



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCE

THÈSE

Présentée à

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT LMD

Spécialité: Chimie

Option: Chimie Physique et Analytique

Par :

M^r ARDJANI Taki Eddine Ahmed

Sur le thème :

Etudes Théorique Structurale et Spectroscopique de Système d'Intérêt Thérapeutique

Soutenue publiquement le .. /../ 2017 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr DAHMANI Benamar	Professeur	U. Tlemcen	Président
Mr MEKELLECHE Sidi Mohamed	Professeur	U. Tlemcen	Directeur de thèse
Mme SEKKAL-RAHAL Majda	Professeur	U. Sidi Bel-Abbès	Examineur
Mr RAHMOUNI Ali	Professeur	U. Saïda	Examineur
Mr MOSTEFA-KARA Bachir	Professeur	U. Tlemcen	Examineur

Laboratoire de Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire BP 119, 13000 Tlemcen – Algérie

&

Laboratoire de Spectrochimie et Pharmacologie Structurale BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie

◦◦◦ **REMERCIEMENTS** ◦◦◦

Ce travail a été réalisé au laboratoire de recherche « Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire LATA2M » domicilié à l'Université Abou-Bekr Belkaïd de Tlemcen. J'exprime mes vifs remerciements à Mme Pr. L. NEGADI Directrice de ce laboratoire de m'avoir accueilli dans ce laboratoire et pour les moyens mis à disposition pour la mise en œuvre de cette thèse. Ce travail a été réalisé dans le cadre de la formation doctorale « Chimie Physique et Analytique » domiciliée au laboratoire de recherche « Spectrochimie et Pharmacologie Structurale ». Je tiens à remercier vivement Prof. B. DAHMANI, directeur de ce laboratoire, pour sa contribution matérielle dans la réalisation de ce travail.

J'adresse mes sincères remerciements vont particulièrement à mon Directeur de thèse, Prof. Sidi Mohamed MEKELLECHE, Professeur à l'université A. Belkaïd de Tlemcen. Je lui exprime toute ma gratitude et tout mon estime, de m'avoir guidé dans ce sujet fascinant et pour la confiance qu'il m'a toujours prodiguée. Je le remercie très chaleureusement de m'avoir fait découvrir ce domaine passionnant qui est la chimie théorique et la modélisation moléculaire. Je le remercie également pour ses explications qui m'étaient toujours éclairantes, pour sa disponibilité permanente, pour sa patience, sa gentillesse et son humanisme.

J'adresse mes vifs et sincères remerciements à Mr. Benamar DAHMANI Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury de ma thèse.

Je remercie vivement et chaleureusement Mme Majda RAHAL-SEKKAL, Professeur à l'Université de Sidi Bel Abbès, Mr Ali RAHMOUNI, Professeur à l'Université de Saida et Mr. Bachir MOSTEFA-KARA, Professeur à l'Université de Tlemcen qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'examiner et de juger mon travail.

Mes remerciements vont enfin à tous mes collègues des équipes de chimie théorique et de modélisation moléculaire du laboratoire de recherche « Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire » pour leur sympathie et je termine par remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

À mes très chers parents

À ma très chère épouse

À mes beaux frères et mes sœurs

À mes Amis

À mes collègues du laboratoire LATA2M

Je dédie ce travail

“L’imagination est plus importante que le savoir.”

Albert Einstein

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	01
Références.....	05
 CHAPITRE I : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES	
Introduction	07
I.1. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan.....	08
I.1.1. Approximation du champ moyen de Hartree.....	08
I.1.2. Méthode de Hartree-Fock.....	08
I.1.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan.....	09
I.2. Méthodes Post-SCF	09
I.2.1. Méthode d'interaction de configuration (CI)	10
I.2.2. Méthode de Möller-Plesset MP2	10
I.3. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	12
I.3.1. Fondements de la théorie DFT	12
I.3.2. Méthode de Kohn et Sham	13
I.3.3. Approximation de la densité locale LDA.....	15
I.3.4. Méthode $X\alpha$	16
I.3.5. Approximation de la densité de spin locale LSDA.....	16
I.3.6. Approximation du Gradient Généralisé (GGA)	16
I.3.7. Fonctionnelle hybride B3LYP.....	18
I.3.8. Processus SCF de résolution des équations de Kohn et Sham.....	18
I.4. Bases d'orbitales atomiques.....	19
I.5. Les méthodes dépendantes du temps.....	22
I.5.1. Hartree-Fock dépendant du temps (TD-HF)	22
I.5.2. Théorie de la fonctionnelle de la densité (TD-DFT)	28
I.6. Méthodes de la solvation	31
I.6.1. Modèle SCRF	31
I.6.2. Modèle PCM	33
I.6.2.1. Algorithme PCM	34
I.6.2.2. Les termes non-électrostatiques	36
a- Le terme de cavitation	36
b- Le terme de dispersion et répulsion.....	36
I.7. Méthodes utilisées pour l'analyse des activités biologiques.....	38

I.7.1. Potentiel électrostatique moléculaire.....	38
I.7.2. Docking moléculaire.....	39
I.7.2.1. Programme AutoDock 4.2.....	40
I.4.2.2. Procédure du Docking avec AutoDock.....	40
Références du chapitre I	44
 CHAPITRE II : FONDEMENTS THEORIQUES DE LA SPECTROSCOPIE MOLECULAIRE	
Introduction	49
II.1. Spectroscopie UV-Vis.....	50
II.1.1. Loi de Bouguer-Lambert-Béer et son application pratique.....	51
II.1.2. Spectres électroniques et structure moléculaire.....	52
II.1.3. Transitions électroniques.....	53
II.1.4. Application de la spectroscopie UV-Visible.....	54
II.2. Spectroscopie Infrarouge.....	55
II.2.1. Vibrations moléculaires.....	55
II.2.1.1. Vibration des molécules diatomique.....	55
II.2.1.1.1. Règles de sélection.....	57
II.2.1.1.2. Anharmonicité.....	58
a) Convergence des niveaux d'énergie.....	59
II.2.2.1. Vibration des molécules polyatomiques.....	61
a) Modes normaux.....	61
b) Nombre de modes de vibration.....	61
c) Combinaison des déplacements.....	61
II.3. Spectroscopie RMN.....	63
II.3.1. Noyau de spin 1/2 en mécanique quantique.....	63
II.3.2. Le phénomène de résonance magnétique.....	65
II.3.2.1. Cas d'autres noyaux.....	65
II.3.3. La spectre de résonance magnétique du proton.....	67
II.3.3.1. Déplacement chimique.....	67
II.3.3.2. L'unité de mesure du déplacement chimique.....	69

II.3.3.3. Courbes d'intégration.....	70
II.3.3.4. Interaction spin-spin du proton.....	71
II.3.3.4.1. Origine du couplage spin-spin.....	71
II.3.3.4.2. Constante de couplage.....	72
II.3.3.4.3. Nomenclature des couplages.....	73
a. Le système AX _n	73
b. Système AMX.....	74
II.3.3.4.4. Les différents couplages.....	75
II.3.4. RMN du carbone 13.....	75
II.3.4.1. Déplacement chimique δ	76
II.3.4.2. Avantage lié à la faible abondance du ¹³ C.....	76
II.3.4.3. Découplage carbone 13-proton en bande large.....	76
II.3.5. Calcul du tenseur d'écran.....	77
II.3.5.1. Expression de l'Hamiltonien moléculaire en présence de champ magnétique	78
II.3.5.2. La méthode GIAO.....	79
II.3.6. Constantes de couplage indirect spin-spin.....	81
Références du chapitre II.....	83

