13.9646	-17.9797
cur-Ni	5.5076	-7.4296	-10.4167	-12.3387
cur-Cu	6.0406	-13.6989	-9.6546	-17.3129
cur-Mg	2.6042	-3.3271	-8.6136	-9.3365

La décomposition de l'énergie de liaison (BDE) obtenue par un calcul DFT utilisant la fonction fonctionnelle PW91, l'approximation ZORA et la base TZP; est égal à la somme de trois termes: Energie de pauli + Energie orbitalaire + Energie électrostatique (voir Tableau III-9).

Le degré de covalence dans la liaison de L1 et L2, obtenu par fragmentation de Ziegler-Rauk ; est en accord avec les charges de Hirshfeld (voir **Tableau III-6**). On remarque que la forme pseudo plan carrée du manganèse porte une forte charge et par conséquent une forte liaison ionique que celle de la forme pseudo tétraèdre. Les propriétés nodales des orbitales limites cur-Mg reflètent le faible pourcentage de covalence 8% (voir **Tableau III-9**).

Tableau III-9: Pourcentage de l'interaction globale, électrostatique et orbitalaire dans la liaison cur-M où (M= Mn, Co, Ni, Cu et Mg)

	Ion%	Cov%
cur-Mn 1	62	38
cur-Mn 2	85	15
cur-Co 1	64	36
cur-Co 2	78	22
cur-Ni	84	16
cur-Cu	56	44
cur-Mg	92	08

VI-8 Analyse ETS-NOCV

Dans notre analyse ETS-NOCV, on a effectué une fragmentation de la même manière que précédemment. Les résultats de décomposition énergétique obtenus avec l'approche ETS sont reportés dans le **Tableau III-10**. Les orbitales naturelles avec la plus grande contribution dans la liaison métal-curcumine et les contributions correspondantes à la densité de déformation $\Delta\rho$ sont présentées dans la **Figure III-11**, **III-12** et **III-13**. Le code des couleurs utilisées est le suivant : Les zones d'appauvrissement en densité électronique sont colorées en rouge, tandis que les zones d'accumulation en densité électronique sont colorées en bleu. Par conséquent, la densité électronique s'écoule des emplacements rouges vers les emplacements bleus.

Le schéma des orbitales montre l'existence d'une rétrodonation du fragment métallique à la curcumine dans toute la série voir **Figure III-11**, **III-12** et **III-13**.

D'après les valeurs de Δq , la donation électronique de la curcumine est plus forte que la rétrodonation du fragment métallique, excepté pour le complexe cur-Cu voir **Figure III-11**, **III-12** et **III-13**.

Tableau III-10: Résultats de l'analyse ETS des complexes cur-M où (M = Mn, Co, Ni, Cu et Mg) en (kcal/mol)

	E_{Pauli}	E_{Orb}	E_{elec}	E_{int}
cur-Mn 1	109.10	-208.03	-206.12	-305.05
cur-Mn 2	187.69	-299.13	-117.82	-229.26
cur-Co 1	129.09	-212.16	-244.33	-327.40
cur-Co 2	132.03	-230.13	-201.02	-299.12
cur-Ni	130.38	-236.11	-264.62	-370.35
cur-Cu	138.37	-283.76	-195.43	-340.82
cur-Mg	59.89	-79.92	-198.31	-218.34

Tableau III-11: Pourcentage de l'analyse ETS des complexes cur-M où (M= Mn, Co, Ni, Cu et Mg)

	Ion%	Cov%
cur-Mn 1	68	32
cur-Mn 2	51	49
cur-Co 1	75	25
cur-Co 2	67	33
cur-Ni	71	29
cur-Cu	57	43
cur-Mg	91	09

Les énergies d'interaction totales pour les complexes Cur-M sont assez similaires, voir **Tableau III-10**. Dans l'ensemble, la liaison peut être considérée comme une liaison ionique. Même si les valeurs ΔE_{elec} et ΔE_{orb} sont assez similaires, l'interaction électrostatique est toujours plus forte que l'interaction orbitale à cause d'une forte interaction de Pauli et qui traduit la présence de la destabilisation.

Il est à noter que le complexe cur-Mg présente le plus faible degré de liaison covalente (09%) et le terme électrostatique le plus élevé (91%) par rapport aux autres systèmes étudiés. Donc l'évolution des énergies de décomposition obtenues en méthode ETS-NOCV ; suit le même sens que la fragmentation de Ziegler-Rauk voir **Tableau III-11**.

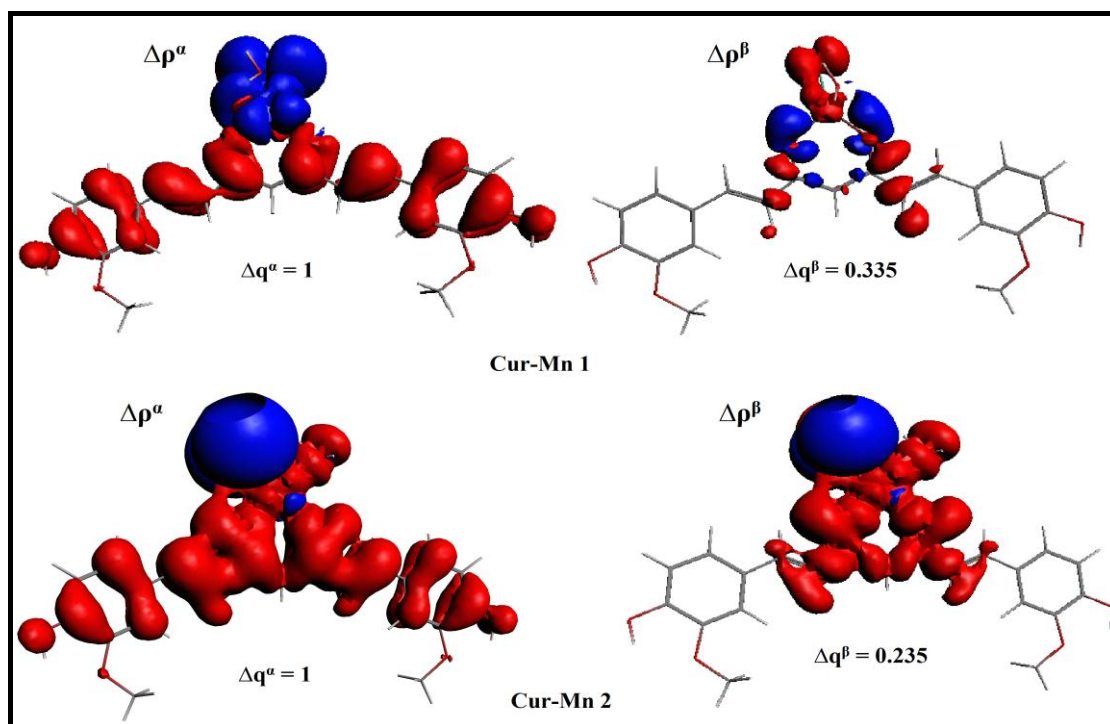


Figure III-11: Les contours des paires NOCV pour les composé de couches ouverte cur-Mn

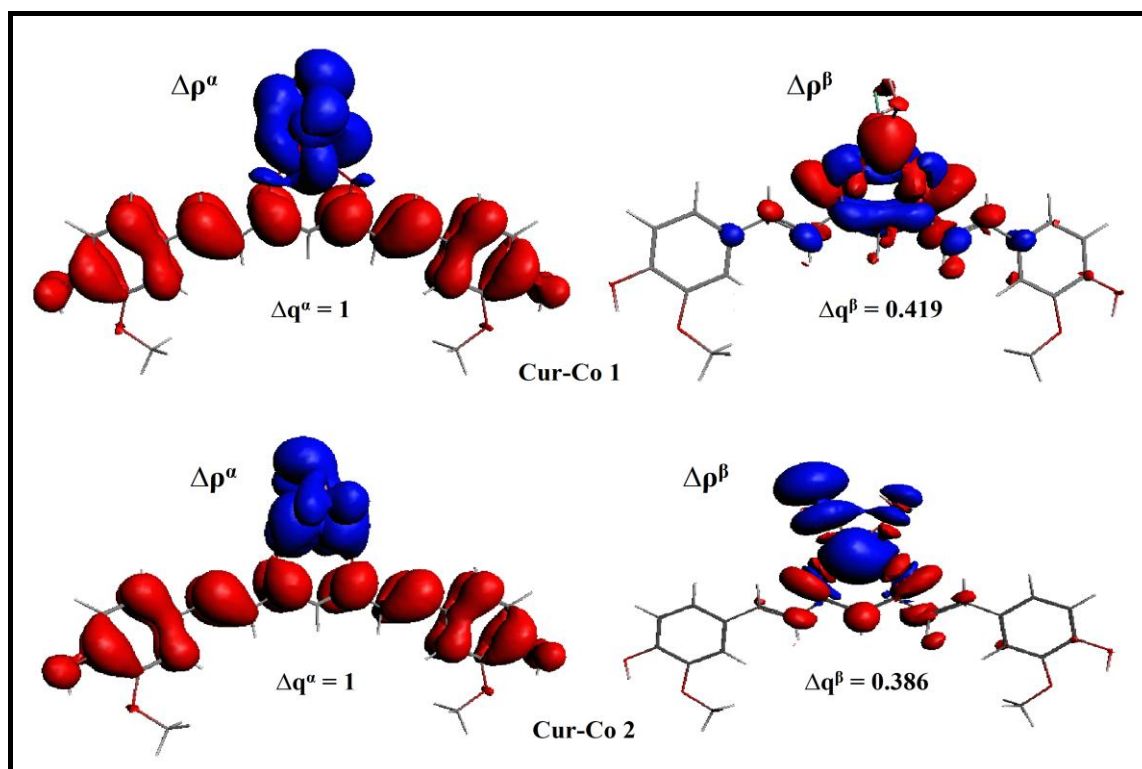


Figure III-12: Les contours des paires NOCV pour le composé de couche ouverte cur- Co

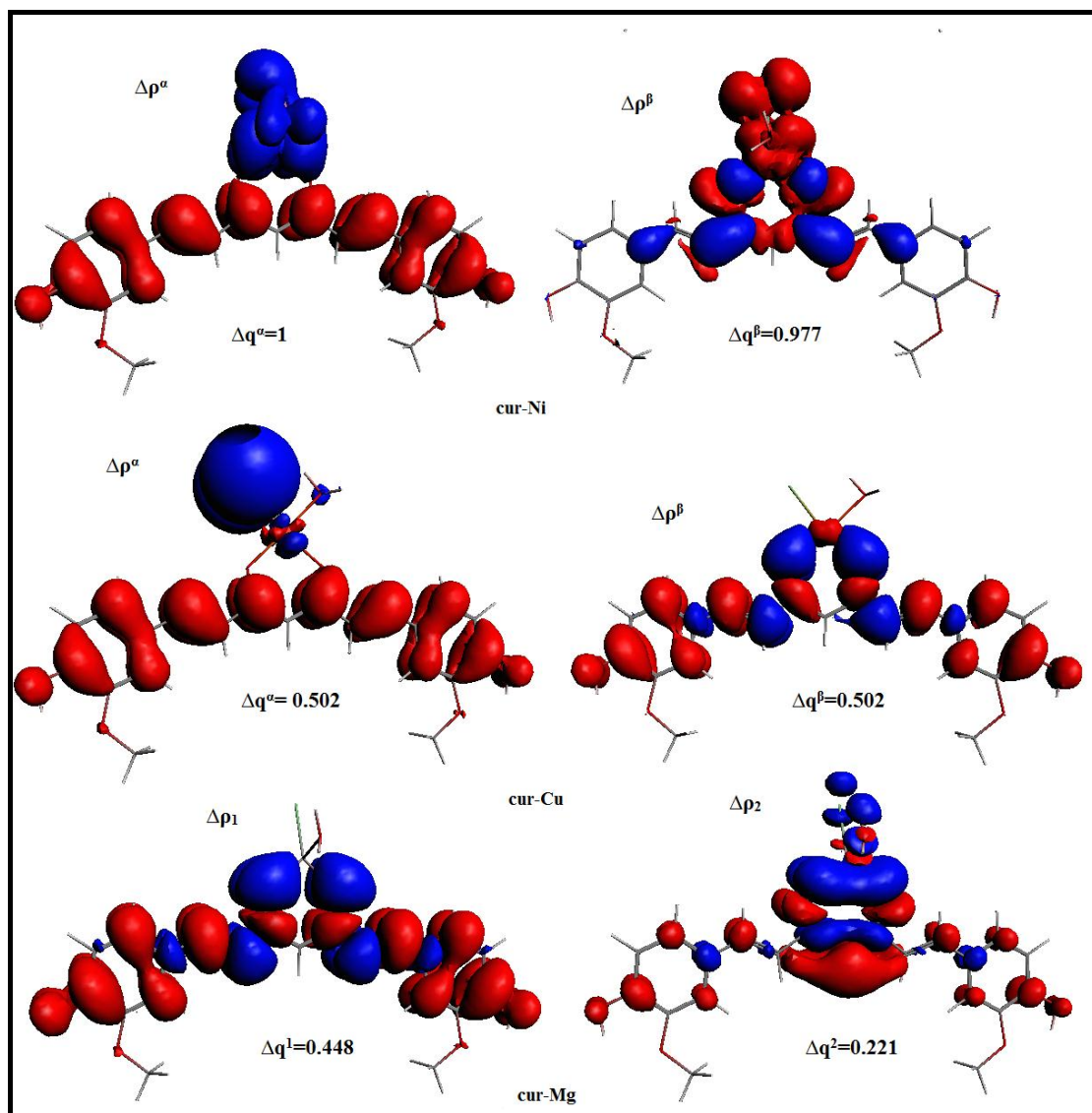


Figure III-13: Les contours des paires NOCV pour les composés des couches ouvertes cur-M où (M= Ni et Cu) et le composé à couche fermé cur-Mg

III-9 Solubilité de la curcumine et de ses complexes

La curcumine est un composé amphiphile caractérisé par une lipophilie élevée, responsable de nombreuses propriétés thérapeutiques [22]. Les données expérimentales montrent qu'il possède une très bonne solubilité dans les solvants apolaires tels que l'acétone, l'éthanol et le benzène mais insoluble dans l'eau. En pratique, le solvant le plus utilisé reste le DMSO [23]. Un objectif important du processus de la complexation de la curcumine est d'augmenter sa solubilité dans l'eau, ce qui améliorera sa biodisponibilité et par conséquent ses propriétés thérapeutiques [24]. Nous avons calculé la solubilité de la curcumine des deux

formes : cur-énol et cur-anti dicétone ainsi que de ses complexes. Les résultats obtenus sont répertoriés dans le **Tableau III-11** ; l'interprétation des résultats (voir **FigureIII-14**), met en évidence de nombreux points importants. Seul le DMSO a permis la solubilisation de l'ensemble des molécules (curcumine et ses complexes). La solubilité de la cur-anti dicétone est largement supérieure à celle de la forme cur-énol et ceci dans tous les solvants utilisés. Tous les composés sont insolubles dans l'eau, à l'exception du complexe cur-Mg qui a une très faible solubilité de l'ordre de 14 g / l mais peut donner un espoir quant à l'amélioration de la solubilité de la curcumine dans l'eau par complexation.