CHAPITRE III : APPLICATION I : Etude théorique de la structure, des propriétés spectroscopiques et l'activité anti-cancer des tétrahydrochroméno[4,3-b]quinoléines

Introduction.....	84
III.1.Méthodologie des calculs.....	85
III.2.Résultats et discussion.....	87
III.2.1. Géométries.....	87
III.2.2. Caractérisation spectroscopique.....	91
III.2.2.1. attributions des fréquences de vibration.....	91
(a) vibrations N-H.....	92
(b) vibrations C-H.....	92
(c) vibrations C=O.....	93
(d) vibrations C=C.....	93

III.2.2.2. Déplacements chimiques RMN ^{13}C	93
III.2.2.3. Déplacements chimiques RMN ^1H	95
III.2.2.4. Constantes de couplage proton-proton.....	97
III.2.2.5. UV-Vis.....	98
III.2.3. Analyse théorique de l'activité anti-cancer.....	99
III.2.3.1. potentiel électrostatique moléculaire (MEP)	99
III.2.3.2. Docking moléculaire.....	100
III.3. Conclusion.....	101
Références	103

CHAPITRE IV : APPLICATION II : Analyse de l'activité antioxydante du 4-(5-chloro-2-hydroxyphenyl amino)-4-oxobut-2-énoic acid à l'aide des descripteurs de la chimie quantique et le docking moléculaire

Introduction.....	105
(a) Mécanisme HAT (Hydrogen atom transfer)	106
(b) Mécanisme SPLET (Sequential Proton Loss Electron Transfer)	106
(c) Mécanisme SET-PT (Single Electron Transfer-Proton Transfer)	107
III.1. Méthodologie des calculs.....	108
III.2. Résultats et discussions.....	110
III.2.1. Géométries.....	110
III.2.2. L'activité Antioxydant.....	112
III.2.2.1. Prédiction du mécanisme antioxydant favorisé en phase gazeuse.....	112
III.2.2.2. Prédiction du mécanisme antioxydant favorisé en solution.....	113
III.2.2.3. Amélioration de l'activité antioxydant du composé A par l'ortho-substitution.....	116
III.2.2.4. Distributions des densités HOMO/LUMO et densités de spin atomiques (SDA)	119
III.2.2.5. Docking moléculaire.....	121
III.3. Conclusion.....	123

Références.....	124
CONCLUSION GENERALE.....	128

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADT	AutoDockTools
ASD	Atomic Spin Density
B3LYP	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
BDE	Bond dissociation enthalpy
CLOA	Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques
DFT	Density Functional Theory
ETE	Electron transfer enthalpy
GEDT	Global Electron Density Transfer
GGA	Generalized Gradient Approximation Gaussian Type
GTO	Orbital
HF	Hartree-Fock
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HAT	Hydrogen atom transfer
IR	Infrarouge
IP	Ionization potential
KS	Kohn et Sham
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MEP	Molecular Electrostatic Potential
OA	Orbitale Atomique
OM	Orbitale Moléculaire
PA	Proton affinity
PED	Proton dissociation enthalpy
RMN	Resonance Magnetic Nuclear
ROS	Reactive Oxygen Species
SCF	Self Consistent Field
SMD	Solvation Model based on Density
STO	Slater Type Orbital
SPLET	Sequential proton loss electron transfer
SET-PT	Single electron transfer followed by proton transfer
UV-vis	Ultra-Violet Visible
XO	Xanthine Oxidase

Introduction Générale

Les avancées méthodologiques de la physico-chimie théorique alliées au développement des ressources informatiques (hardware et software) et des méthodes de calculs permettent aujourd'hui à la modélisation moléculaire de traiter différents types de problèmes [1]. Aujourd'hui, le chimiste est capable de prédire les structures, les propriétés spectroscopiques et les activités biologiques des systèmes moléculaires en utilisant les logiciels commerciaux de la chimie quantique. Par exemple, le programme **Gaussian** [2] permet de calculer de multiples propriétés des molécules isolées et des réactions chimiques en phase gazeuse et en solution. On peut citer, entre autres :

- Les énergies et structures moléculaires
- Les énergies et structures des états de transition
- Les fréquences vibratoires
- Les spectres IR et Raman
- Les propriétés thermochimiques
- Les énergies de liaisons et de réaction
- Les chemins réactionnels
- Les orbitales moléculaires
- Les charges atomiques
- Les moments dipolaires et multipolaires
- Les déplacements chimiques RMN et les susceptibilités magnétiques
- les affinités d'électrons et les potentiels d'ionisation
- Les polarisabilités et les hyperpolarisations
- les potentiels électrostatiques moléculaires et les densités électroniques

Les calculs théoriques (quantiques et non quantiques) permettent d'effectuer des recherches conformationnelles [1] pour détecter les conformères les plus stables. Cette étape est suivie par l'optimisation des minimums absolus afin d'obtenir les structures géométriques les plus stables qui peuvent être comparées et confrontées aux données cristallographiques (structures RX) et par conséquent valider le niveau de calcul utilisé. Les méthodes de la chimie quantique, en particulier les méthodes DFT, sont capables aujourd'hui de prédire avec une grande précision les spectres moléculaires (IR, UV-Visible, RMN ^{13}C , RMN ^1H) des composés organiques. Le calcul des constantes de couplage spin-spin du proton permettent de mettre en évidence les positions relatives des atomes d'hydrogène dans un composé qui est formé d'un mélange de plusieurs stéréoisomères. Les méthodes de la chimie quantique permettent également d'élaborer les mécanismes et d'analyser l'activité biologique pour une

série de composés biologiquement actifs afin d'établir un ordre (croissant ou décroissant) de l'activité étudiée en fonction des descripteurs et paramètres calculés. Ces méthodes sont capables également de faire la prédiction de l'activité biologique même en absence de données expérimentales.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'étude des propriétés structurales et spectroscopiques des deux séries de composés organiques d'intérêt pharmacologique:

- Les dérivés cis/trans du tétrahydrochroméno [4,3-b] quinoléine ayant une activité anticancer [3]
- Les dérivés du acide 4- (5-chloro-2-hydroxyphenyl amino) -4-oxobut-2-énoïque ayant une activité antioxydant [4]

Pour mener notre travail, nous avons utilisé :

- la méthode Monte Carlo [5] implémentée dans le programme **Schrödinger** [6] pour effectuer une recherche conformationnelle.
- les méthodes quantiques DFT B3LYP [7,8] et WP04 [9] implémentées dans le programme **Gaussian** ont été utilisées pour l'optimisation des géométries, le calcul des spectres moléculaires (IR, UV-Visible, RMN ^{13}C , RMN ^1H).
- les méthodes quantiques DFT (B3LYP) pour le calcul des descripteurs thermochimiques (L'enthalpie de dissociation de la liaison hydrogène (BDE), Le potentiel d'ionisation (IP), Affinité protonique (PA), L'enthalpie de dissociation du proton (PDF), L'enthalpie de transfert de l'électron (ETE)), le calcul des énergies et des densités des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO, le calcul des densités de spin atomiques, le calcul des isodensités des potentiels électrostatiques moléculaires afin [10] d'analyser l'activité antioxydant.
- le programme **AutoDock Ver 4.2** [11] pour le calcul des énergies libres d'interaction ligand-récepteur et des constantes d'inhibition des complexes formés pour rationaliser et prédire l'activité anti-cancer des dérivés du tétrahydrochroméno [4,3-b] quinoléine et l'activité antioxydant des dérivés du acide 4- (5-chloro-2-hydroxyphenyl amino) -4-oxobut-2-énoïque.