Tableau III-12 : Solubilité de la curcumine et ses complexes dans différents solvants
Composé / solubilité

y (g/l)	cur-anti-diketone	cur-énol	cur-Ni	cur-Cu	cur-Mg
benzene	1083,23	664,76	0,0090	0,00020	445,15
DMSO	991,50	549,83	479,54	484,39	445,15
acetone	821,19	29,97	479,54	484,39	1,64
octanol	821,19	29,97	4,12	1,22	9,04E05
éthanol	208,44	43,41	183,38	77,58	0,0049
méthanol	146,99	29,85	274,28	90,86	0,0026
eau	0,00112	0,00011	0,0043	0,0009	14,44

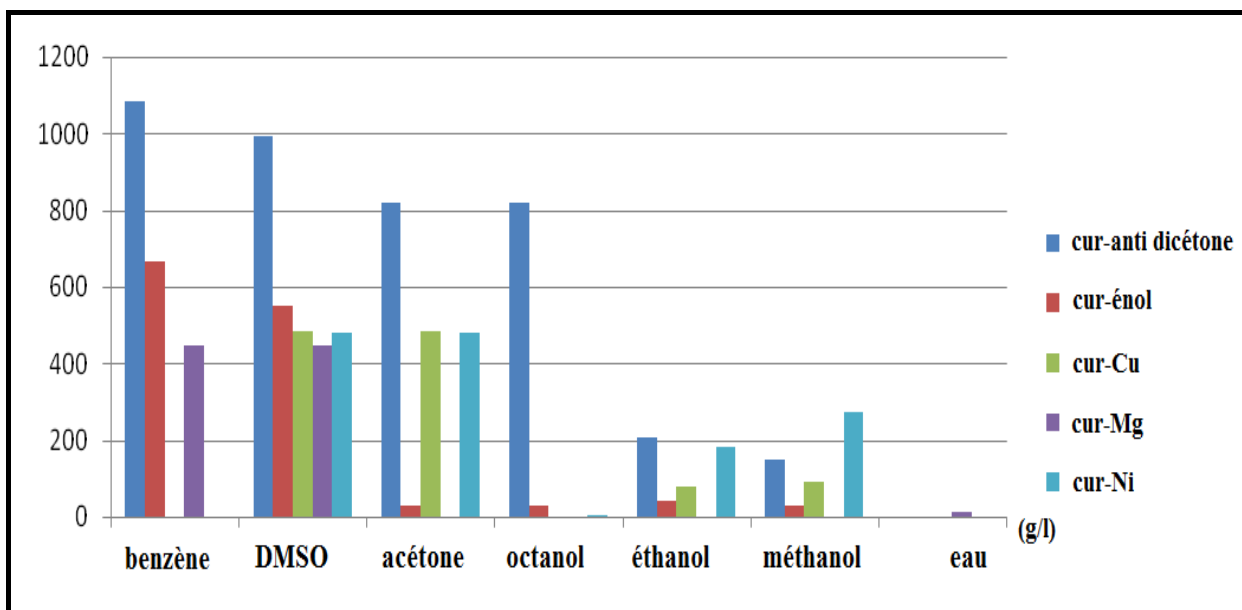


Figure III-14 : Solubilité des deux formes de la curcumine et de ses complexes cur-M (M= Cu, Ni et Mg).

III-10 Les spectres UV-Visible pour les complexes de la curcumine

Les études théoriques révèlent les propriétés photophysiques et photochimiques des complexes organométalliques. Pour calculer les propriétés de réponse des matériaux, pour des perturbations dépendantes du temps on a utilisé la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TDDFT : Time Dependent Density Functional Theory) [25, 26].

Nous étudierons les spectres théoriques d'absorption UV-visible des complexes métalliques cur-M où (M = Mn, Co, Ni, Cu et Mg), en solution (DMSO) et à l'état gaz. Les spectres électroniques ont été obtenus par la méthode TD-DFT employant le modèle de potentiel SAOP pour les deux états.

Les **Tableaux 12-13-14** montrent les longueurs d'onde λ_{\max} et l'oscillateur des complexes de la curcumine, qui absorbent dans le même domaine d'UV et dans la région 300-900 nm.

Tableau III-13: longueurs d'onde maximales (nm) et les oscillateurs (f) des complexes de la curcumine en solvant DMSO et à l'état gaz

	DMSO		GAZ	
	λ_{\max} (nm)	f	λ_{\max} (nm)	f
cur-Mn1	535.620	1.33919	507.004	1.05879
cur-Mn2	517.763	1.09431	504.142	0.01860
cur-Co1	532.139	0.64431	507.268	0.90896
cur-Co2	536.964	0.52243	512.348	0.52572
cur-Ni	538.445	1.08297	510.341	1.01255
cur-Cu	548.842	0.985724	522.469	0.65408
cur-Mg	557.920	1.59266	503.447	1.10976

D'après le **Tableau III-13**, les propriétés optiques des composés ont été comparées selon la nature de la phase, cette comparaison indique que l'absorption est plus intense en présence du solvant DMSO, excepté pour le conformère pseudo tétraédrique cur-Co1. Tous les composés de la curcumine absorbent dans le domaine UV-visible et plus précisément la couleur verte.

En plus de l'effet hyperchromique observé dans toute la série sauf pour le complexe cur-Co1, l'effet bathochromique est calculé pour tous les complexes. En effet un déplacement des bandes d'absorption vers les grandes longueurs d'ondes lors du changement de l'état gaz à l'état solvato. D'une manière générale l'effet de solvatochromisme existe est bien prononcé.

D'après les **Figures III-16, III-17 et III-18** quatre types de transitions peuvent être distingués dans tous les complexes: le transfert de charge du ligand vers le ligand (LLCT), le transfert de charge du métal au ligand (MLCT), le transfert de charge du ligand au métal (MLCT) et le transfert intra charge (ICT). L'augmentation du nombre de transitions MLCT et de leur force d'oscillateur montrent bien l'effet donneur des métaux.

Tableau III-14: contribution et caractère des transitions électroniques lors de l'excitation des composés cur-M où (M = Mn, Co, Ni, Cu et Mg) dans le solvant DMSO

Longueur d'onde λ_{\max} (nm)	La force d'oscillateur	Transition	Caractère
<u>cur-Mn 1</u>			
535.620	1.33919	(SOMO-1 \rightarrow LUMO) α	MLCT
<u>cur-Mn 2</u>			
517.763	1.09431	(SOMO \rightarrow LUMO+1) α	MLCT
<u>cur-Co 1</u>			
532.139	0.644311	(SOMO-1 \rightarrow LUMO+4) β	MLCT
<u>cur-Co 2</u>			
536.964	0.52243	(SOMO-3 \rightarrow LUMO+1) β	MLCT
<u>cur-Ni</u>			
538.445	1.08297	(SOMO-2 \rightarrow LUMO+2) β	MLCT
<u>cur-Cu</u>			
548.842	0.985724	(SOMO \rightarrow LUMO) β	LMCT
<u>cur-Mg</u>			
557.92	1.59266	HOMO \rightarrow LUMO	ICT

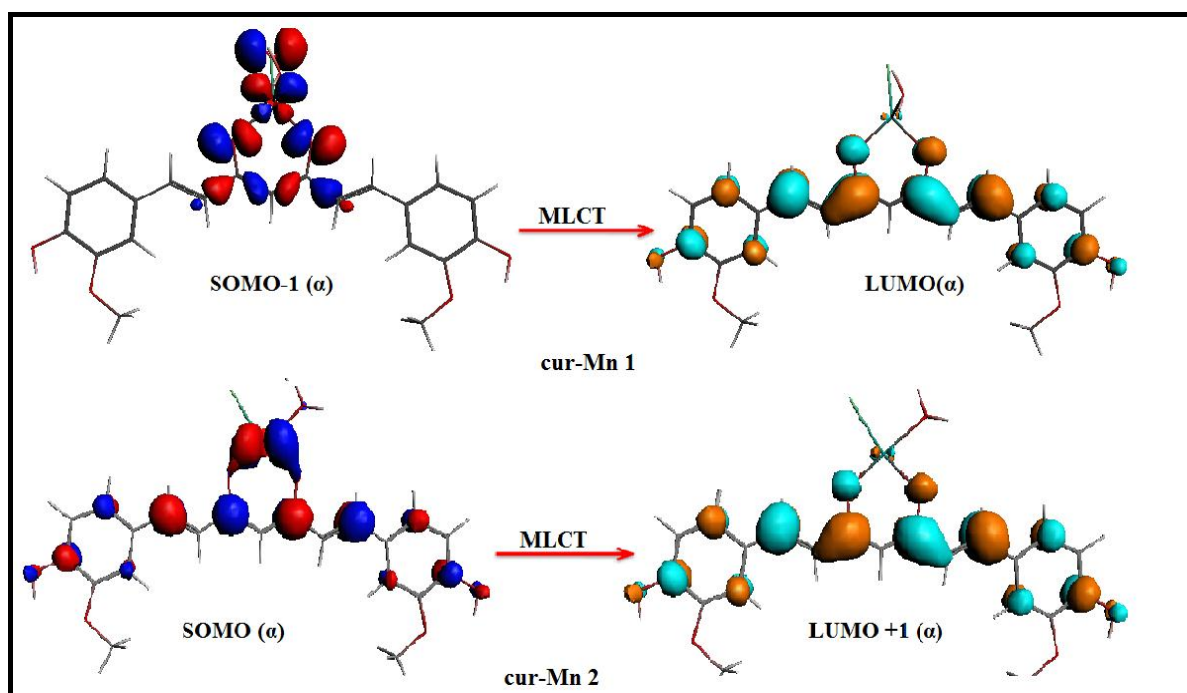


Figure III-15: Représentation des orbitales du composé cur-Mn qui sont responsables des transitions électroniques dans le solvant DMSO.

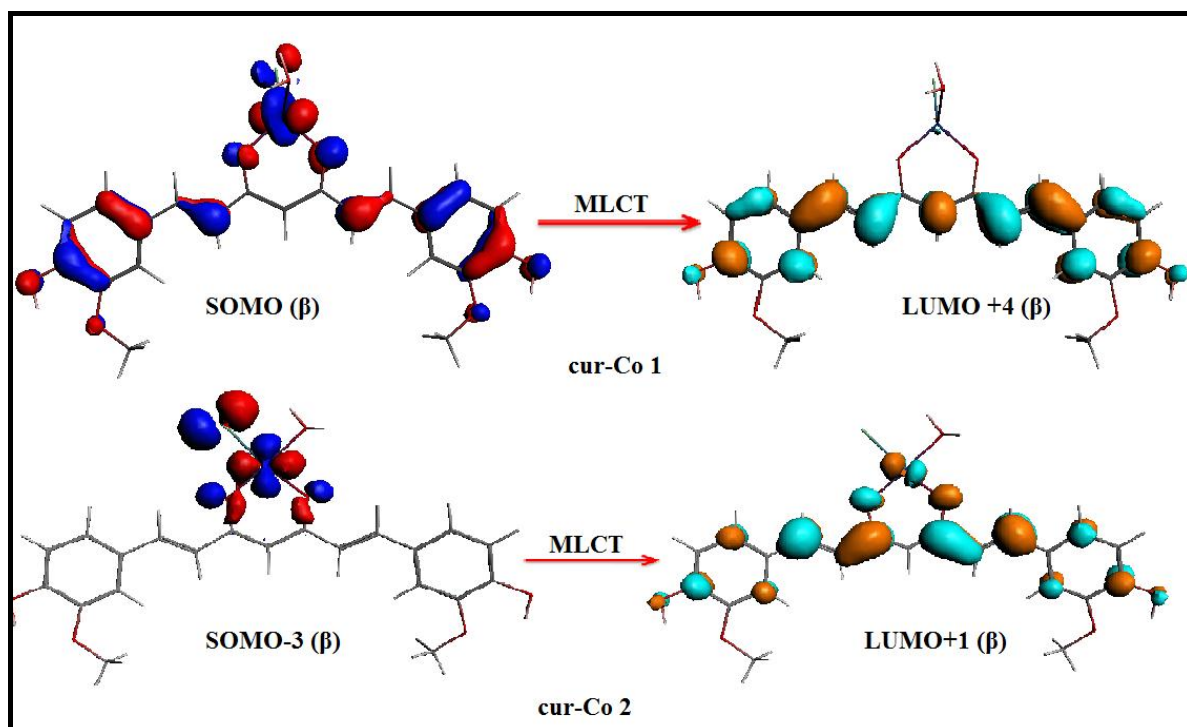


Figure III-16: Représentation des orbitales des composés cur- Co qui sont responsables des transitions électroniques dans le solvant DMSO.

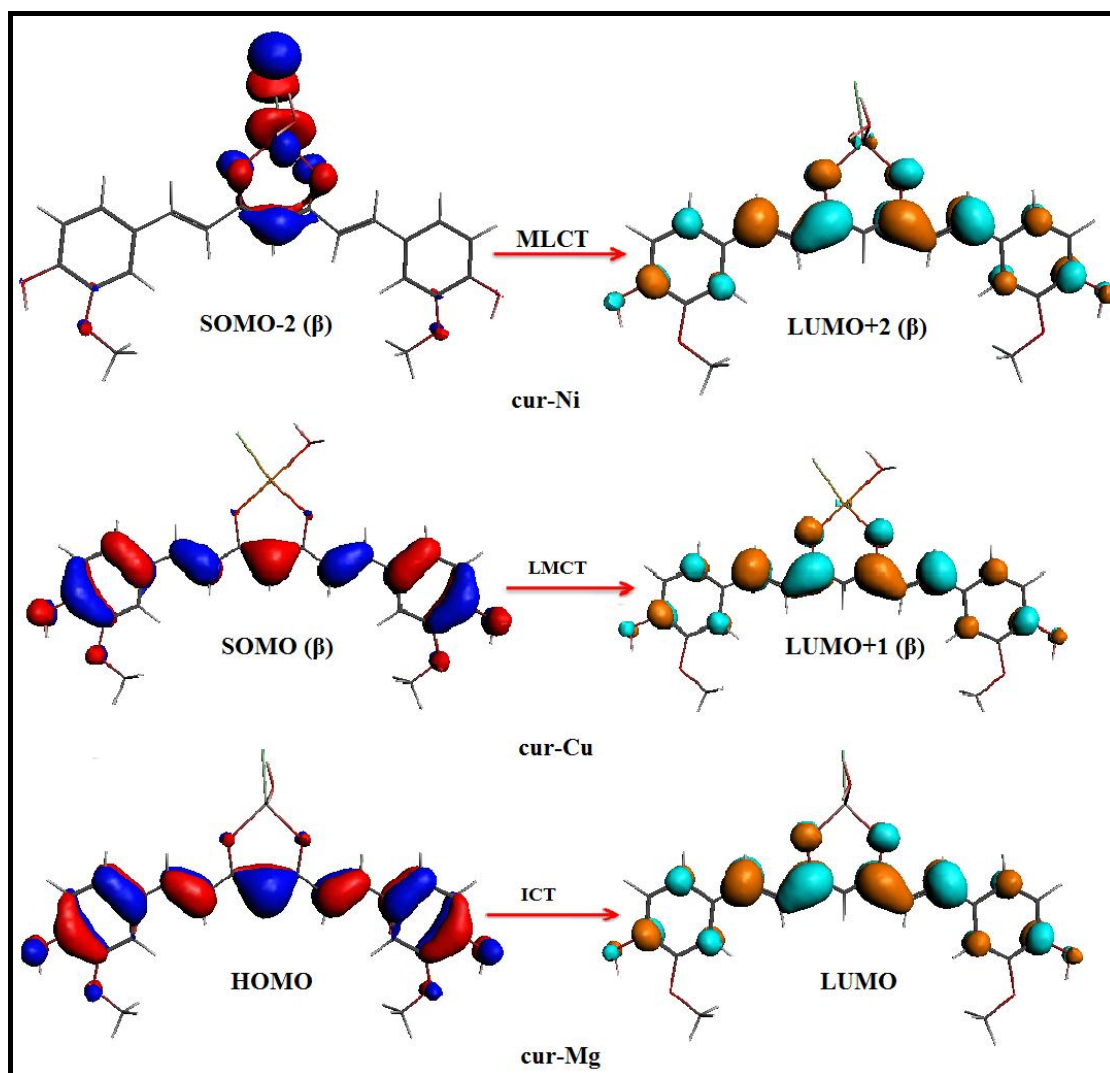


Figure III-17: Représentation des orbitales des composés Cur-M où (M = Ni, Cu et Mg) qui sont responsables des transitions électroniques dans le solvant DMSO.

Tableau 15: contribution et caractère des transitions électroniques lors de l'excitation des composés Cur-M où (M = Mn, Co, Ni, Cu et Mg) à l'état gaz

Longueur d'onde λ_{\max} (nm)	La force d'oscillateur	Transition	Caractère
		<u>Cur-Mn 1</u>	
507.004	1.05879	(SOMO-1 \rightarrow LUMO) α	MLCT
		<u>Cur-Mn 2</u>	
504.142	0.01860	(SOMO \rightarrow LUMO+1) α	MLCT
		<u>Cur-Co 1</u>	
507.268	0.908966	(SOMO-1 \rightarrow LUMO+4) β	MLCT
		<u>Cur-Co 2</u>	
512.348	0.525722	(SOMO-3 \rightarrow LUMO+1) β	MLCT
		<u>Cur-Ni</u>	
510.341	1.01255	(SOMO-2 \rightarrow LUMO+2) β	MLCT
		<u>Cur-Cu</u>	
522.469	0.654086	(SOMO \rightarrow LUMO) α	LLCT
		<u>Cur-Mg</u>	
503.447	1.1096	HOMO \rightarrow LUMO	LLCT

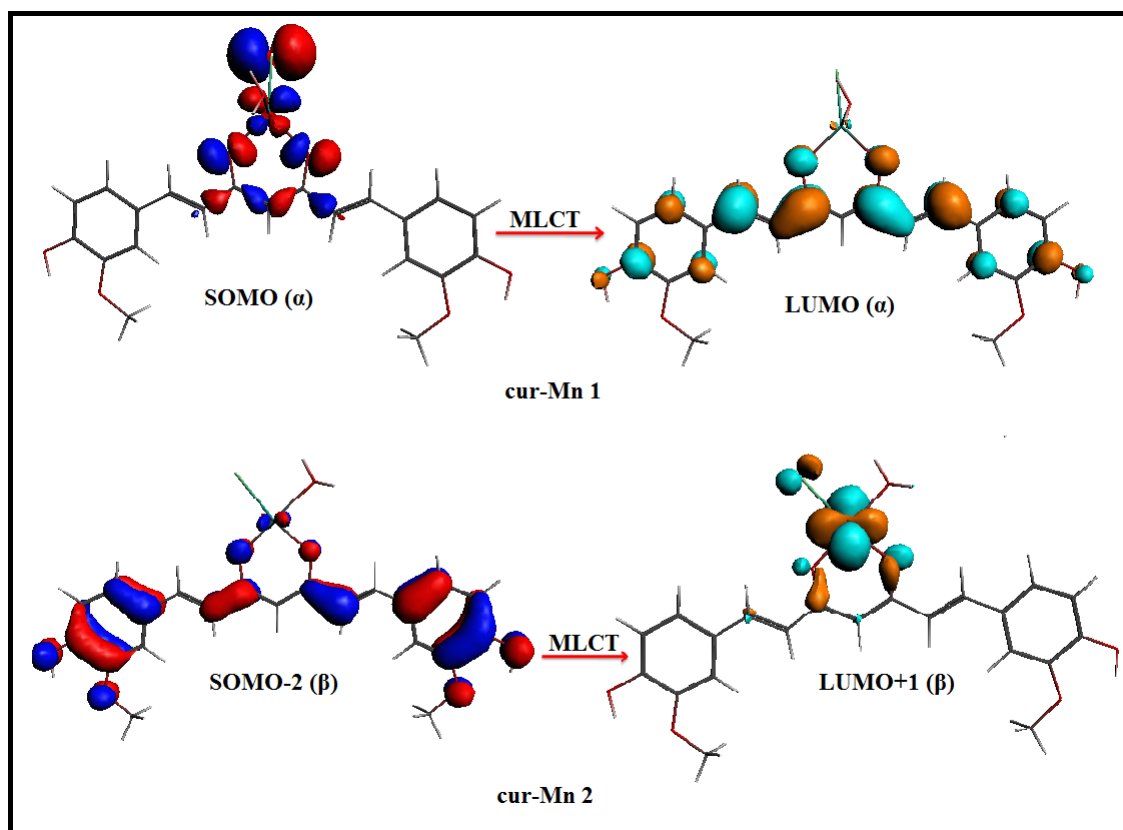


Figure III-18: Représentation des orbitales de composé cur-Mn qui sont responsables des transitions électroniques à l'état gaz.

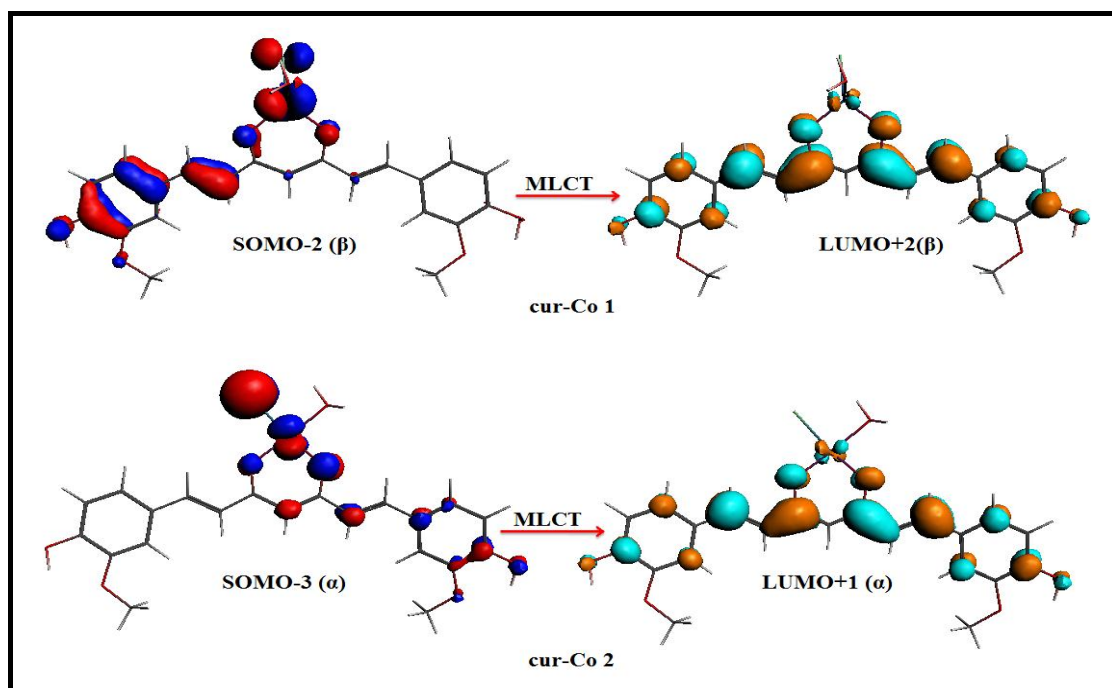


Figure III-19: Représentation des orbitales de composé cur-Co qui sont responsables des transitions électroniques à l'état gaz.

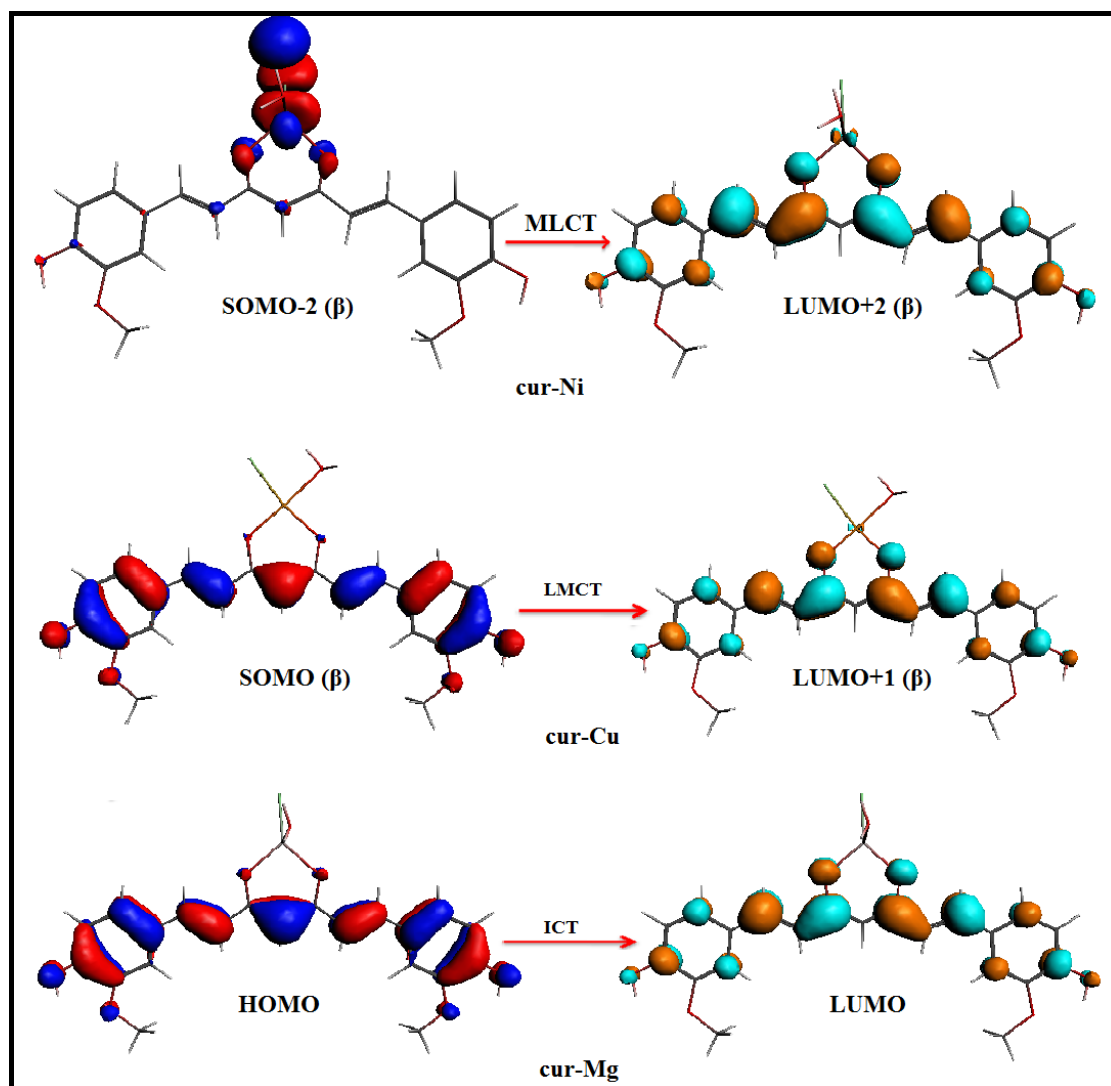


Figure III-20: Représentation des orbitales des composés cur-M où (M = Ni, Cu et Mg) qui sont responsables des transitions électroniques à l'état gaz.

Les spectres UV-visible qui sont calculés théoriquement, sont visualisés sur les figures III-22, III-23, III-24, III-25, III-26, III-27 et III-28 dans le solvant DMSO et à l'état gaz. L'intensité et la forme des bandes d'absorption des composés de la curcumine en solution sont influencées par le solvant. On observe les deux effets, hyperchromique et bathochromique.

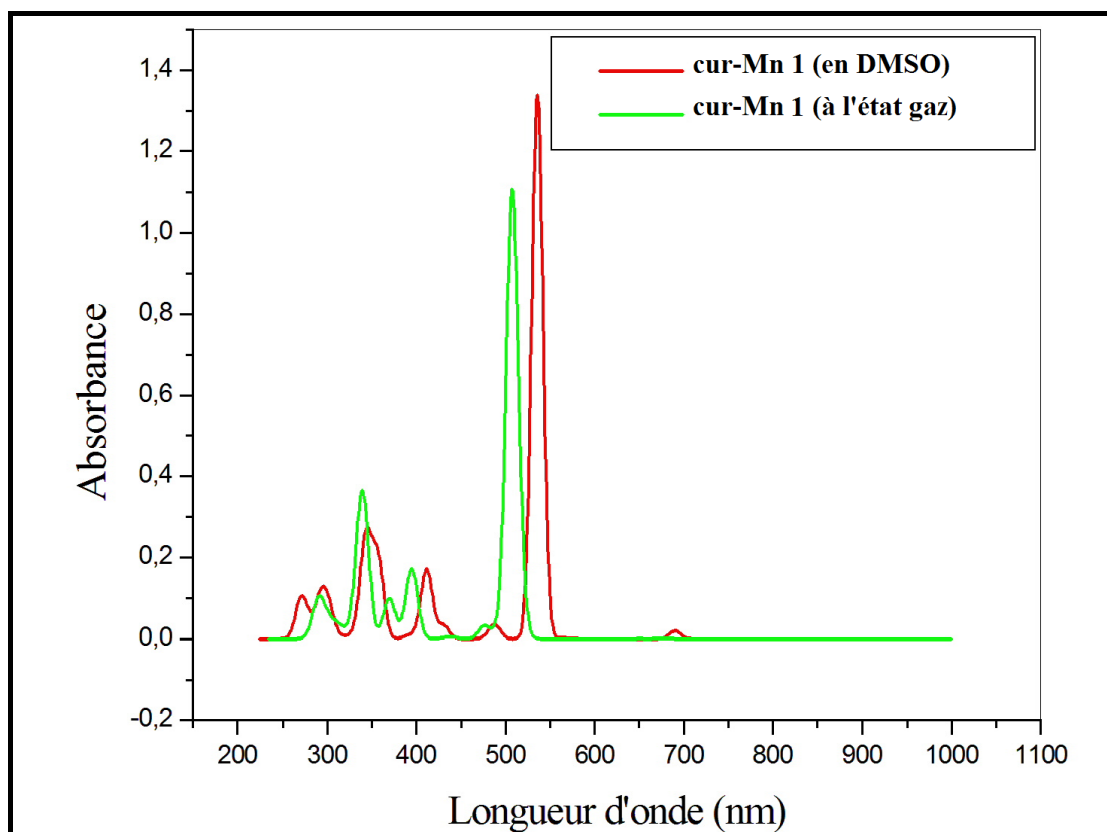


Figure III-21 : Spectres d'absorptions UV-visible du complexe cur-Mn1 en solvant DMSO et à l'état gaz

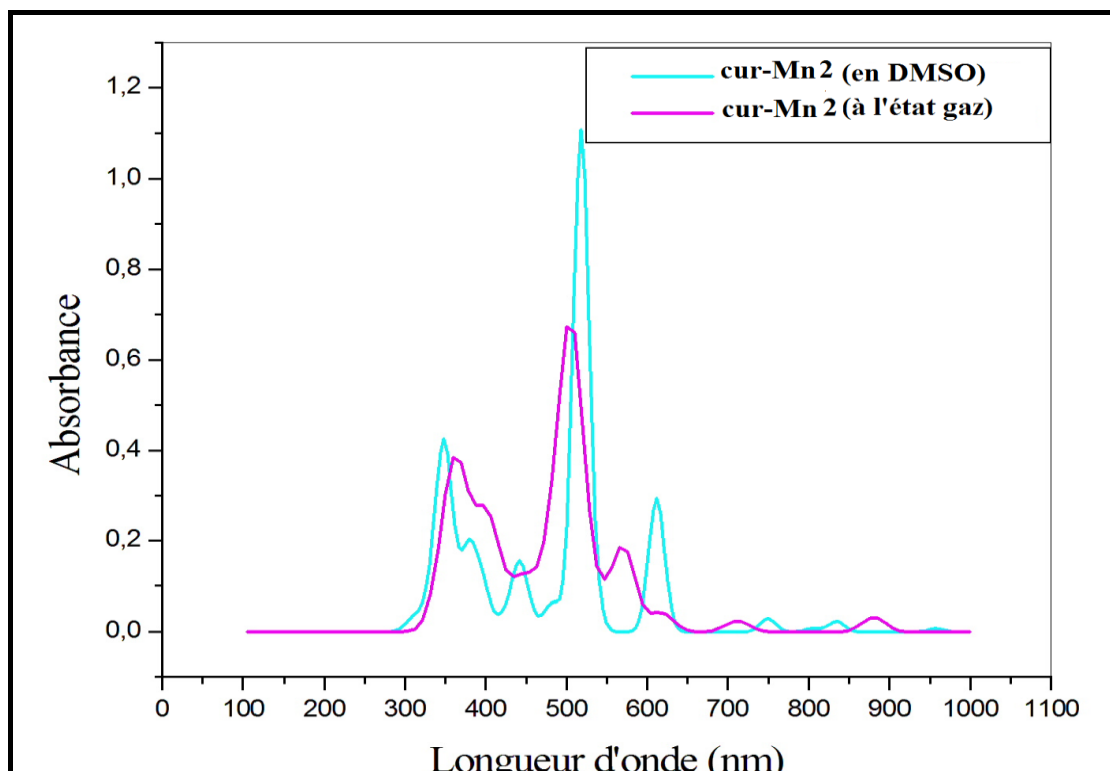


Figure III-22 : Spectres d'absorptions UV-visible du complexe cur-Mn2 en solvant DMSO et à l'état gaz