Le manuscrit de cette thèse est présenté en trois chapitres:

-Le premier chapitre est consacré à la présentation des méthodes de la chimie théorique (méthode SCF de Hartree-Fock-Roothaan, méthodes post SCF, méthodes DFT). Des descriptions succinctes des modèles implicites de solvation, du potentiel électrostatique moléculaire et de la technique du docking moléculaire sont présentées dans le même chapitre.

-Le second chapitre concerne les principes de base des spectroscopies UV-visible, IR et RMN ^1H et ^{13}C [12-14].

-Dans les troisième et quatrième chapitres, nous avons présenté les différents résultats obtenus pour les applications effectuées sur des systèmes biologiquement actifs.

Dans le troisième chapitre nous avons étudié [15] les propriétés structurales et spectroscopiques des dérivés cis/trans du tétrahydrochroméno [4,3-b] quinoléine par les méthodes DFT/B3LYP/6-31G(d). Les géométries optimisées sont comparées avec les spectres RX disponibles. Les déplacements chimiques RMN ^{13}C et les constantes de couplage sont calculés au niveau B3LYP/6-31G(d) et comparés avec les spectres RMN ^{13}C expérimentaux. Les déplacements chimiques RMN ^1H sont calculés avec la fonctionnelle DFT WP04/6-31G(d) et comparés avec les spectres RMN ^1H expérimentaux. On note que la fonctionnelle WP04 est plus fiable que la B3LYP pour les calculs RMN ^1H dans le chloroforme. Les spectres IR sont calculées au niveau B3LYP et comparés avec les spectres FT-IR expérimentaux disponibles et les pics spectraux ont été attribués en se basant sur les distributions d'énergie potentielle. Bien que les spectres UV-visible expérimentaux ne sont pas disponibles pour les composés étudiés, les bandes d'absorptions ont été estimées avec la méthode TD-DFT/B3LYP/6-31G(d) implémentée dans **Gaussian**. Enfin, en se basant sur la visualisation du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) et les scores du docking moléculaire, nous avons essayé de justifier l'activité anti-cancer du composé 2-cis tétrahydrochroméno[4,3-b]quinoline en comparant avec l'isomère 1-cis.

Dans le quatrième chapitre nous avons étudié [16] l'activité antioxydant du composé A (acide 4- (5-chloro-2-hydroxyphenyl amino) -4-oxobut-2-énoïque) et de ses quatre dérivés (R=), B(R=) B-E en utilisant la méthode B3LYP/6-311++G(2d,2p) et nous l'avons comparé avec celle de l'acide ascorbique AsA. Les différents descripteurs (BDE, PA, IP, PDE, ETE) caractérisant cette activité ont été calculées en phase gazeuse et en présence de trois solvants de polarités différentes (EtOH, DMSO et H_2O) afin de justifier le mécanisme réactionnel le

plus probable et d'établir une ordre de pouvoir antioxydant des cinq dérivés A-E en comparant avec le système de référence (acide ascorbique). L'activité antioxydant élevée des systèmes étudiés a été également expliquée en utilisant la méthode du docking moléculaire en calculant l'énergie libre d'interaction ligand-récepteur entre l'antioxydant et l'enzyme XO (xanthine oxydase).

Le manuscrit de cette thèse est clôturé par une conclusion générale et quelques perspectives de ce travail.

Publications Internationales

- 1- AHMED TAKI E DDINE ARDJANI AND SIDI MOHAMED MEKELLECHE
« *Theoretical Study of the Structure, Spectroscopic Properties and Anti-cancer Activity of Tetrahydrochromeno[4,3-b]quinolines* »
Journal of Theoretical and Computational Chemistry (2015) 14(7):1550052
DOI: 10.1142/S0219633615500522
URL: <http://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0219633615500522>

- 2- AHMED TAKI E DDINE ARDJANI AND SIDI MOHAMED MEKELLECHE
« *Analysis of the Antioxidant Activity of 4-(5-chloro-2-hydroxyphenylamino)-4-oxobut-2-enoic Acid Derivatives using Quantum-Chemistry Descriptors and Molecular Docking* »
Journal of Molecular Modeling (2016) 22:302.
DOI: 10.1007/s00894-016-3160-4
URL : <http://link.springer.com/article/10.1007/s00894-016-3160-4>

Références

- [1] A R. Leach, Molecular Modeling: Principles and Applications, 2nd edition., Prentice-Hall, ISBN 0-582-38210-6 (2001).
- [2] 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.Re ndell.J.C.Burant.S.S.Iyengar.J.Tomasi.M.Cossi.N.Regà.J.M.Millam.M.Klene.J.E.Kno x.J.B.Cross.V.Bakken.C.Adamo. J. Jaramillo. R.Gomperts. R.E.Stratmann. O.Yazyev.A.J.Austin.R.Cammi.C. Pomelli. J.W.Ochterski. R.L.Martin. K. Morokuma. V.G.Zakrzewski.G.A.Voth. P. Salvador. J.J.Dannenberg .S.Dapprich. A.D.Daniels. O.Farkas.J.B.Foresman. J.V. Ortiz .J.Cioslowski. D.J.Fox.Gaussian .Inc . Wallingford.CT (2009).
- [3] K. Nagaiah, A. Venkatesham, SR. Rao, V. Saddanapu, JS. Yadav, SJ. Basha, Sarma AVS, B. Sridhar, A. Addlagatta, Synthesis of new cis-fused tetrahydrochromeno[4,3-b]quinolines and their antiproliferative activity studies against MDA-MB-231 and MCF-7 breast cancer cell lines, *Bioorg Med Chem Lett*, 20 (2010) 3259-3264.
- [4] M. Sirajuddin, S. Nooruddin, V. Ali, S. McKee, K. Zeb, K. Malook, Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure, DNA interaction study and in vitro biological screenings of 4-(5-chloro-2-hydroxyphenylamino)-4-oxobut-2-enoic acid, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 134 (2015) 244-250.
- [5] P. Boyle. Options: A Monte Carlo approach. *Journal of Financial Economics*, 4 (1977) 323-338.
- [6] Schrödinger Release 2010-4: Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, (2010).
- [7] AD. Becke, Density-functional thermo-chemistry. III. The role of exact exchange. *J Chem Phys*, 98 (1993) 1372.
- [8] C. Lee, W. Yang, RG. Parr Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys Rev B*, 37 (1988) 785-789.
- [9] KW. Wiitala, TR. Hoyer, C.J. Cramer, Hybrid density functional methods empirically optimized for the computation of ¹³C and ¹H chemical shifts in chloroform solution, *J Chem Theory Computat*, 2 (2006) 1085-1092.

- [10] A.R. Leach, Molecular Modeling: Principles and Applications, 2nd edition., Prentice-Hall, ISBN 0-582-38210-6 (2001) p:83.
- [11] GM. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, MF. Sanner, RK. Belew, DS. Goodsell, AJ. Olson, AutoDock4 and AutoDock Tools 4: automated docking with selective receptor flexibility, *J Comput Chem*, 16 (2009) 2785-2791.
- [12] Heinz-Helmut Perkampus, UV-VIS Spectroscopy and Its Applications, Springer Laboratory (1992).
- [13] P. Atkins, Physical chemistry, 8 Edition, Oxford University Press, (2006).
- [14] Harald Gunther, NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry, 3rd Edition, Masson (2013).
- [15] A.T.E. Ardjani and S.M. Mekelleche, Theoretical study of the structure, spectroscopic properties and anti-cancer activity of tetrahydrochromeno[4,3-b]quinolines, *Journal of Theoretical and Computational Chemistry*, 14 (2015) 1550052.
- [16] A.T.E. Ardjani, S.M. Mekelleche, Analysis of the antioxidant activity of 4-(5-chloro-2-hydroxyphenylamino)-4-oxobut-2-enoic acid derivatives using quantum-chemistry descriptors and molecular docking, *J. Mol. Model*, 22 (2016) 302.