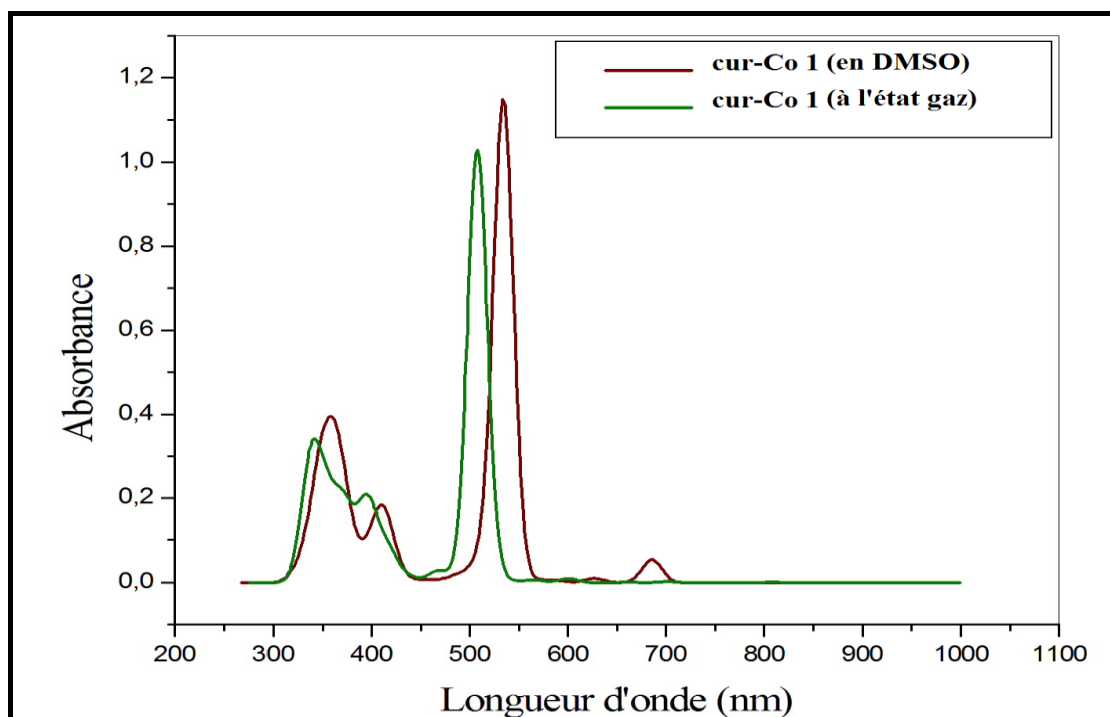


Figure III-23 : Spectres d'absorptions UV-visible du complexe cur-Co1 en solvant DMSO et à l'état gaz

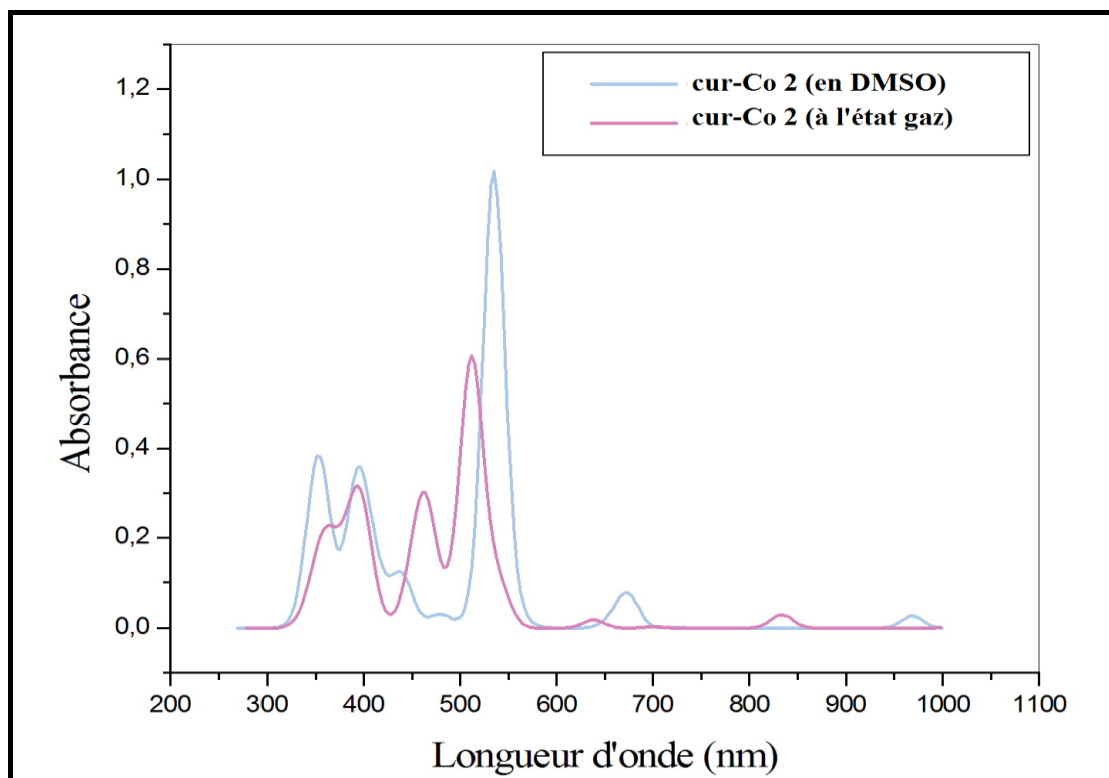


Figure III-24 : Spectres d'absorptions UV-visible du complexe cur-Co₂ en solvant DMSO et à l'état gaz

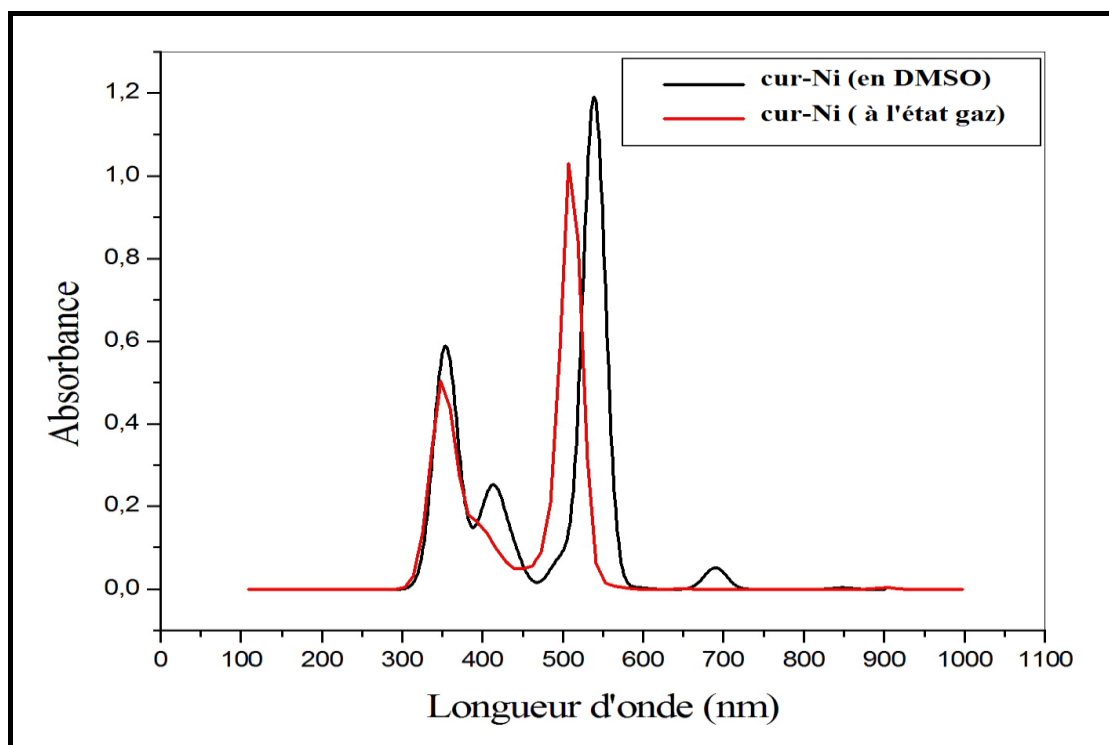


Figure III-25 : Spectres d'absorptions UV-visible du complexe cur-Ni en solvant DMSO et à l'état gaz

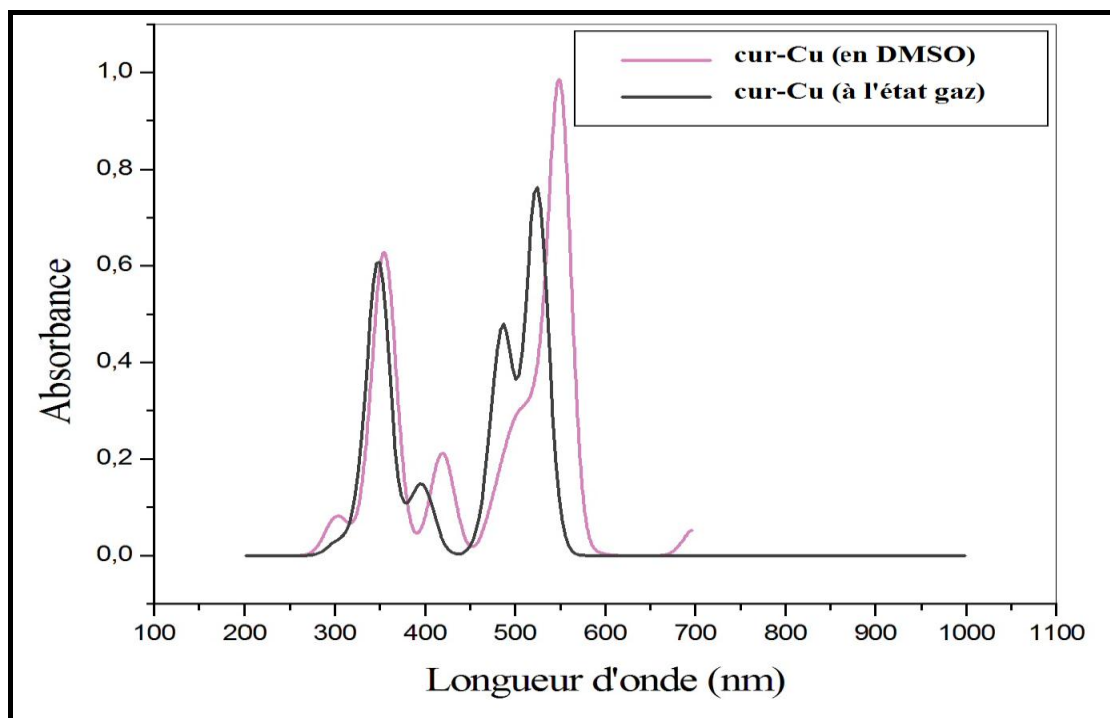


Figure III-26 : Spectres d'absorptions UV-visible du complexe cur-Cu en solvant DMSO et à l'état gaz

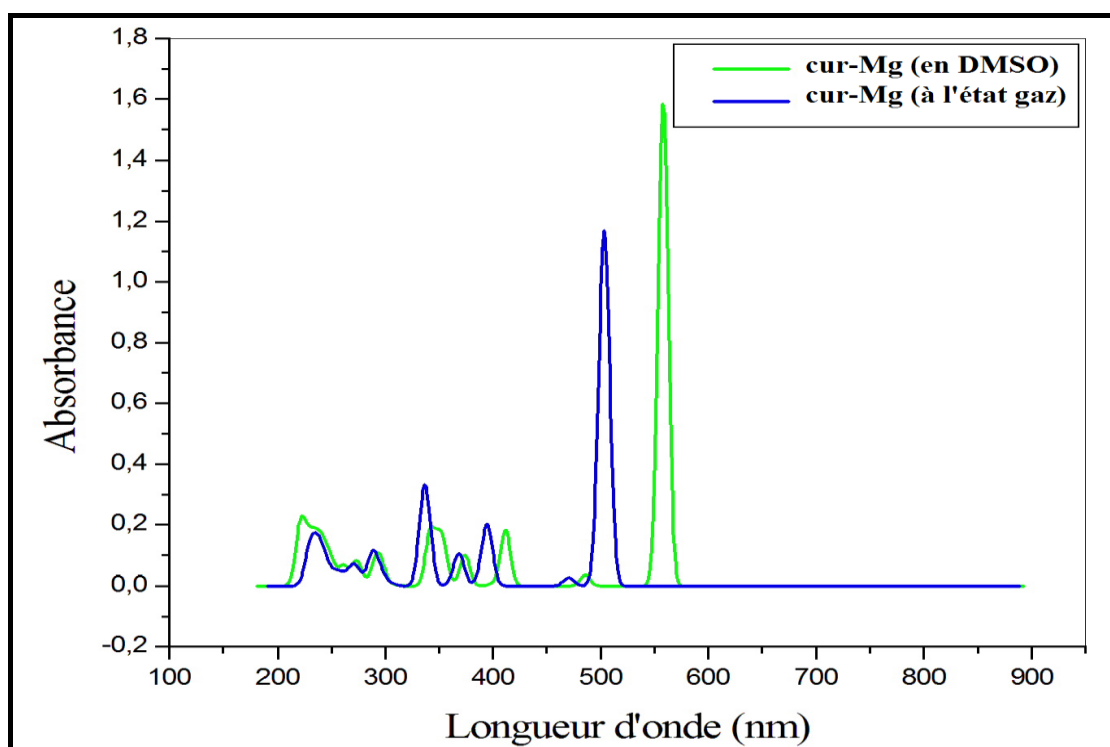


Figure III-27 : Spectres d'absorptions UV-visible du complexe cur-Mg en solvant DMSO et à l'état gaz

III-11- Conclusion

Les résultats obtenus par des calculs quantiques en méthode DFT ont mis en évidence des propriétés intéressantes de la curcumine et de ses complexes.

D'après l'optimisation des complexes des métaux de transition à base de curcumine cur-M où (M= Mn, Co, Ni, Cu et Mg), On a classé ces complexes en deux catégories. La première catégorie est pseudo plan carrée et la deuxième est pseudo tétraédrique.

La complexation de la curcumine avec le fragment métallique est réalisée avec la forme Cur-anti dicénone, ceci peut être attribué à sa forte solubilité. Les deux analyses ; orbitalaire et ETS-NOCV confirment le mode de coordination qui suit le modèle de Dewar-Chatt-Duncanson et le ligand curcumine est donneur/accepteur d'électrons. Les analyses énergétiques par QTAIM, BDE et ETS-NOCV ; confirment le fort caractère ionique dans la liaison de la curcumine avec le fragment métallique.

Des calculs de solubilité a émergé le complexe cur-Mg avec une faible solubilité dans l'eau (14 g / l). Une seconde complexation de la curcumine est à envisager dans l'espoir d'une amélioration de sa solubilisation. Les propriétés nodales des orbitales frontières (LUMO) des complexes étudiés ; nous orientons positivement vers ce sens.

Nous avons appliqué la méthode TD-DFT pour examiner les absorptions et les propriétés spectroscopiques des complexes pseudos plans carrés et pseudos tétraèdres.