Chapitre I

Méthodes de Calculs Quanto-Chimiques

Introduction

L'état d'un système à N noyaux et n électrons est décrit en mécanique quantique par une fonction

n d'onde Ψ satisfaisant l'équation de Schrödinger [1].

$$H \Psi = E \Psi \quad (1)$$

Ψ : sont les fonctions propres de H

E : sont les valeurs propres de H

L'hamiltonien H total d'une molécule comportant N noyaux et n électrons, est défini par la somme de cinq termes (terme cinétique des électrons, terme cinétique des noyaux, terme de répulsions électrons-électrons, terme de répulsions noyaux-noyaux et terme d'attractions électrons-noyaux).

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^n \Delta_i - \frac{\hbar^2}{2M_K} \sum_K^N \Delta_K + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{K>L}^N \frac{Z_K Z_L e^2}{r_{KL}} - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{Ki}} \quad (2)$$

Born et Oppenheimer [2] ont proposé l'approximation des noyaux fixes qui consiste à séparer l'hamiltonien électronique de l'hamiltonien nucléaire. Dans le cadre de cette approximation (et en se plaçant dans le cadre non relativiste), l'hamiltonien H peut se réduire à la forme suivante:

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{Ki}} + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (3)$$

La résolution exacte de l'équation (1) n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes. Pour les systèmes poly-électroniques, il est nécessaire de faire appel aux méthodes d'approximation pour résoudre l'équation de Schrödinger d'une manière approchée.

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées en utilisant les méthodes d'approximation pour résoudre l'équation de Schrödinger sont multiples. On peut citer entre autres:

- Structures et énergies moléculaires
- Énergies et structures des états de transition
- Fréquences de vibration, spectres IR et Raman
- Propriétés thermochimiques

- Energies de liaison
- Chemins réactionnels
- Orbitales moléculaires
- Charges atomiques
- Moments multipolaires
- Déplacements chimiques RMN et susceptibilités magnétiques
- Affinités électroniques et potentiels d'ionisation
- Polarisabilités et hyperpolarisabilités
- Potentiels électrostatiques et densités électroniques
- etc.

I.1. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

I.1.1. Approximation du champ moyen de Hartree

L'approximation du champ moyen, proposée par Hartree [3] en 1927, consiste à remplacer l'interaction d'un électron avec les autres électrons par l'interaction de celui-ci avec un champ moyen créé par la totalité des autres électrons ; ce qui permet de remplacer le potentiel biélectronique $\sum_j e^2 / r_{ij}$ qui exprime la répulsion instantanée entre l'électron i et les autres électrons $j \neq i$ par un potentiel monoélectronique moyen de l'électron i de la forme $U(i)$. Par conséquent et en se basant sur l'approximation des électrons indépendants, nous pouvons écrire la fonction d'onde totale comme le produit de fonctions d'onde monoélectroniques:

$$\Psi = \Psi_1(1) \cdot \Psi_2(2) \cdot \Psi_3(3) \dots \Psi_n(n) \quad (4)$$

I.1.2. Méthode de Hartree-Fock

La fonction d'onde polyélectronique de Hartree (Eq.4) ne vérifie ni le principe d'indiscernabilité des électrons ni le principe d'exclusion de Pauli. Pour tenir-compte de ces deux principes, Fock [4] a proposé d'écrire la fonction d'onde totale Ψ sous forme d'un déterminant, appelée déterminant de Slater [5], dont la forme abrégée pour un système à couches fermées est:

$$\Psi(1,2,\dots,n) = \frac{1}{(n!)^{1/2}} \left| \Phi_1(1) \overline{\Phi}_1(2) \dots \Phi_m(2m-1) \overline{\Phi}_m(2m) \right| \quad (5)$$

$$\text{avec :} \quad \Phi_1(1) \equiv \Phi_1(1)\alpha(1) \quad (6)$$

$$\overline{\Phi}_1(2) \equiv \Phi_1(2)\beta(2) \quad (7)$$

Φ est une orbitale moléculaire monoélectronique. α et β et sont les fonctions de spin.

I.1.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

Les expressions analytiques des orbitales moléculaires Φ_i n'ont pas été définies dans le cadre de la méthode de Hartree-Fock. C'est Roothaan [6] qui a utilisé la technique OM-CLOA pour construire les OM. Cette méthode consiste à exprimer l'orbitale moléculaire Φ_i par une combinaison linéaire d'orbitales atomiques ϕ_μ :

$$\Phi_i = \sum_{\mu=1}^N C_{i\mu} \phi_\mu \quad (8)$$

$C_{i\mu}$ sont les coefficients à faire varier. N étant le nombre d'OA combinées.

Les meilleurs coefficients sont ceux qui minimisent l'énergie. En procédant par la méthode des variations et après certaines manipulations algébriques, on aboutit aux équations de Roothaan définies par le système séculaire suivant [6]:

$$\sum_{r=1}^N C_{kr} (F_{rs} - \epsilon_k S_{rs}) = 0 \quad s = 1, 2, \dots, N \quad (9)$$

avec:

$$\begin{cases} F_{rs} = h_{rs}^c + \sum_{p=1}^n \sum_{q=1}^n P_{pq} \{ 2 \langle rs | pq \rangle - \langle rq | ps \rangle \} \\ S_{rs} = \langle \phi_r | \phi_s \rangle \\ h_{rs}^c = \int \phi_r^*(i) h^c \phi_s(i) d\tau_i \end{cases} \quad (10)$$

Où r, s, p et q symbolisent les OA. P_{pq} est l'élément de la matrice densité. Les termes $\langle rs | pq \rangle$ et $\langle rq | ps \rangle$ représentent les intégrales biélectroniques coulombiennes et d'échange respectivement. rs est une intégrale de recouvrement. Ainsi, il est possible d'écrire l'expression de l'énergie électronique en fonction de h, J , et K :

$$E = 2 \sum_i^{N/2} h_{ii} + \sum_{ij}^{N/2} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (11)$$

I.2. Méthodes Post-SCF

La méthode Hartree-Fock-Roothaan présente l'inconvénient majeur de ne pas tenir compte de la **corrélation électronique** qui existe entre le mouvement des électrons. Ceci rend cette méthode relativement restreinte dans le calcul quantitative des propriétés thermodynamiques telles que l'enthalpie d'activation, l'énergie de Gibbs de réactions, énergies de dissociation,...

Ces propriétés peuvent être calculées d'une manière efficace par les méthodes Post-SCF en tenant-compte de la corrélation électronique. Les deux familles importantes de méthodes qui ont été développées sont celles d'interaction de configurations (CI) et la théorie des perturbations Moller-Plesset d'ordre n (MPn).

I.2.1. Méthode d'interaction de configuration (CI)

La méthode CI [7,8], utilise une combinaison linéaire de déterminants de Slater pour décrire l'état fondamental. Cette combinaison représente les différentes excitations d'un ou plusieurs électrons des orbitales moléculaires occupées vers les orbitales moléculaires vides

$$\Psi = \sum_k^A C_k \Phi_k \quad (12)$$

Où les déterminants Φ_k , $k = 1, 2, 3, \dots$, décrivent respectivement l'état fondamental et les états mono, bi et triexcités, ..., etc. A est le nombre de configurations prises en considération. Pour obtenir un résultat satisfaisant, il est nécessaire d'avoir une combinaison très étendue des déterminants. Une valeur exacte de l'énergie demandera, a priori, une infinité de déterminants.

Remarque

L'état correspondant à $k = 0$ ou état fondamental dans les méthodes CI, représente en fait le niveau HF. L'énergie du système et les coefficients sont obtenus par la méthode variationnelle.

$$\sum_k^A C_k (H_{kl} - e S_{kl}) = 0 \quad (13)$$

I.2.2. Méthode de Möller-Plesset d'ordre 2 (MP2)

Cette approche, proposée par Moller-Plesset [9], tient compte de la corrélation électronique en utilisant la théorie des perturbations. L'hamiltonien polyélectronique s'écrit

$$H = H^0 + \lambda V \quad (14)$$

H^0 , représente l'hamiltonien d'ordre zéro, pris comme une somme d'opérateurs monoélectroniques de Fock:

$$H^0 = \sum_i F(i) = \sum_i \left\{ h^c(i) + \sum_j [J_j(i) - K_j(i)] \right\} \quad (15)$$

λV est la perturbation (λ est un paramètre qui varie entre 0 et 1) définie par :

$$\lambda V = \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i \sum_j [J_j(i) - K_j(i)] \quad (16)$$

La fonction d'onde et l'énergie du n^{ème} état du système ont la forme :

$$E_n = E_n^0 + \lambda E_n^1 + \lambda^2 E_n^2 + \dots \quad (17)$$

$$\Psi_n = \Psi_n^0 + \lambda \Psi_n^1 + \lambda^2 \Psi_n^2 + \dots \quad (18)$$

Où E_0^1 , E_0^2 et E_0^3 sont respectivement les corrections énergétiques au premier, second et troisième ordre. La correction énergétique d'ordre n s'obtient en appliquant la méthode des perturbations de Rayleigh-Schrödinger. Celle d'ordre 1 et qui correspond à l'énergie Hartree-Fock est donnée par :

$$E_{HF} = E_0^0 + E_0^1 \quad (19)$$

L'énergie de corrélation est donnée par la somme des corrections énergétiques d'ordre supérieur à un. Celle du deuxième ordre est définie par [10] :

$$E_n^2 = \frac{1}{4} \sum_r \sum_s \sum_t \sum_u \frac{\langle rs / tu \rangle^2}{e_r + e_s + e_t + e_u}$$

$$E_{MP2} = E_n^{HF} + E_n^2 \quad (20)$$

$$\Rightarrow E_{MP2} = \sum_k e_k - \frac{1}{2} \sum_i \sum_j (J_{ij} - K_{ij}) + \frac{1}{4} \sum_r \sum_s \sum_t \sum_u \frac{\langle rs / tu \rangle^2}{e_r + e_s + e_t + e_u}$$

Où :

$$\langle rs / tu \rangle = \iint \phi_r(1) \phi_s(1) \frac{1}{r_{12}} \phi_t(2) \phi_u(2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (21)$$

De la même manière, on obtient les autres ordres de perturbation.

La fonction d'onde électronique de n électrons dépend de 3n coordonnées d'espace et de n coordonnées de spin. L'opérateur hamiltonien est constitué de termes mono et biélectroniques, par conséquent, l'énergie moléculaire est développée en termes d'intégrales introduisant 6 coordonnées d'espace. En d'autres termes, la fonction d'onde électronique devient de plus en plus complexe avec l'augmentation du nombre d'électrons, ceci a inspiré la recherche de fonctions qui mettent en jeu moins de variables que la fonction d'onde.

Dans les méthodes décrites précédemment (HF, CI et MP2), un système à n électrons est décrit par une fonction d'onde qui dépend de $4n$ variables ($3n$ variables d'espace et n variables de spin). De plus, ces méthodes sont très coûteuses en temps de calcul, en particulier pour des systèmes de grandes tailles. L'idée fondamentale de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est de réduire le nombre de variables en remplaçant la fonction d'onde par une fonctionnelle qui est 'la densité électronique' $\rho(x,y,z)$ qui ne dépend de 3 variables seulement.

I.3. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

I.3.1. Fondement de la théorie DFT

Historiquement, les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent Thomas (1927), Fermi (1927, 1928) et Dirac (1930) sur le modèle du gaz uniforme d'électrons non interagissant. Le but des méthodes DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de relier la densité électronique à l'énergie [11]. Cependant, la DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964 [12] qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique.

• 1^{er} théorème de Hohenberg et Kohn

Enoncé : « *L'énergie moléculaire, la fonction d'onde et toutes les autres propriétés électroniques de l'état fondamental sont déterminées à partir de la densité électronique de l'état fondamental $\rho_0(x,y,z)$* ». [12]

Rappelons l'expression de l'Hamiltonien électronique d'un système polyélectronique :

$$H = -\frac{1}{2} \sum_i \Delta_i + \sum_{i,j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i v(r_i) \quad (22)$$

avec
$$v(r_i) = -\sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (23)$$

$v(r_i)$: potentiel externe de l'électron i :

Ce potentiel correspond à l'attraction de l' e^- (i) avec tous les noyaux qui sont externes par rapport au système d'électrons.

$\rho_0(\mathbf{r})$: exprime la densité électronique au point $\mathbf{r}$ (taux de présence). En intégrant cette densité ponctuelle sur toute l'espace, on obtient le nombre total d'électrons :

$$\int \rho_0(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = n \quad (24)$$

L'énergie totale peut s'écrire comme la somme de trois fonctionnelles:

$$E_0[\rho_0] = V_{ne}[\rho_0] + T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (25)$$

avec:

$$V_{ne}[\rho_0] = \int \rho_0(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (26)$$

Par conséquent, la fonctionnelle de l'énergie peut s'écrire :

$$E_0[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + F[\rho] \quad (27)$$

$$\text{avec} \quad F[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (28)$$

La fonctionnelle $F[\rho_0]$ est inconnue

• **2^{ème} théorème de Hohenberg et Kohn**

Enoncé : « Pour une densité d'essai $\tilde{\rho}(\mathbf{r})$, telle que $\tilde{\rho}(\mathbf{r}) \geq 0$ et $\int \tilde{\rho}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = n$, l'inégalité suivante est vérifiée :

$$E_0 \leq E[\tilde{\rho}] \quad (29)$$

Ce théorème est l'équivalent du principe variationnel.

I.3.2. Méthode de Kohn et Sham

Les théorèmes de Hohenberg et Kohn ne donnent pas une procédure pour calculer l'énergie E_0 à partir de ρ_0 , ni comment déterminer ρ_0 sans déterminer, au préalable, la fonction d'onde. C'est Kohn et Sham, en 1965, qui ont élaboré une méthode pratique pour trouver E_0 à partir de ρ_0 [13]. Ils ont considéré un système fictif de référence, noté s , constitué par les n électrons non interagissants.