La rétrodonation du métal au ligand (MLCT) est mise en évidence par la TDDFT dans tous les complexes sauf pour cur-Cu et cur-Mg. Le solvatochromisme

montre un effet hyperchromique et bathochromique dans tous les complexes excepté pour le composé cur-Co.

Référence :

- [1] H. Ammon, M. A. Wahl, Pharmacology of curcuma longa. *Planta Med.* 57 (1991) 1-7.
- [2] F. Zsila, Z. Bikadi, M. Simonyi, Circular dichroism spectroscopic studies reveal pH dependent binding of curcumin in the minor groove of natural and synthetic nucleic acids. *Org. Biomol. Chem.* 2 (2004) 2902-2910.
- [3] S. Daniel, J. L. Lemon, A. Dairam, G. M. Watkins, S. Daya, Through metal binding, curcumin protects against lead-and cadmium-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates and against lead-induced tissue damage in rat brain. *J. Inorg. Biochem.* 98 (2004) 266-275.
- [4] S.C. Gupta, S. Prasad, J. H. Kim, S. Patchva, L. J. Webb, K. I. Priyadarsini, et al., Multi-targeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies. *Nat Prod Rep.* 28 (2011) 1937-55.
- [5] A. Barik, B. Mishra, A. Kunwar, R.M. Kadam, L. Shen, S. Dutta, et al., Comparative study of copper (II)-curcumin complexes as superoxide dismutase mimics and free radical scavengers. *Eur. J. Med. Chem.* 42 (2007) 431-439.
- [6] M. Borsari, E. Ferrari, R. Grandi, M. Saladini, Curcuminoids as potential new iron-agents: Spectroscopic, polarographic and potentiometric study on their Fe (III) complexing ability. *Inorg. Chim. Acta.* 328 (2002) 61-68.
- [7] O. Vajragupta, P. Boonchoong, H. Watanabe, M. Tohda, N. Kummasud, Y. Sumanont, Manganese complexes of curcumin and its derivatives: Evaluation for the radical scavenging ability and neuroprotective activity. *Free. Radic. Biol. Med.* 35 (2003) 1632-1644.
- [8] L. Baum, A. Ng, Curcumin interaction with copper and iron suggests one possible mechanism of action in Alzheimer's disease animal models. *J. Alzheimers Dis.* 6 (2004) 367-377.
- [9] K. H. Thompson, K. Bohmerle, E. Polishchuk, C. Martins, P. Toleikis, J. Tse, et al., Complementary inhibition of synoviocyte, smooth muscle cell or mouse lymphoma cell proliferation by a vanadyl curcumin complex compared to curcumin alone. *J. Inorg. Biochem.* 98 (2004) 2063-2070.
- [10] P. M. Boerrigter, G. Te Velde, J. E. Baerends, Three-dimensional numerical integration for electronic structure calculations. *International Journal of Quantum Chemistry.* 33(2) (1988) 87-113.

- [11] G. Te Velde, E. J. Baerends, Numerical integration for polyatomic systems. *Journal of Computational Physics*. 99(1) (1992) 84–98.
- [12] E. J. Baerends, D. E. Ellis, P. Ros, Self-consistent molecular Hartree-Fock-Slater calculations I. The computational procedure. *Chem. Phys.* 2(1) (1973) 41-51.
- [13] J. P. Perdew, J. A. Chevary, S. H. Vosko, K. A. Jackson, M. R. Pederson, D. J. Singh, C. Fiolhais, Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation. *Phys. Rev. B: Condens. Matter*. 46 (1992) 6671-6687.
- [14] Versluis, L.; Ziegler, T. *The Journal of Chemical Physics*. 88(1) (1988) 322–328.
- [15] E. V. Lenthe, A. Ehlers, E. J. Baerends, Geometry optimizations in the zero order regular approximation for relativistic effects. *J. Chem. Phys.* 110 (1999) 8943-8953.
- [16] R. S. Priya, S. Balachandran, V. P. Vineetha, K. G. Raghu, M. Vigneshwar, J. Annaraj, P. V. Mohanan, The Possible Role of Reactive Centre's of Curcumin in Deciding its Biological Activity. *Journal of Materials Science and Engineering*. B 4 (10) (2014) 269-278.
- [17] R. S. Priya, S. Balachandran, Joseph. Daisy, P. V. Mohanan, Reactive Centers of Curcumin and the Possible Role of Metal Complexes of Curcumin as Antioxidants. *Universal Journal of Physics and Application*. 3(1) (2015) 6-16.
- [18] F. Caruso, M. Rossi, A. Benson, C. Opazo, D. Freedman, E. Monti, M. B. Gariboldi, J. Shaulky, F. Marchetti, R. Pettinari, C. Pettinari, Ruthenium–Arene Complexes of Curcumin: X-Ray and Density Functional Theory Structure, Synthesis, and Spectroscopic Characterization, in Vitro Antitumor Activity, and DNA Docking Studies of (p-Cymene) Ru (curcuminato) chloro. *Journal of Medicinal Chemistry*. 55(3) (2012) 1072–1081.
- [19] S. Banerjee, P. Prasad, A. Hussain, I. Khan, P. Kondaiah, A. R. Chakravarty, Remarkable photocytotoxicity of curcumin in HeLa cells in visible light and arresting its degradation on oxovanadium (III) complex formation. *Chemical Communications*. 48(62) (2012) 7702-7704.
- [20] A. Hussain, K. Somyajit, B. Banik, S. Banerjee, G. Nagaraju, A. R. Chakravarty, Enhancing the photocytotoxic potential of curcumin on terpyridyl lanthanide (III) complex formation. *Dalton Trans.* 42 (2013) 182.
- [21] T. Ziegler, A. Rauk, A theoretical study of the ethylene-metal bond in complexes between copper(1+), silver(1+), gold(1+), platinum(0) or platinum(2+) and

ethylene, based on the Hartree-Fock-Slater transition-state method. *Inorg. Chem.* 18 (1979) 1558-1565.

[22] M. Heger, R. F. van Golen, M. Broekgaarden, M. C. Michel, The Molecular Basis for the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Curcumin and Its Metabolites in Relation to Cancer. *Pharmacological Reviews.* 66(1) (2013) 222–307.

[23] M. Patil, B. V. Shivaprakash, Pharmacology and Clinical Use of Dimethyl Sulfoxide (DMSO): A Review. *International Journal of Molecular Veterinary Research.* 3 (2013) 23–33.

[24] Y. Liu, Z. Yang, J. Du, X. Yao, R. Lei, X. Zheng, J. Liub, H. Hub, H. Li, Interaction of curcumin with intravenous immunoglobulin: A fluorescence quenching and Fourier transformation infrared spectroscopy study. *Immunobiology.* 213(8) (2008) 651–661.

[25] C. Gonzalez, H. B. Schlegel, Reaction path following in mass-weighted internal coordinates. *J. Phys. Chem.* 94 (1990) 5523–5527.

[26] K. Fukui, Théory of Orientation and Stereoselection. *Springer, Berlin*, 15 (1970).



Article

Multitask Quantum Study of the Curcumin-Based Complex Physicochemical and Biological Properties

Kaouther Baira ¹, Ali Ounissi ^{1,2}, Hafida Merouani ¹, Manawwer Alam ³, Nadia Ouddai ¹, Alessandro Erto ⁴,
Krishna Kumar Yadav ⁵, Saiful Islam ⁶, Ji-Kwang Cheon ⁷, Byong-Hun Jeon ^{7,*} and Yacine Benguerba ^{2,*}

¹ Laboratoire de Chimie des Matériaux et des Vivants, Activité & Réactivité (LCMVAR), Université Batna1, Batna 5000, Algeria; baira_kaouther@yahoo.fr (K.B.); aliounissi2015@gmail.com (A.O.); merouani_hafida@yahoo.fr (H.M.); ouddai_nadia@yahoo.fr (N.O.)

² Department of process engineering, Faculty of Technology, University Ferhat ABBAS Sétif 1, Sétif 19000, Algeria

³ Department of Chemistry, College of Science, Kind Saud University, P.O. Box 2455, Riyadh 11451, Saudi Arabia; maalam@ksu.edu.sa

⁴ Dipartimento di Ingegneria Chimica, dei Materiali e della Produzione Industriale, Università degli Studi di Napoli Federico II, Piazzale Vincenzo Tecchio 80, 80125 Napoli, Italy; aleserto@unina.it

⁵ Faculty of Science and Technology, Madhyanchal Professional University, Ratibad, Bhopal 462044, India; envirokrishna@gmail.com

⁶ Department of Geotechnics & Transportation, School of Civil Engineering, Faculty of Engineering, Universiti Teknologi Malaysia, Johor Bahru 81310, Malaysia; saiful.islam.iitr@gmail.com

⁷ Department of Earth Resources and Environmental Engineering, Hanyang University, Seoul 04763, Korea; jkcheon@hanyang.ac.kr

* Correspondence: bhjeon@hanyang.ac.kr (B.-H.J.); yacinebenguerba@univ-setif.dz (Y.B.); Tel.: +213-5568-50449 (Y.B.)

Citation: Baira, K.; Ounissi, A.; Merouani, H.; Alam, M.; Ouddai, N.; Erto, A.; Yadav, K.K.; Islam, S.; Cheon, J.-K.; Jeon, B.-H.; et al. Multitask Quantum Study of the Curcumin-Based Complex' Physicochemical and Biological Properties. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 2832. <https://doi.org/10.3390/ijms23052832>

Academic Editor: Samuel De Visser

Received: 19 December 2021

Accepted: 29 January 2022

Published: 4 March 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Density functional theory (DFT), time-dependent density functional theory (TDDFT), quantum theory of atoms in molecules (QTAIM), and extended transition state natural orbitals for chemical valence (ETS-NOCV) have all been used to investigate the physicochemical and biological properties of curcumin and three complexes, i.e., Cur-M (M = Ni, Cu, and Mg). Based on DFT calculations, the enolic form (Cur-Enol) is more stable than the anti-diketone form (Cur-Anti diketone) favored for complexation. This enolic form stability was explained by the presence of three intramolecular hydrogen bonds according to the QTAIM analysis. Furthermore, the ETS-NOCV technique revealed that the enolic form had more significant antioxidant activity compared with the anti-diketone form. The calculations from the CONductor-like Screening MOdel for Realistic Solvents (COSMO-RS) showed that the dimethyl sulfoxide (DMSO) solvent could dissolve all the curcumin tautomers Cur-Enol, Cur-Anti-diketone and Cur-Cu, Cur-Mg, and Cur-Ni complexes in contrast to benzene, acetone, octanol, ethanol, methanol, and water. Furthermore, except for Cur-Mg, which had a relatively low solubility (14 g/L), all complexes were insoluble in water. Cur-Anti-diketone was considerably more soluble than Cur-Enol in the examined solvents.

Keywords: curcumin; metal complex; ETS-NOCV; QTAIM; TDDFT; COSMO-RS

1. Introduction

Curcumin, a major active component of Turmeric, has long been used as a spice, and it possess a wide range of biological activities, including antibacterial and antifungal [1], antioxidant, anticancer [2,3], antimicrobial [4], and inflammatory properties [5]. Curcumin has piqued the interest of many academics since then, and numerous papers have been published on the subject [6–8]. It was first discovered by Vogel and Pelletier as a powder “yellow coloring matter” from rhizomes of *C. longa* (Zingiberaceae family) [9], and characterized and first synthesized by Milobedeska, Lampe et al. [10,11].

The chemical structure was investigated by Heger et al. [12] as [(1E, 6E)-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione]. Curcumin has a melting point of 183 °C, molecular formula of C₂₁H₂₀O₆, and molecular weight of 368.37 g/mol. Ketone and enol are the two tautomeric forms of curcumin that impact its complexation process, physicochemical, and biological characteristics [13].

Polyphenols have gained attention essentially due to their antioxidant capabilities. They can trap free radicals and prevent lipid peroxidation by scavenging free radicals. They can also capture metal ions due to their chelating capabilities. Nevertheless, curcumin complexes remain little explored despite their promising properties particularly for Alzheimer's disease [14]. In general, the experimental identification of therapeutic characteristics of specific natural compounds requires a prior deep understanding, specifically for computational investigations. Examples include the solubility in water and other liquids of interest, especially when dealing with chemicals intended for human consumption. The insoluble nature of curcumin, for example, makes it challenging to utilize in medicinal applications.

The complexation of a chemical with other metals can drastically alter certain molecular features, resulting in new compounds with distinct properties that are potentially suitable for desired purposes. This is the case of curcumin and its complexes. Hence, the main purpose of this investigation is the study of the complexation behavior and the antioxidant properties of curcumin–metal complexes based on Nickel, Copper, and Magnesium transition metals by density functional theory (DFT) techniques, i.e., time-dependent density functional theory (TDDFT) to simulate the absorption and emission spectra; quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) to simultaneously explore the electron density and hydrogen bond interactions; extended transition state natural orbitals for chemical valence (ETS-NOCV) to evaluate the antioxidant activity; and COSMO-RS to calculate and analyze the solubility of curcumin and molecular interactions in various solvents. The results will be helpful to the experimentalists to synthesize curcumin complexes with more reliable properties.

2. Computational Methods

As part of the DFT (density functional theory) level computations, the geometric optimization calculations were conducted using Gaussian09 [15] and the functional B3LYP (Becke three-parameter Lee–Yong–Parr) [16]. All the atoms were based on the 6-311G (2d, 2p) basis. The polarizable continuum model (PCM) introduced the DMSO (dimethyl sulfoxide) solvent effect. Casida's method obtained characteristics and absorption spectrum of the excited states [17].

The theoretical study of curcumin-based transition metal compounds performed by Density Functional Theory (DFT) [18,19] using ADF software (Amsterdam Density Functional) [20] was only used for the single-point calculations, the functional GGA: PW91 (Generalized Gradient Approximation) [21], the Slater TZP (Triple zeta polarized) set of atomic bases [22], valence orbitals of all atoms (4s and 3d for Ni, Cu, and Mg; 2s and 2p for O and C; and 1s for H. Relativistic effects were taken into account at the scalar level using the regular approximation of order zero (ZORA) [23].

The integration parameter and the energy convergence criterion are: 6 and 10⁻⁶ a.u., respectively. Several DFT approaches can be used to describe the properties of chemical bonds; the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) is one of them. Hydrogen bonds were characterized using QTAIM [24], which was connected with investigating electron density's topology [24–26]. Using the NOCV technique [27], the dissociation energy of the phenolic hydrogen atoms could be calculated, allowing the antioxidant activity of the molecule and its complexes to be measured.

According to the relevant research [28,29], the ETS technique was included in the NOCV method [30,31]. Covalent bonds [32], intramolecular agnostic interactions [29,31], and intermolecular hydrogen bonds [33] may all be determined using the combined ETS-NOCV technique. The binding interactions were investigated using a Morokuma-type

energy decomposition described by Ziegler and Rauk [34]. According to the stated approach, the total binding energy (ΔE) is defined as:

$$\Delta E_{int} = \Delta E_{pauli} + \Delta E_{els} + \Delta E_{orb} \quad (1)$$

ΔE_{pauli} indicates the repulsive four-electron interactions between the occupied orbitals, and ΔE_{els} represents the classical electrostatic interaction between the molecule fragments in the complex in their final locations. Finally, the term ΔE_{orb} stabilizes interactions between occupied and empty molecular orbitals of the two fragments. It should be emphasized that the last term ΔE_{orb} contains the combination of occupied and vacant orbitals in the same fragment (polarization of internal fragments).

The strain density can be expressed as a sum of eigenvectors, ψ_{-k}, ψ_{+k} corresponding to the eigenvalues $-v_k$ and $+v_k$ with the same absolute value:

$$\Delta\rho(\vec{r}) = \sum_{k=1}^{M/2} v_k [-\psi_{-k}^2(\vec{r}) + \psi_{+k}^2(\vec{r})] = \sum_{k=1}^{M/2} \Delta\rho_k(\vec{r}) \quad (2)$$

where M denotes the total number of molecular orbitals on the fragments.

Specifically, all occupied and empty molecular orbitals of the two fragments are included in the summation. Its eigenvalue v_k indicates the number of electrons that are moved from the anti-bonding orbitals, ψ_{-k} . As a function of the eigenvalues of NOCV (v_i), the orbital interaction term (ΔE_{orb}) is represented in the combined ETS-NOCV scheme as follows:

$$\Delta E_{orb} = \sum_{k=1}^{M/2} \Delta E_{orb}^k = \sum_{k=1}^{M/2} v_k [T_{k,k}^{TS} - T_{-k,-k}^{TS}] \quad (3)$$

The diagonal elements of the Kohn–Sham matrix on NOCVs in the transition state (TS) are $T_{-k,-k}^{TS}$ and $T_{k,k}^{TS}$.

Equations (2) and (3) show that $\Delta\rho_k$ can be visualized, and its energetic contributions to the overall bond energy are provided [26]. COSMO-RS is a completely predictive model for thermodynamic characteristics of fluids and solutions using statistical thermodynamics and quantum chemistry [35]. Polarization occurs when the charge density is high due to the solvent at the cavity surface. The total energy may be calculated by calculating the forces that result.

COSMO-RS combines statistical thermodynamics with quantum chemistry to provide an utterly predictive model for the thermodynamic characteristics of fluids and solutions. The charge density of the solvent at the cavity's surface expresses its polarization effects. The resulting force was quantified to calculate the total energy. The COSMO-RS model is one of the most outstanding forecasters of solubility, particularly for tiny compounds, despite its lack of popularity [36].

3. Results and Discussion

3.1. The Antioxidant Property of Curcumin

The antioxidant property of curcumin depends fundamentally on its structure, including methoxylated phenols and the enol form of β -diketone. By Michael's non-enzymatic addition or GST (Glutathione S-transferase) mediated process, curcumin's core β -diketone component is converted from curcumin to glutathione. Curcumin has been found to be ten-times more effective than vitamin E as an antioxidant because of these particular characteristics [37].

Curcumin was studied in two forms, Cur-Enol and Cur-Anti diketone. Both forms were neutral, and it was found that the Cur-Enol form had the best antioxidant properties

(see Figure 1). The local antioxidant property was measured using ETS-NOCV and the Bond Dissociation Energy (BDE) (see Table 1 and Figure 2).

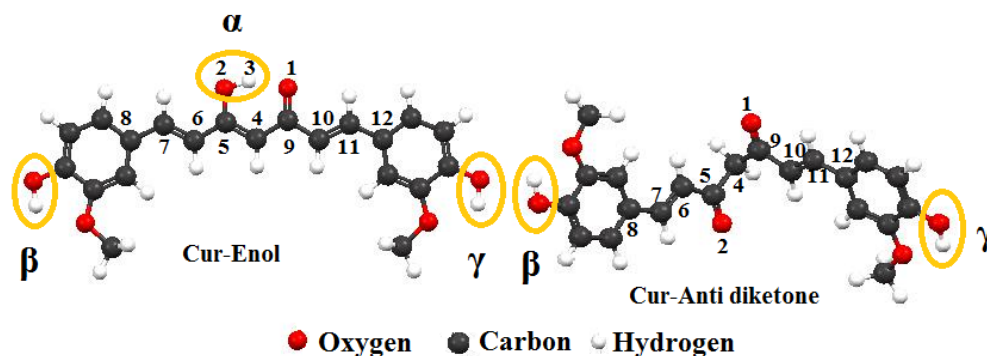


Figure 1. Optimized structure of Cur-Enol and Cur-Anti diketone at the B3LYP/6-311 G (2d, 2p) level of theory. (α , β , and γ are the active sites of both forms of curcumin.)

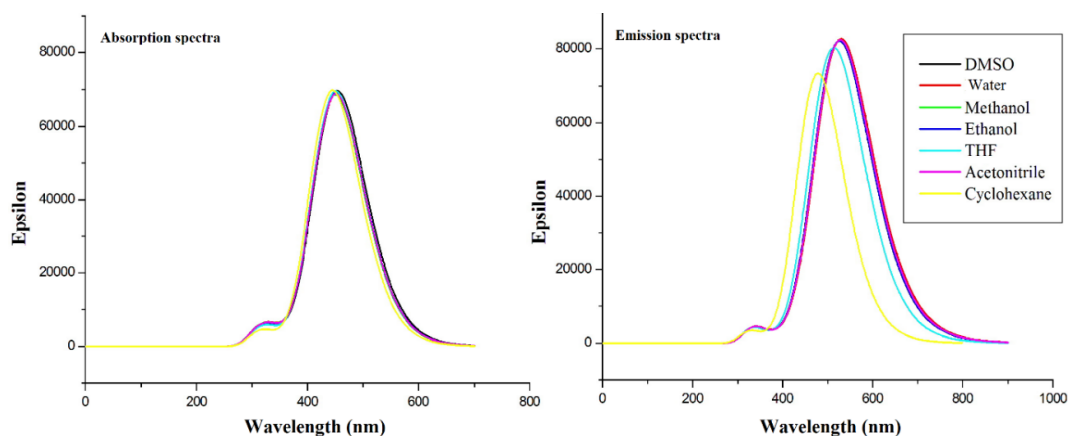


Figure 2. Absorption and emission spectra of the curcumin enol form (Cur-enol). (ϵ is the absorption intensity.)

Table 1. Values of ETS-NOCV, BDE, IP, and EA in (Kcal/mol) of Cur-Enol and Cur-Anti-diketone in DMSO.

	Position	ETS-NOCV	BDE	IP	ΔE_{excit}
Cur-Enol	β	254.08	136.12		
	γ	253.66	135.73	125.10	123.13
	α	285.79	161.85		
Cur-Anti diketone	β	256.18	136.80	131.64	132.99
	γ	256.30	136.84		

The Cur-Enol molecule has the best reducing characteristics (electron or hydrogen atom donor) due to the low dissociation energy value in phenol at the Position β and the low ionization potential (Table 1), which allows it to perform the antioxidant role. Our results agree with previous research findings based on experimental evaluations [38–40].

3.2. Absorption and Emission Wavelengths

Cur-enol form characterization has been the subject of research. The TD/B3LYP/6-311G (2d,2p) technique was used to theoretically compute absorption and emission

wavelengths of curcumin in various solvents (DMSO, water, methanol, ethanol, THF, acetonitrile, and cyclohexane). Table 2 summarizes all the acquired findings, including the absorption/emission wavelength (λ_{\max}), oscillator strength f , and the Stokes shift ($\Delta\lambda$). Figure 2 shows the spectra of epsilon (ϵ) as a function of the wavelength.

Table 2. Comparison of the maximum absorption/emission, f , and $\Delta\lambda$ of curcumin in some solutions. Experimental data counterparts are reported between brackets [34].

Cur-Enol	Absorbance (nm)		Emission (nm)		Stokes's Shift
	$\lambda_{\text{Théo}}^{\text{Abs}}$	f	$\lambda_{\text{Théo}}^{\text{Em}}$	f	$\Delta\lambda$
DMSO	454.18 (434)	1.7086	529.05 (518)	2.0297	75 (84)
Water	451.67 (414)	1.6829	530.19 (537)	2.0338	78 (123)
Methanol	451.08 (422)	1.6819	527.73 (534)	2.0250	77 (112)
Ethanol	451.96 (422)	1.6925	526.36 (526)	2.0199	74 (104)
THF	451.24 (422)	1.7066	514.11 (477)	1.9723	63 (55)
Acetonitrile	451.68 (418)	1.6869	528.10 (507)	2.0264	76 (89)
Cyclohexane	445.46 (408)	1.7128	478.81 (437)	1.8010	34 (29)

The solvent DMSO produced the maximum absorption wavelength for curcumin enol (Table 2). The absorption wavelength is shorter in apolar solvents particularly cyclohexane, ($\lambda_{\text{abs}} = 445.46$ nm). The curcumin enol-form absorbs light in the following order: DMSO > ethanol > acetonitrile > water > THF > methanol > cyclohexane.

The results of Table 2 were further supported by Figure 2 demonstrates that the absorption spectra in all the solvents are almost identical. When comparing different solvent emission wavelengths λ_{em} , water has the maximum value. In the enol-form of curcumin, the wavelength of λ_{em} emission decreases from cyclohexane to water (the most polar). In polar solvents, the oscillator force f , which reflects the transition probability, is more significant than in non-polar solvents.

The order of the emission wavelengths in different media is given as: water > DMSO > acetonitrile > methanol > ethanol > THF > cyclohexane. The solvatochromic effect is weak but present in both absorption and emission events. The HOMO-LUMO transition of Cur-Enol in the investigated solvents dominates both the absorption and emission in the UV-vis range.

3.3. Curcumin Complexation

Curcumin is an efficient metal ion chelator, the diketone portion of curcumin can bind metals, such as copper, nickel, and magnesium. According to most scientific studies, the oxygen of the diketone part binds metal cations; whereas, other researchers suggested that the non-binding doublets of oxygen in the methoxy group might constitute chelation sites [41]. The chelation capacity of curcumin is particularly noteworthy since it can indirectly attach to proteins by utilizing metal or metalloprotein atoms.

The geometry optimization was carried out by a "single point" calculation with PW91/TZP for curcumin complexes and B3LYP/6-311G (2p,2d) for the curcumin ligand. The PW91/TZP was the most useful in reproducing the experimental data. The curcumin complex (neutral compounds) theoretical geometric characteristics (Figure 3 and Table 3) are similar to the literature results [42–44]. The spin states for the compounds Cur-Ni, Cur-Cu, and Cur-Mg are doublet, triplet, and singlet respectively.

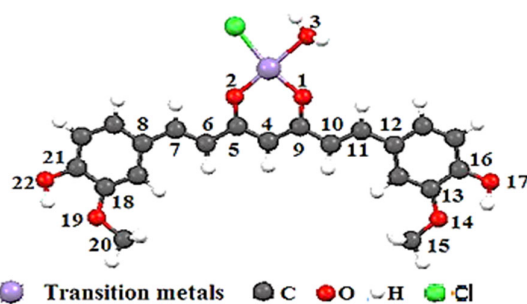


Figure 3. The studied structures of the Cur-M complexes (where M = Ni, Cu, and Mg) optimized at the PW91/TZP level of theory.

Table 3. Angles ($^{\circ}$), Dihedral angle ($^{\circ}$), and bond lengths (\AA) for the studied complexes curcumin-Metal (Cur-M) where (M = Ni, Mg, and Cu), and length of the bonds C(4)-C(5) and C(4)-C(9) (\AA), for curcumin and its complexes calculated at the PW91/TZP level.

	Pseudo-Tetrahedral		Pseudo-Square		
	Cur-Ni	Cur-Mg	Cur-Cu	Cur-Enol	Cur-Anti Diketone
Angles ($^{\circ}$)					
Cl-M-O(3)	92	99	82	/	/
Cl-M-O(2)	124	123	95	/	/
O(2)-M-O(1)	96	95	96	/	/
O(1)-M-O(3)	103	105	87	/	/
Dihedral angle ($^{\circ}$)					
Cl-O(3)-O(1)-O(2)	281	282	356	/	/
Bond length (\AA)					
M-O(1)	1.939	1.964	1.925	/	/
M-O(2)	1.925	1.965	1.921	/	/
M-O(3)	2.095	2.089	2.127	/	/
M-Cl	2.247	2.320	2.313	/	/
C(4)-C(5)	1.407	1.414	1.406	1.371	1.521
C(4)-C(9)	1.411	1.415	1.408	1.430	1.521

After complexation, the differences in binding lengths of specific molecule segments (C(4)-C(5)) and (C(4)-C(9)) (Figure 3) for both forms of curcumin allowed us to establish whether the complexation was produced using the enol or diketone form (Table 3). After complexing with the three metals, the bond lengths of Cur-Anti-diketone (C(4)-C(5)) and (C(4)-C(9)) decrease. On the other hand, the Cur-Enol complexation causes an increase in the C(4)-C(5) bond length and a decrease in the C(4)-C(9) bond length (Table 3). The nodal structure of the HOMO and LUMO orbitals of the two curcumins may explain this variation (Figure 4). Given that neither C(4), C(5) nor C(9) atoms in Cur-Anti diketone contribute to the HOMO orbitals, the LUMO structure may be the cause of the shift.

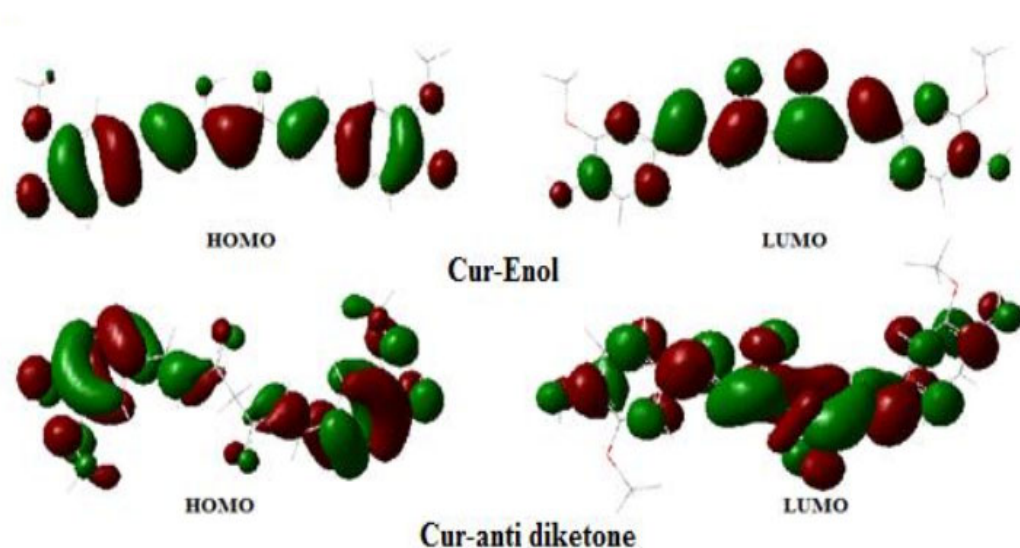


Figure 4. DFT contour plots of the HOMO and LUMO states of Cur-Enol and Cur-Anti-diketone (positive lobes are in green and negative lobes in blood-red); Isovalue = 0.02.

The reduced length of the two bonds is explained by the binding character of the C(4)-C(5) and C(4)-C(9) in the LUMO (Figure 4), thus, confirming the electronic back-donation from the metal fragment to curcumin.

The atomic orbitals of the C(4), C(5), and C(9) atoms participate in both HOMO and LUMO molecular orbitals in Cur-Enol. The C(4)-C(5) and C(4)-C(9) bonds in the HOMO are binding, but the C(4)-C(9) bond in the LUMO is anti-binding (Figure 4). Due to electronic transfer through LUMO back-donation or HOMO electronic donation, the bonds C(4)-C(5) and C(4)-C(9) lengthen. This conclusion is insufficient to account for the observed C(4)-C(9) bond shortening.

3.4. Energy Analysis of Cur-M Complexes (M = Ni, Cu, and Mg)

The Ziegler–Rauk energy decomposition method [34] was used to assess the relative importance of the covalent and ionic contributions to the binding energy (BDE). This formal fragmentation treated the curcumin ligand as an organic moiety (L1) and the remaining moiety as an organometallic part (L2). The binding energy BDE was divided into three components using the “single point” calculation with PW91/TZP and the ZORA approximation: the Pauli energy, orbital energy, and electrostatic energy (shown in the Table 4).

Table 4. Decomposition in orbital terms E_{Pauli} , E_{elec} , and E_{orb} (eV) and Charge Metal of Cur-M complexes (where M = Ni, Cu, and Mg).