Le système de référence est choisi de telle façon à avoir :

$$\rho_s(\mathbf{r}) = \rho_0(\mathbf{r}) \quad (30)$$

Etant donné que les électrons n'interagissent pas entre eux dans le système de référence, l'hamiltonien de système de référence s'écrit:

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^n \left[-1/2 \nabla_i^2 + v_s(\mathbf{r}_i) \right] = \sum_{i=1}^n h_i^{KS} \quad (31)$$

avec
$$h_i^{KS} = -1/2 \nabla_i^2 + v_s(r_i) \quad (32)$$

Par conséquent, les équations de Kohn et Sham, pour l'électron i , peuvent s'écrire comme suit:

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} \quad (33)$$

θ_i^{KS} : Orbitale de Kohn et Sham de l'électron i .

• **Terme d'échange-corrélation)**

Soit ΔT la différence de l'énergie cinétique entre le système réel (électrons interagissants) et le système fictif (électrons non-interagissants).

$$\Delta T = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (34)$$

et
$$\Delta V_{ee} = V_{ee}[\rho] - 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (35)$$

ΔV_{ee} est la différence entre la vraie répulsion électron-électron et la répulsion coulombienne entre deux distributions de charge ponctuelle. L'énergie s'écrit alors :

$$E_v[\rho] = \int \rho(r) v(r) dr + T_s[\rho] + 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (36)$$

La fonctionnelle d'énergie d'échange-corrélation est définie comme suit :

$$E_{xc}[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (37)$$

$$E_v[\rho] = \int \rho(r) v(r) dr + T_s[\rho] + 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (38)$$

Le problème majeur pour les calculs DFT, selon le schéma de Kohn et Sham, est de trouver une bonne approximation pour l'énergie échange- corrélation E_{xc} .

Les orbitales de KS permettent de calculer la densité électronique ρ_0 à l'aide de la formule suivante :

$$\rho_0(r) = \rho_s(r) = \sum_{i=1}^n |\theta_i^{KS}|^2 \quad (39)$$

Les orbitales de KS permettent également de calculer le terme cinétique du système de référence T_s . De cette manière, l'énergie E_0 peut s'écrire :

$$E_0 = -\sum_{\alpha} Z_{\alpha} \int \frac{\rho(r_1)}{r_{1\alpha}} dr_1 - 1/2 \sum_{i=1}^n \langle \theta_i^{KS}(1) | \nabla_1^2 | \theta_i^{KS}(1) \rangle +$$

$$1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (40)$$

L'équation aux valeurs propres correspondante est de la forme :

$$\left[-1/2 \nabla_1^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} dr_2 + v_{xc}(1) \right] \theta_i^{KS}(1) = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS}(1) \quad (41)$$

Le potentiel d'échange-corrélation v_{xc} est défini comme la dérivée de l'énergie échange-corrélation E_{xc} par rapport à la densité électronique :

$$v_{xc}(r) = \frac{\partial E_{xc}[\rho(r)]}{\partial \rho(r)} \quad (42)$$

Il existe plusieurs approximations de ce potentiel d'échange-corrélation.

I.3.3. Approximation de la densité locale LDA

Hohenberg et Khon ont montré que si ρ varie extrêmement lentement avec la position, l'énergie d'échange-corrélation $E_{xc}[\rho_s]$ peut s'écrire comme suit :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}(\rho) dr \quad (43)$$

ε_{xc} : étant l'énergie d'échange-corrélation par électron. Cette quantité est exprimée comme la somme des deux contributions:

$$\varepsilon_{xc}(\rho) = \varepsilon_x(\rho) + \varepsilon_c(\rho) \quad (44)$$

$$\text{avec } \varepsilon_x(\rho) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} (\rho(r))^{1/3} \quad (45)$$

$$\text{donc } E_x^{LDA} = \int \rho \varepsilon_x dr = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \int [\rho(r)]^{4/3} dr \quad (46)$$

Le terme de corrélation $\varepsilon_c(\rho)$ est exprimé par la formule de Vosko, Wilk, et Nusair (VWN) [14]. Cette formule assez compliquée est donnée dans la référence [15].

Fonctionnelles E_x et E_c

La fonctionnelle E_{xc} peut s'écrire comme la somme de deux fonctionnelles d'échange E_x et de corrélation E_c :

$$E_{xc} = E_x + E_c \quad (47)$$

E_x est défini par la même formule utilisée pour l'énergie d'échange dans le cadre de la méthode de Hartree-Fock en remplaçant les orbitales de Hartree Fock par les orbitales de Kohn et Sham.

$$E_x = -\frac{1}{4} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \langle \theta_i^{KS}(1) \theta_j^{KS}(2) | 1/r_{12} | \theta_j^{KS}(1) \theta_i^{KS}(2) \rangle \quad (48)$$

L'énergie de corrélation est calculée comme la différence entre E_{xc} et E_c .

$$E_c = E_{xc} - E_x \quad (49)$$

I.3.4. Méthode $X\alpha$

Dans cette méthode, développée par Slater en 1951 [16], E_{xc} est exprimée par la seule contribution de l'échange. Cette méthode néglige donc la contribution de la corrélation.

$$E_{xc} \approx E_x^{X\alpha} = -\frac{9}{8} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \alpha \int [\rho(r)]^{4/3} dr \quad (50)$$

α est un paramètre ajustable, compris entre 2/3 et 1.

I.3.5. Approximation de la densité de spin locale LSDA

Pour les molécules à couches ouvertes et les géométries des molécules près de leur état de dissociation, l'approximation LSDA donne des résultats meilleurs que l'approximation LDA. Dans LDA, les électrons ayant des spins opposés ont les mêmes orbitales KS spatiales. En revanche, LSDA distingue entre les orbitales des électrons de spins opposés ($\theta_{i\alpha}^{KS}$ pour les e- de spin α et $\theta_{i\beta}^{KS}$ pour les e- de spin β). Par conséquent, on aura :

$$E_{xc} = E_{xc}[\rho^\alpha, \rho^\beta] \quad (51)$$

C'est l'équivalent de la méthode UHF (Unrestricted Hartree-Fock) pour les chaînes ouvertes.

I.3.6. Approximation du Gradient Généralisé (GGA)

Les approximations LDA et LSDA sont basées sur le modèle du gaz électronique uniforme dans lequel la densité électronique ρ varie très lentement avec la position. La correction de cette approximation, plus au moins grossière, nécessite l'inclusion des gradients des densités des spin ρ^α et ρ^β . L'énergie d'échange-corrélation, dans le cadre de l'approximation du gradient généralisé GGA (Generalized-gradient approximation), s'écrit alors:

$$E_{xc}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha(r), \rho^\beta(r), \nabla \rho^\alpha(r), \nabla \rho^\beta(r)) dr \quad (52)$$

ou f est une fonction des densités de spin et de leurs gradients.

E_{xc}^{GGA} est divisé en deux contributions : échange et corrélation

$$E_{xc}^{GGA} = E_x^{GGA} + E_c^{GGA} \quad (53)$$

Terme d'échange

En 1988, Becke [17] a utilisé le terme d'échange pour apporter une correction de l'approximation LSDA :

$$E_x^{B88} = E_x^{LSDA} - b \sum_{\sigma=\alpha,\beta} \int \frac{(\rho^\sigma)^{4/3} \chi_\sigma^2}{1 + 6b \chi_\sigma \sinh^{-1} \chi_\sigma} dr \quad (54)$$

$$\begin{aligned} \chi_\sigma &= |\nabla \rho^\sigma| / (\rho^\sigma)^{4/3} \\ \sinh^{-1} x &= \ln[x + (x^2 + 1)^{1/2}] \end{aligned} \quad (55)$$

$$\text{et} \quad E_x^{LSDA} = -\frac{3}{4} \left(\frac{6}{\pi} \right)^{1/3} \int [(\rho^\alpha)^{4/3} + (\rho^\beta)^{4/3}] dr \quad (56)$$

Terme de corrélation

La fonctionnelle de l'énergie de corrélation $E_c[\rho]$, corrigé à l'aide de l'approximation GGA, est exprimée à l'aide de la formule de Lee-Yang-Parr [18]:

$$E_c^{GGA} = E_c^{LYP} \quad (57)$$

Cette formule assez compliquée est donnée également dans Réf. [15].

Remarque

Il est fort intéressant de noter que n'importe quelle fonctionnelle d'échange (ou de corrélation) d'une méthode peut être combinée avec n'importe quelle fonctionnelle d'échange (ou de corrélation) d'une autre méthode. Par exemple, la notation BLYP/6-31G* indique qu'il s'agit d'un calcul DFT avec la fonctionnelle d'échange de Becke 1988 et la fonctionnelle de corrélation de Lee-Yang-Parr, avec les orbitales de Kohn et Sham (KS) développées sur base gaussienne de type 6-31G*.

I.3.7. Fonctionnelle hybride B3LYP

La fonctionnelle hybride B3LYP (Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr) consiste à une hybridation (mélange) de plusieurs fonctionnelles de différentes méthodes comme le montre l'expression suivante:

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x) E_x^{LSDA} + a_0 E_x^{exact} + a_x E_x^{B88} + (1 - a_c) E_c^{VWN} + a_c E_c^{LYP} \quad (58)$$

E_x^{exact} est donnée par l'équation (48).

Les valeurs des 3 paramètres d'ajustement sont [19]:

$$a_0 = 0.20 ; a_x = 0.72 ; a_c = 0.81$$

I.3.8. Processus SCF de résolution des équations de Kohn et Sham

Etape 1: La densité initiale est prise usuellement comme la superposition de densités électronique des atomes individuels pour une géométrie bien choisie. Cette densité initiale permet d'obtenir le terme d'échange-corrélation et résoudre les équations de Kohn et Sham (éq. 41). On note que les orbitales moléculaires de Kohn et Sham θ_i^{KS} sont généralement exprimées à l'aide d'orbitales atomiques χ_r :

$$\theta_i^{KS} = \sum_{r=1}^b C_{ri} \chi_r \quad (59)$$

En procédant par la méthode de variation, on obtient un système séculaire qui ressemble à celui de Roothaan.

$$\sum_{s=1}^b C_{si} (h_{rs}^{KS} - \epsilon_i^{KS} S_{rs}) = 0, \quad r = 1, 2, \dots, b \quad (60)$$

Etape 2: Les orbitales KS obtenues dans l'étape 1 sont utilisées pour calculer la nouvelle densité ρ donnée par la formule (39).

Les itérations (étapes 1 et 2) seront répétées jusqu'à atteindre la convergence, c'est-à-dire jusqu'à l'obtention d'un champ auto-cohérent (Self-Consistent Field).

En conclusion, on peut dire que le succès des méthodes de la DFT se justifie par le fait que ces méthodes permettent souvent d'obtenir, à plus faible coût, des résultats d'une précision comparable à celle obtenue avec des calculs post-Hartree-Fock comme Full-CI ou MP2. D'autre part, les méthodes DFT combinées avec des méthodes de niveaux inférieurs commencent à être utilisées pour des systèmes de grandes tailles et pour les molécules biologiques. C'est le cas de la méthode ONIOM [20-25]. Par exemple, dans un calcul de type ONIOM(B3LYP/6-31G(d,p):AM1:AMBER), trois méthodes AMBER, AM1 et B3LYP sont combinées lors du traitement de la molécule.

I.4. Bases d'orbitales atomiques

Les éléments de la matrice de Fock sont des fonctions de variables C_{kr} . C'est pourquoi la solution des équations de Roothan (Eqs.(9-10)) implique une procédure itérative pour laquelle il faut définir les coefficients C_{kr} de départ.

La première étape qui précède le déclenchement de ce processus consiste à calculer toutes les intégrales moléculaires mono et biélectroniques sur une base d'orbitales atomiques (OA). Il y a deux sortes de fonctions de base qui sont d'un usage courant. Le premier type de bases sont les orbitales de type Slater STO [26] qui sont les meilleures OA analytiques définies par:

$$\Psi_{nlm} = N_n r^{n*-1} \exp(-\zeta r) Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (61)$$

où N_n est le facteur de normalisation et ζ est l'exponentielle orbitale (exposant de Slater, déterminant la taille de l'orbitale.), $Y_{lm}(\theta, \phi)$ sont les harmoniques sphériques.

Les fonctions de types Slater (STOs) présentent une forme analytique simple mais elles ne sont pas utilisées à grande échelle dans les programmes moléculaires *ab initio*. Cela est dû à la complexité du calcul d'intégrales moléculaires sur la base STO.

Les programmes *ab initio* de chimie quantique (Gaussian par exemple), utilisent les le second type de bases, fonctions gaussiennes (GTOs) proposées par Boys [27].

$$g(\alpha, \vec{r}) = c x^n y^l z^m \exp(-\alpha r^2) \quad (62)$$

Dans cette équation, α est une constante déterminant la taille de la fonction. La somme $(n+l+m)$ définit le type de l'orbitale atomique.

$n+l+m=0$ (OA de type s)

$n+l+m=1$ (OA de type p)

$n+l+m=2$ (OA de type d)

Les fonctions gaussiennes sont largement utilisées dans les calculs *ab initio* [28]. Cela peut être justifié par le fait que « *Le produit de deux gaussiennes centrées en deux points A et B est équivalent à une gaussienne centrée au point C* ». Cette propriété mathématique permet de faciliter considérablement le calcul d'intégrales moléculaires multicentriques.

En pratique les orbitales atomiques OA de Slater (STO) sont approchées par une combinaison de plusieurs OA gaussiennes (GTO).

La plus simple est la base **STO-3G** encore appelée base minimale. Ceci signifie que les orbitales de type Slater sont représentées par trois fonctions gaussiennes. Dans la base minimale **STO-3G**, on utilise 3 gaussiennes pour approcher chacune des orbitales de type Slater.

Si cette base donne une assez bonne description de la densité électronique aux distances éloignées du noyau ($r \rightarrow \infty$), la description du comportement de la fonction d'onde exacte au voisinage du noyau ($r \rightarrow 0$) est assez mauvaise. Pour cette raison, plusieurs bases gaussiennes étendues ont été élaborées. Ces dernières diffèrent par le nombre des fonctions contractées et les coefficients de contraction. On appelle une fonction gaussienne contractée (**CGTO**) une combinaison linéaire de gaussiennes primitives (PGTOs) :

$$G^{CGTO} = \sum_{\lambda=1}^k d_{\lambda} g_{\lambda}^{PGTO} \quad (63)$$

d_{λ} étant le coefficient de contraction de la gaussienne primitive g_{λ} . k est le degré de contraction.

La base **3-21G** est une *Split Valence-Double Zeta* (SV-DZ), où chaque orbitale atomique des couches internes est décrite par une contraction de 3 gaussiennes primitives. Les orbitales de la couche de valence sont réparties en deux groupes : les orbitales proches du noyau sont décrites par une contraction de 2 primitives, et les orbitales éloignées par une seule gaussienne primitive.

La base **6-311G** est une *Split Valence-Triple Zeta* (SV-TZ) dans laquelle les orbitales de cœur (couches internes) sont exprimées par une contraction de 6 gaussiennes primitives. Les orbitales de la split couche de valence sont exprimées par des contractions de 3, 1 et 1 primitives respectivement.