	E_{Pauli}	E_{elec}	E_{orb}	%Cov	%Ion	Charge Metal
Cur-Ni	5.5076	−7.4296	−10.4167	16	84	0.446
Cur-Cu	6.0406	−13.6989	−9.6546	44	56	0.436
Cur-Mg	2.6042	−3.3271	−8.6136	08	92	0.488

According to the Ziegler–Rauk method, the degree of covalency in the metal fragment and curcumin bond agrees with Hirshfeld charges. The Cur-Mg boundary orbital nodal characteristics reflect the poor covalency (8%).

3.4.1. ETS-NOCV Analysis

The ETS-NOCV fragmentation analysis was carried out in the same way as before. The total interaction energies of the Cur-M complexes are similar. The interaction may be

thought of as an ionic bond. Although the E_{elec} and E_{orb} values are close, the stabilizing electrostatic interaction is more significant than the orbital interaction. The results of energy decomposition obtained according to this method are shown in Table 5.

Compared to the other investigated systems, the cur-Mg complex has a lower covalent binding (9%) and a higher electrostatic term (91%). Consequently, the ETS-NOCV approach produces decomposition energies that increase in the same way as the fragmentation of Ziegler–Rauk (Table 4).

Figure 5 shows the natural orbitals that have the most significant impact on the metal–curcumin bond, as well as the deformation density. Red represents areas of electronic density depletion, whereas blue represents areas of electronic density accumulation. From the red zones to the blue zones, the electrical density shifts accordingly. The orbital diagram depicts a back-donation of the metal fragment to curcumin (Figure 5).

Table 5. The results of ETS analysis of cur-M complexes (M = Ni, Cu, and Mg). Values are expressed in kcal/mol.

	E_{Pauli}	E_{orb} (%)	E_{elec} (%)	E_{int}
Cur-Ni	130.38	−236.11 (29%)	−264.62 (71%)	−370.35
Cur-Cu	138.37	−283.76 (43%)	−195.43 (57%)	−340.82
Cur-Mg	59.89	−79.92 (09%)	−198.31 (91%)	−218.34

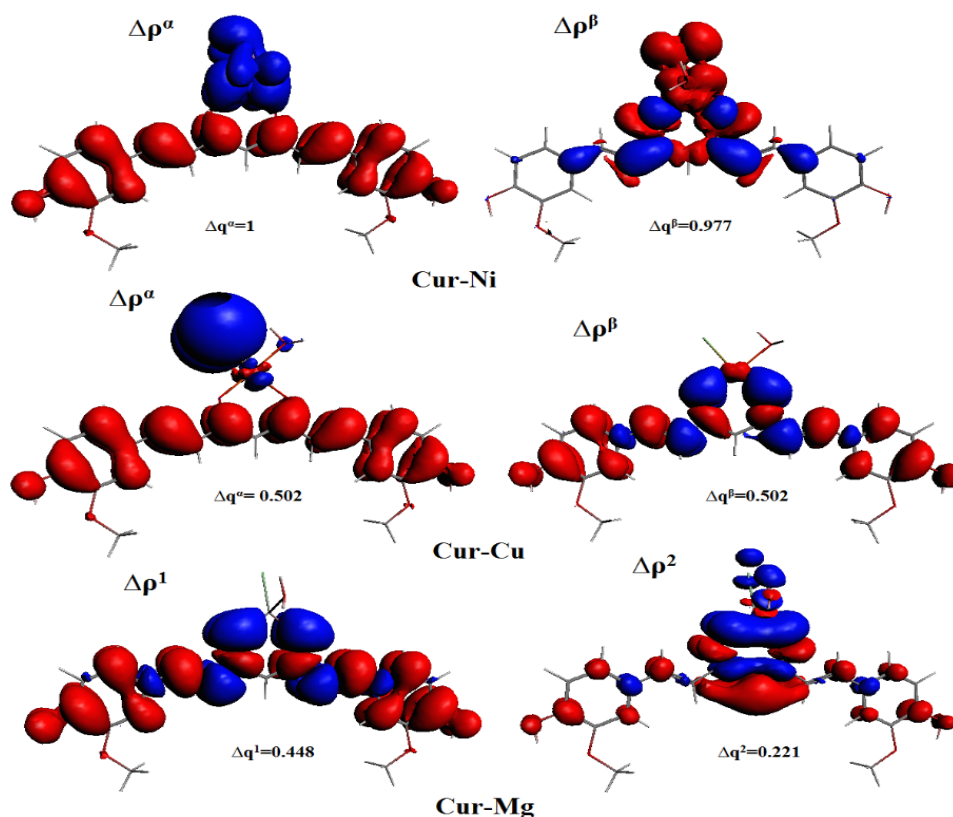


Figure 5. Natural orbitals for chemical valence (NOCV) pairs contours in cur-M (M = Ni, Cu, and Mg). Isovalue = 0.001.

3.4.2. QTAIM Topological Analysis

The QTAIM parameters were obtained by a single point calculation on the geometries optimized with GGA: PW91/TZP. The most important point in this analysis is the

presence of an additional critical point between the central portion (β -diketone), the hydroxyl groups on phenyl rings, and the oxygen on methoxy groups.

QTAIM descriptors were computed at critical points for each complex, and their values are cited in Table 6. The electron density and its Laplacian for intramolecular hydrogen bonds were included in the study. Curcumin and its complexes have hydrogen bonding properties, including as donor and acceptor.

Table 6. Topological properties of the critical point (A, B, and C) for hydrogen bonds (in atomic units) of curcumin and its complexes Cur-M (M = Ni, Cu, and Mg).

	$\rho(\mathbf{r})$	$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	$ V /G$	$H(\mathbf{r})$
Cur-Enol				
B	0.0220	0.1081	0.8652	0.0032
C	0.0220	0.1082	0.8651	0.0032
A	0.1066	0.0816	1.7163	-0.0515
Cur-Anti diketone				
B	0.0220	0.1082	0.8654	0.0032
C	0.0220	0.1082	0.8657	0.0032
Cur-Ni				
B	0.0221	0.1079	0.8669	0.0032
C	0.0217	0.1084	0.8620	0.0032
Cur-Cu				
B	0.0220	0.1081	0.8655	0.0032
C	0.0219	0.1083	0.8645	0.0032
A	0.0240	0.0773	0.9529	0.0009
Cur-Mg				
B	0.0220	0.1077	0.8658	0.0032
C	0.0219	0.1080	0.8648	0.0032

Intramolecular hydrogen bonding was based on the electronic densities and their Laplacian values (Table 6 and Figure 6).

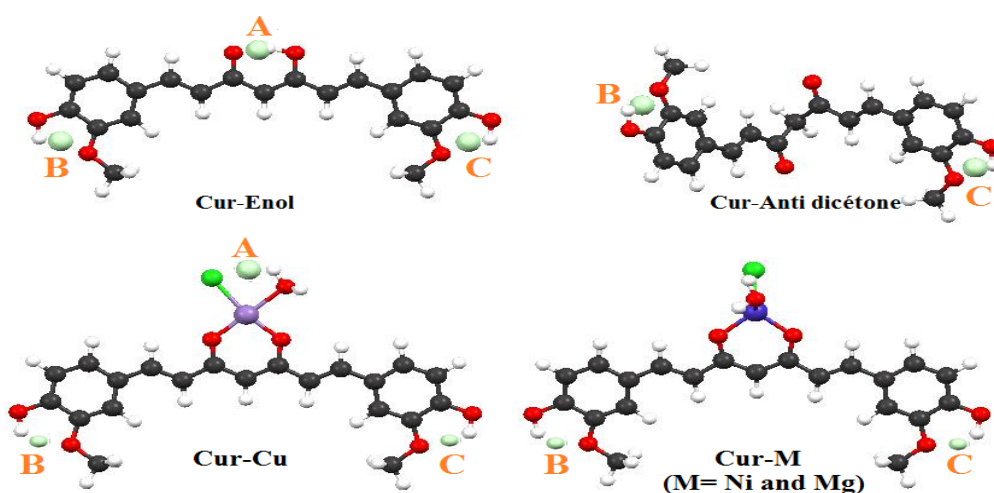


Figure 6. Representation of the critical points of the Cur-Enol, Cur-Anti diketone, and the Cur-M complexes (M = Ni, Cu, and Mg). (●: critical point).

The chelation of curcumin with the metal pieces created two conformations: pseudo-tetrahedral for Cur-Ni and Cur-Mg and pseudo-plane square for Cur-Cu. Hydrogen

bonding (Cl...HOH) is enabled by the copper square-planar coordination, which is preferred by Cu(II) compounds in general (Table 6 and Figure 6).

3.4.3. Effect of Curcumin Complexation on Its Antioxidant Character

The BDE method was used to determine the phenolic hydrogen atoms dissociation energies to better understand the influence of curcumin complexation on its antioxidant properties. The ionization potentials (IP) of the Cur-Ni, Cur-Cu, and Cur-Mg complexes are indicated in Table 7.

In the case of the antioxidant action with hydrogen transfer mechanism, Cur-Enol remained the most active species. The Cur-Mg complex exhibited an IP = 115.45 Kcal mol⁻¹ value for the electron transfer antioxidant mechanism. The Cur-Mg shows the best antioxidant activity explained by its values of HOMO energies (as best electron donor). The BDE and PI energies are lower than those of Cur-Ni and Cur-Cu.

Table 7. Values of BDE, IP (in kcal mol⁻¹), and HOMO of curcumin active positions (A, B, and C) and its complexes Cur-M (where M = Ni, Cu, and Mg).

	Positions	BDE	IP	HOMO
Cur-Enol	B	136.12		
	C	135.73	125.10	-5.184
	A	161.85		
Cur-Anti-diketone	B	136.84	131.64	-5.392
	C	136.80		
Cur-Ni	B	149.60	118.37	-5.164
	C	149.20		
Cur-Cu	B	143.60	147.35	-5.208
	C	143.58		
Cur-Mg	B	143.36	115.45	-5.073
	C	143.35		

3.4.4. The Solubility of Curcumin and Its Complexes

For an antioxidant compound, high solubility is one of the most important physico-chemical and biopharmaceutical criteria for use as an active agent in a drug or food supplement [45].

Curcumin is a lipophilic amphiphilic molecule with therapeutic properties [12]. Its solubility in water must be improved to boost curcumin's bioavailability [46]. The aromatic groups in curcumin structure provide hydrophobicity, which makes it poorly soluble in water, while acetone, ethanol, and benzene are suitable solvents. The most widely used solvent is still DMSO [47]. The solubility of curcumin tautomers and its complexes (Cur-Enol, Cur-Anti-diketone, and Cur-Ni, Cur-Cu, and Cur-Mg) were investigated (Table 8 and Figure 7).

Table 8. Solubility (g/L) of curcumin and its complexes in different solvents.

	Benzene	DMSO	Acetone	Octanol	Ethanol	Methanol	Water
Cur-Anti diketone	1083.23	991.50	821.19	821.19	208.44	146.99	0.00112
Cur-Enol	664.76	549.83	29.97	29.97	43.41	29.85	0.00011
Cur-Ni	0.0090	479.54	479.54	4.12	183.38	274.28	0.0043
Cur-Cu	0.00020	484.39	484.39	1.22	77.58	90.86	0.0009
Cur-Mg	445.15	445.15	1.64	9.04E5	0.0049	0.0026	14.44

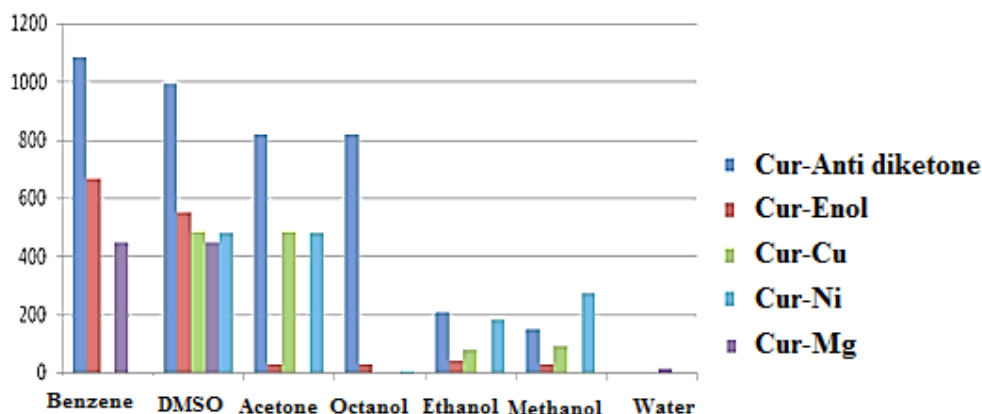


Figure 7. Solubility (g/L) of curcumin and its complexes Cur-M (M = Ni, Cu, and Mg).

In all solvents except water, Cur-Anti-diketone is the most soluble compound. Cur-Enol dissolves well only in benzene and DMSO but not in other solvents. The Cur-Mg complex is weakly soluble in water (14 g/L) but considerably superior to the other compounds, which are insoluble in water. Consequently, complexation can increase the water solubility of curcumin. In terms of solvents, only DMSO can dissolve all of the molecules (curcumin and its complexes).

4. Conclusions

DFT quantum calculations highlighted interesting properties of curcumin and its complexes, i.e., Cur-M (M = Ni, Cu, and Mg). The enolic form of curcumin (Cur-Enol) was found to be energetically more stable and biologically more active compared with its Cur-Anti-diketone tautomer. Furthermore, the antioxidant properties of Cur-Enol calculated by both ETS-NOCV and BDE methods were found to be better compared with Cur-Anti-diketone and its complexes. A combined ETS with the NOCV approach was also conducted to study the nature of curcumin-metal (Cur-M) bonding, and the results showed that all Cur-M bonding had a primarily ionic character (Cur-Ni: 71%, Cur-Cu: 57%, and Cur-Mg: 91%). QTAIM results showed the existence of two hydrogen bonds for Cur-Enol and Cur-Cu, which explained their stability compared to Cur-Mg and Cur-Ni.

The TDDFT calculated absorption and emission transitions of curcumin gave peaks that were similar to the published experimental findings with some shifts. The first excitation had the highest probability and was of the HOMO-LUMO type ($\pi \rightarrow \pi^*$ electronic transition). Solvatochromism existed in both absorption and emission and was found to be weak. We concluded that the HOMO-LUMO transition in Cur-Enol in all solvents was the most present in the UV-vis region in absorption and emission.

The theoretical descriptors BDE and PI, for which the antioxidant activity showed that the compound Cur-Mg was the best antioxidant, presented the values of BDE and PI as the lowest on two sites with (143.36–143.35) and 115.45 kcal/mol, respectively. This result was confirmed by the highest value of the HOMO structure.

Solubility calculations demonstrated that both Cur-Enol and Cur-Anti-diketone tautomers were soluble in DMSO but insoluble in water. Only Cur-Mg had a low water solubility (14 g/L), indicating that complexation promoted curcumin water solubilization and improved the therapeutic effects.

Author Contributions: Conceptualization, K.B. A.O., H.M., N.O. and Y.B.; methodology, H.M. and N.O.; software, H.M., N.O. and Y.B.; validation, K.B. A.O., H.M., N.O. and Y.B.; formal analysis, K.B. A.O., H.M., N.O. and Y.B.; investigation, K.B. and H.M.; resources, K.K.Y., S. I., J.-K. C., B.-H. J.; data curation, K.B.; writing—original draft preparation, K.B. A.O., H.M., N.O. and Y.B.; writing—review and editing, A.E. and Y.B.; visualization, K.B.; supervision, H.M. and N.O.; project

administration, N.O.; funding acquisition, B.-H. J. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript

Funding: The authors are grateful to the researchers supporting project number (RSP-2021/113), King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia for the support. This work was funded by the Korea Institute of Energy Technology Evaluation and Planning (KETEP) of the Republic of Korea (No. 20210310100020).

Acknowledgments: The authors are grateful to the researchers supporting project number (RSP-2021/113), King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia for the support. This work was funded by the Korea Institute of Energy Technology Evaluation and Planning (KETEP) of the Republic of Korea (No. 20210310100020). The authors are particularly grateful to Menacer Rafik, Boudjemaa Kaouther, Hamadouche Salima, Djebara Amira and Bouchekioua Saad for their help and advice in this work, and we present our grateful thanks to Benguerba Yacine for his help in the solubility calculations COMSO-RS.

Conflicts of Interest: The authors declare there is no conflict of interest.

References

1. Schraufstatter, E.; Bernt, H. Antibacterial Action of Curcumin and Related Compounds. *Nature* **1949**, *164*, 456–457.
2. Wang, D.; Kong, X.; Li, Y.; Qian, W.; Ma, J.; Wang, D.; Yu, D.; Zhong, C. Curcumin inhibits bladder cancer stem cells by suppressing Sonic Hedgehog pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2017**, *493*, 521–527.
3. Liu, H.-T.; Ho, Y.-S. Anticancer effect of curcumin on breast cancer and stem cells. *Food Sci. Hum. Wellness* **2018**, *7*, 134–137.
4. Peret-Almeida, L.; Cherubino, A.P.F.; Alves, R.J.; Dufosse, L.; Gloria, M.B.A. Separation and determination of the physico-chemical characteristics of curcumin, demethoxy curcumin and bisdemethoxycurcumin. *Food Res. Int.* **2005**, *38*, 1039–1044.
5. Khan, M.A.; El-Khatib, R.; Rainsford, K.D.; Whitehouse, M.W. Synthesis and antiinflammatory properties of some aromatic and heterocyclic aromatic curcuminoids. *Bioorg. Chem.* **2012**, *40*, 30–38.
6. Zhang, L.; Zong, H.; Lu, H.; Gong, J.; Ma, F. Discovery of novel anti-tumor curcumin analogues from the optimization of curcumin scaffold. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 2468–2476.
7. Dikshit, P.; Goswami, A.; Mishra, A.; Catterjee, M.; Jana, N.R. Curcumin induces stress response, neurite outgrowth and prevent nf- κ b activation by inhibiting the proteasome function. *Neurotox. Res.* **2006**, *9*, 29–37.
8. Hu, C.; Li, M.; Guo, T.; Wang, S.; Huang, W.; Yang, K.; Liao, Z.; Wang, J.; Zhang, F.; Wang, H. Anti-metastasis activity of curcumin against breast cancer via the inhibition of stem cell-like properties and EMT. *Phytomedicine* **2019**, *58*, 152740.
9. Vogel, H.; Pelletier, J. Curcumin-biological and medicinal properties. *J. Pharma.* **1815**, *2*, 50.
10. Milobędzka, J.; Kostanecki, V. Lampe, Zur Kenntnis des Curcumins. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1910**, *43*, 2163–2170.
11. Lampe, V.; Milobedeska, J. Studien über curcumin. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, *46*, 2235–2240.
12. Heger, M.; van Golen, R.F.; Broekgaarden, M.; Michel, M.C. The molecular basis for the pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin and its metabolites in relation to cancer. *Pharmacol. Rev.* **2013**, *66*, 222–307.
13. Payton, F.; Sandusky, P.; Alworth, W.L. NMR Study of the Solution Structure of Curcumin. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 143–146.
14. Balasubramanian, K. Molecular Orbital Basis for Yellow Curry Spice Curcumin's Prevention of Alzheimer's disease. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 3512–3520.
15. Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G.A.; et al. Gaussian 09. Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2009).
16. Becke, A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
17. Casida, M.E. Time-Dependent Density Functional Response Theory for Molecules. *Recent Adv. Comput. Chem.* **1995**, 155–192.
18. Boerrigter, P.M.; Velde, G.T.; Baerends, J.E. Three-dimensional numerical integration for electronic structure calculations. *Int. J. Quantum Chem.* **1988**, *33*, 87–113. .
19. Velde, G.; Baerends, E.J. Numerical integration for polyatomic systems. *J. Comput. Phys.* **1992**, *99*, 84–98.
20. Baerends, E.J.; Ellis, D.E.; Ros, P. Self-consistent molecular Hartree-Fock-Slater calculations I. The computational procedure. *Chem. Phys.* **1973**, *2*, 41–51.
21. Perdew, J.P.; Chevary, J.A.; Vosko, S.H.; Jackson, K.A.; Pederson, M.R.; Singh, D.J.; Fiolhais, C. Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation. *Phys. Rev. B Condens. Matter.* **1992**, *46*, 6671–6687. .
22. Versluis, L.; Ziegler, T. The determination of molecular structures by density functional theory. The evaluation of analytical energy gradients by numerical integration. *J. Chem. Phys.* **1988**, *88*, 322–328.
23. Lenthe, E.V.; Ehlers, A.; Baerends, E.J. Geometry optimizations in the zero order regular approximation for relativistic effects. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 8943–8953.
24. Bader, R.F.W. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*; Oxford University Press: Oxford, UK, 1990.
25. Hernández-Trujillo, J.; Matta, C.F. Hydrogen–hydrogen bonding in biphenyl revisited. *Struct. Chem.* **2007**, *18*, 849–857.

26. Matta, C.F.; Hernández-Trujillo, J.; Tang, T.H.; Bader, R.F.W. Hydrogen-hydrogen bonding: A stabilizing interaction in molecules and crystals. *Chem.-A Eur. J.* **2003**, *9*, 1940–1951.
27. Mitoraj, M.; Michalak, A. Donor–acceptor properties of Ligands from the natural orbitals for chemical valence. *Organometallics* **2007**, *26*, 6576–6580.
28. Mitoraj, M.P.; Parafiniuk, M.; Srebro, M.; Handzlik, M.; Buczek, A.; Michalak, A. Applications of the ETS-NOCV method in descriptions of chemical reactions. *J Mol. Model.* **2011**, *17*, 2337–2352.
29. Mitoraj, M.P.; Michalak, A.; Ziegler, T. On the nature of the Agostic bond between metal Centers and β -hydrogen atoms in alkyl complexes. An analysis based on the extended transition state method and the natural Orbitals for chemical valence scheme (ETSNOCV). *Organometallics* **2009**, *28*, 3727–3733.
30. Ziegler, T.; Rauk, A. On the calculation of bonding energies by the Hartree-Fock Slater method. *Theor. Chim. Acta* **1977**, *46*, 1–10.
31. Mitoraj, M.P.; Michalak, A.; Ziegler, T. A combined charge and energy decomposition scheme for bond analysis. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 962–975.
32. Mitoraj, M.P.; Michalak, A. Applications of natural orbitals for chemical valence in a description of bonding in conjugated molecules. *J. Mol. Model.* **2008**, *14*, 681–687.
33. Mitoraj, M.P. Bonding in ammonia borane: An analysis based on the natural orbitals for chemical valence and the extended transition state method (ETS-NOCV). *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 14708–14716.
34. Ziegler, T.; Rauk, A. A theoretical study of the ethylene-metal bond in complexes between copper(1+), silver(1+), gold(1+), platinum(0), or platinum(2+) and ethylene, based on the Hartree-Fock-Slater transition-state method. *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 1558–1565.
35. Klamt, A.; Schüürmann, G. COSMO: A new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1993**, *2*, 799–805.
36. Bouillot, B. *Approches Thermodynamiques Pour la Prédiction de la Solubilité de Molécules d'Intérêt Pharmaceutique*. PhD, Institut National Polytechnique de Toulouse, France, 2011.
37. Khopde, S.M.; Priyadarsini, K.; Venkatesan, P.; Rao, M.N.A. Free radical scavenging ability and antioxidant efficiency of curcumin and its substituted analogue. *Biophys. Chem.* **1999**, *80*, 85–91.
38. Shen, L.; Ji, H.F. Theoretical study on physicochemical properties of curcumin. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2007**, *67*, 619–623.
39. Reddy, A.C.P.; Lokesh, B.R. Studies on spice principles as antioxidants in the inhibition of lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Mol. Cell. Biochem.* **1992**, *111*, 117–124.
40. Kowluru, R.A.A.; Kanwar, M. Effects of Curcumin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes. *Nutr. Metab.* **2007**, *4*, 8.
41. Borsari, M.; Ferrari, E.; Grandi, R.; Saladini, M. Curcuminoids as Potential New Iron-Chelating agents: Spectroscopic, Polarographic and Potentiometric Study on Their Fe (III) Complexing Ability. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *328*, 61–68.
42. Hussain, A.; Somyajit, K.; Banik, B.; Banerjee, S.; Nagaraju, G.; Chakravarty, A.R. Enhancing the photocytotoxic potential of curcumin on terpyridyl lanthanide(III) complex formation. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 182.
43. Caruso, F.; Rossi, M.; Benson, A.; Opazo, C.; Freedman, D.; Monti, E.; Gariboldi, M.B.; Shaulky, J.; Marchetti, F.; Pettinari, R.; et al. Ruthenium–Arene Complexes of Curcumin: X-Ray and Density Functional Theory Structure, Synthesis, and Spectroscopic Characterization, In Vitro Antitumor Activity, and DNA Docking Studies of (p-Cymene)Ru(curcuminato)chloro. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1072–1081.
44. Banerjee, S.; Prasad, P.; Hussain, A.; Khan, I.; Kondaiah, P.; Chakravarty, A.R. Remarkable photocytotoxicity of Curcumin in HeLa cells in visible light and arresting its degradation on oxovanadium(IV) complex formation. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7702–7704.
45. Ratnam, D.V.; Ankola, D.D.; Bhardwaj, V.; Sahana, D.K.; Kumar, M.R. role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *J. Control. Release* **2006**, *113*, 189–207.
46. Liu, Y.; Yang, Z.; Du, J.; Yao, X.; Lei, R. Interaction of Curcumin with Intravenous Immunoglobulin: A Fluorescence Quenching and Fourier Transformation Infrared Spectroscopy Study. *Immunobiology* **2008**, *213*, 651–661.
47. Patil, M.; Shivaprakash, B.V. Pharmacology and Clinical Use of Dimethyl Sulfoxide (DMSO): A Review. *Int. J. Mol. Vet. Res.* **2013**, *3*, 23–33.

CONCLUSION GENERALE



Conclusion générale

Nous avons présenté, dans le cadre de cette thèse, une approche théorique sur l'étude du ligand curcumine et ces complexes (Lanthanides et métaux de transition) via le code de calcul GAUSSIAN 09 et ADF, nous avons cherché à mettre en avant la qualité des résultats que l'on peut obtenir par des calculs DFT et TD-DFT et par l'analyse AIM, lorsque l'on souhaite décrire et comprendre le mode de coordination Ligand-Métal, les propriétés structurales et spectroscopiques des complexes de la curcumine.

Les travaux théoriques réalisés dans ce travail, est étudié en détail, au niveau de la méthode DFT en utilisant la fonctionnelles B3LYP, et la bases 6-311 G* (2d, 2p) pour la curcumine, et PW91/TZP pour les complexes.

Concernant l'action antioxydante, il y a trois mécanismes, le HAT (Transfert d'un atome d'hydrogène), le SET-PT (Transfert d'un électron suivi de celui d'un proton) ou bien le SPLET (Transfert d'un proton suivi du départ d'un électron), qui peuvent se produire pour former un radical de la curcumine et un atome d'hydrogène, donc la molécule mère (neutre) cède son hydrogène pour réduire les radicaux libres. A partir des valeurs des enthalpies trouvées, il a été montré que le HAT représente le mécanisme de transfert le plus probable à se réaliser dans l'état solvate, pour les deux formes cur-énol et cur-anti dicétone de la curcumine.

Ses propriétés antioxydantes globales et locales révélées à la fois aussi par les méthodes ETS-NOCV, BDE et IP sont meilleures de la forme cur-énol que celles de cur-anti-dicétone. L'amélioration des paramètres de spectroscopie UV-visible du cur-énol par rapport au cur-anti-dicétone est attribuée à la présence de la liaison hydrogène; localisée par la méthode QTAIM et également à la conjugaison sur les doubles liaisons présentes dans cur-énol.

Les énergies obtenues pour ces trois mécanismes, confirment que la forme énol de la curcumine est la structure la plus active. Elle possède les plus basses valeurs de l'énergie de dissociation de la liaison OH par rapport à la forme dicétone.

Les spectres d'absorption obtenus pour la curcumine forme énol sont superposés, alors que les spectres d'émission sont nettement séparés. Cela explique l'importance de la

spectroscopie de fluorescence dans la séparation et l'identification des composés présents dans le ligand curcumine.

Les calculs quantiques effectués en méthode DFT sur les complexes des lanthanides cur-Ln où (Ln = La, Gd et Lu), pour l'optimisation sont trouvés très proche à l'expérimentales.

Le degré de covalence dans le fragment métallique des lanthanides et la liaison de la curcumine, obtenu par fragmentation de Ziegler-Rauk, ETS-NOCV et par l'analyse AIM, correspond aux charges de Hirshfeld.

La complexation de la curcumine avec le fragment métallique de lanthanide est réalisée avec la forme cur-anti dicétone, ceci peut être attribué à sa forte solubilité.

On a classé les complexes des métaux de transition à base curcumine cur-M où (M= Mn, Co, Ni, Cu et Mg), on deux catégories. La première catégorie est pseudo plan carrée cur-Cu et le deuxième est un pseudo tétraédrique qui contient les autres complexes.

Les deux analyses ; orbitaire et ETS-NOCV confirment le mode de coordination qui suit le modèle de Dewar-Chatt-Duncanson et le ligand curcumine est donneur/accepteur d'électrons. Les analyses énergétiques pour les complexes des métaux de transition par QAIM, BDE et ETS-NOCV ; confirment le fort caractère ionique dans la liaison de la curcumine avec le fragment métallique.

La complexation de la curcumine à base des métaux de transition avec le fragment métallique est réalisée aussi avec la forme cur-anti dicétone, ceci peut être attribué à sa forte solubilité.

Des calculs de solubilité a émergé le complexe cur-Mg avec une faible solubilité dans l'eau (14 g / l). Une seconde complexation de la curcumine est à envisager dans l'espoir d'une amélioration de la solubilisation. Les propriétés nodales des orbitales frontières (LUMO) des complexes étudiés ; nous orientent positivement vers ce sens.

D'autre part, nous avons retrouvé avec une bonne précision les spectres d'absorption des cinq complexes des métaux de transition étudiés par les calculs TD-DFT tout en attribuant la nature des transitions formant chaque bande d'absorption.

Cette étude pour examiner les propriétés spectroscopiques des complexes pseudos plans carrés et pseudos tétraèdres. On a trouvé la rétrodonation du métal au ligand (MLCT) dans tous les complexes sauf Cur-Cu et Cur-Mg.

Résumé :

L'approche théorique utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité a été effectuée sur la curcumine et ses complexes aux métaux de transitions et lanthanide. Les résultats ont montré que la complexation a été établie avec la curcumine anti dicétonique. Le mode de coordination suit le modèle de Chatt-Ducanson.

La curcumine et ses complexes ne sont pas solubles dans l'eau excepté le complexe curcumine-magnésium.

La curcumine et ses complexes absorbent et émettent entre le vert et jaune. L'effet de solvatochromisme est observé dans tous les composés étudiés.

الملخص

من خلال تنفيذ النهج النظري و باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية على الكركمين و معقدات الكركمين مع المعادن الانتقالية واللانثانيد أظهرت النتائج ان هذه المركبات قد تم إنشاؤها باستخدام مضاد الكركمين المضاد للديكيتو والذي يتبع وضع التنسيق الخاضع لنموذج

Chatt-Ducanson.

كما بينت الدراسة التي اجريت في هذا العمل ان معقدات الكركمين غير قابلة للذوبان في الماء باستثناء معقد الكركمين مع المغنيسيوم.

جميع المعقدات المدروسة تمتص و تنبعث بين اللونين الاخضر و الاصفر و لوحظ ايضا تاثير الصيغة اللونية على جميع مركبات الكركمين.

Abstract:

The theoretical approach using the density functional theory was carried out on curcumin and its complexes with transition metals and lanthanide. The results showed that the complexation was established with the anti diketo curcumin. The mode of coordination follows the Chatt-Ducanson model.

Curcumin and its complexes are not water soluble except for the curcumin-magnesium complex.

Curcumin and its complexes absorb and emit between green and yellow. The solvatochromism effect is observed in all the compounds studied.