L'utilisation des bases de fonctions provenant d'un calcul atomique dans le traitement des molécules reste insatisfaisante, même si les exposants sont réoptimisés. En effet, il faut tenir compte du fait que dans la molécule, les atomes subissent une déformation du nuage électronique, et des distorsions dues à l'environnement. Ce phénomène peut être pris en compte par l'introduction de fonctions supplémentaires dans la base atomique, dit de **polarisation**. L'ajout de ces fonctions est très utile dans le but d'avoir une bonne description des grandeurs telles que l'énergie de dissociation, les moments dipolaires et multipolaires,...etc. Ces fonctions nous permettent d'augmenter la flexibilité de la base en tenant compte de la déformation des orbitales de valence lors de la déformation de la molécule. Ces orbitales sont de type p, d pour l'hydrogène ; d, f et g pour les atomes de la 2^{ème} et 3^{ème} période, ..., etc. Les orbitales de polarisation, qui sont des OA de nombre quantique *l* plus élevé que celui des OA de valence, sont très utiles pour la localisation des états de transitions. En effet, dans une réaction, des liaisons se coupent, d'autres se créent. Il est donc essentiel de pouvoir bien décrire les déformations du nuage électronique.

Un autre type de fonctions est indispensable à inclure dans la base d'orbitale atomique chaque fois que le phénomène physique décrivant la propriété étudiée nécessite une bonne description de l'espace situé au-delà des orbitales de valence (espace diffus). Ce sont les fonctions **diffuses**, qui augmentent la taille du nuage électronique. Pour les espèces ayant des doublets libres et les espèces chargées (anions), la présence d'orbitales diffuses est indispensable. On note par le signe +, signifiant la présence d'orbitales diffuses, celle des orbitales de polarisation est notée par un astérisque (*). Par exemple la base **6-31+G*** désigne une base SV-DZ 6-31G avec des orbitales diffuses, et de polarisation sur les atomes lourds ; **6-311++G*** est une base SV-TZ 6-311G avec des orbitales diffuses sur tous les atomes, et des orbitales de polarisation uniquement sur les atomes lourds. D'autres bases gaussiennes ont été proposées par Dunning et Huzinaga [29,30]. Malgré les divers perfectionnements apportés à la base gaussienne, l'utilisation de ces bases présente plusieurs inconvénients [31]. Pour cette raison, la recherche d'une base plus fiable et plus pratique reste toujours un centre d'intérêt de première importance des chimistes théoriciens, et on assiste ces dernières années à un retour, même s'il est un peu timide, vers

les orbitales de Slater de qualité supérieure à celle des GTOs [32]. On note également que plusieurs programmes moléculaires utilisant les STOs commencent à faire leur apparition. A titre d'exemple, nous citons les programmes ALCHEMY [33], STOP [34] et ADF (*Amsterdam Functional Theory*) [35].

Exemple: Base d'orbitales atomique pour H₂O

En utilisant les bases : 6-31G(d), 6-31G(d,p) et 6-311G(d,p) avec la méthode B3LYP, on a calculé les fonctions de bases et les Gaussiens primitives. Les résultats obtenus sont donnés sur le tableau suivant :

Base d'OA	Fonctions de base	Gaussiens primitives
6-31G(d)	19	36
6-31G(d,p)	25	42
6-311G(d,p)	30	48

Tableau 1

I.5. Les méthodes dépendantes du temps

Afin d'évaluer les énergies de transition verticale, l'équation dépendante du temps de Schrödinger a également été développée. Nous avons déjà vu les équations du formalisme CIS, nous allons maintenant dériver celles de l'approche TD-HF et ensuite, les équations de la TDDFT.

Cette dernière méthode est fortement employée actuellement de par sa grande efficacité tant du point de vue du temps de calcul que de sa précision. Elle est aujourd'hui devenue une référence pour le calcul de spectres d'absorption de molécules organiques telles que des colorants [36-42], des interrupteurs moléculaires [43-50] que ce soit en phase gazeuse ou en phase condensée [51-54]. Les méthodes QM/MM étendent son champ d'action à des systèmes protéiniques contenant des chromophores [55-58].

I.5.1. Hartree-Fock dépendant du temps (TD-HF)

Les équations dépendantes du temps HF (TD-HF) ont été écrites pour la première fois par Dirac dans les années 1930. Pour dériver ces équations, l'équation de Schrödinger dépendante du temps est donc le point de départ:

$$H(r, t) \Psi(r, t) = i \frac{\partial}{\partial t} \Psi(r, t) \quad (64)$$

Où $H(r, t)$ est le Hamiltonien dépendant du temps : $T(r, t) + V(r, t)$. Le potentiel extérieur est une perturbation qui peut-être due à un champ électrique extérieur:

$$V(r, t) = \sum_i^N v_i(r, t) \quad (65)$$

La fonction d'onde $\Psi(r, t)$ peut être écrite comme un mono-déterminant de Slater de la forme:

$$\Psi(r, t) = |\psi_1(r, t) \psi_2(r, t) \dots \psi_N(r, t)| \quad (66)$$

Le Fockien devient aussi dépendant du temps ($F(r, t)$) et comprend le potentiel à une particule dépendant du temps ($V(r, t)$):

$$[T(r) + 2J(r, t) - K(r, t) + V(r, t)] \Psi(r, t) = i \frac{\partial}{\partial t} \Psi(r, t) \quad (67)$$

$$F(r, t) \Psi(r, t) = i \frac{\partial}{\partial t} \Psi(r, t) \quad (68)$$

Les opérateurs de Coulomb et d'échange restent analogues mais avec une dépendance au temps, de même pour les fonctions atomiques $\psi(r, t)$. Les équations TD-HF peuvent être exprimées dans M fonctions de base atomique $\phi_j(r)$:

$$\Psi_p(r, t) = \sum_j^M C_{pj}(t) \phi_j(r) \quad (69)$$

L'équation de HF dépendante du temps devient matriciellement,

$$F.C = i \frac{\partial}{\partial t} (S.C) \quad (70)$$

En multipliant à droite par la matrice adjointe des coefficients $C^\dagger$ et en considérant que les fonctions de base atomique sont orthogonales entre-elles ($S_{ij} = \delta_{ij}$), on obtient:

$$\sum_q F_{pq} P_{pr} = i 2 \frac{\partial}{\partial t} P_{pr} \quad (71)$$

Avec la matrice densité P_{pr} qui est directement liée à la densité électronique du système:

$$P_{pr} = \sum_{pr}^M C_p(t) C_r^*(t) \quad (71)$$

$$p(r, t) = \sum_{pr}^M P_{pr}(t) \phi_p(r) \phi_r^*(r) \quad (72)$$

En soustrayant l'adjointe de l'Eq. (70), l'expression de Dirac dépendante du temps est obtenue :

$$\sum_q [F_{pq} P_{qr} - P_{pq} F_{qr}] = i \frac{\partial}{\partial t} P_{pr} \quad (73)$$

En utilisant ce formalisme de la matrice densité, on peut montrer que les énergies d'excitation sont obtenues à partir de la réponse linéaire dépendante du temps de la fonction d'onde de l'état fondamental indépendant du temps sur laquelle est appliquée une perturbation extérieure (dépendante du temps). Au temps $t = 0$, le système est dans un état stationnaire défini par le déterminant de Slater, $\Psi_{t=0}$ qui obéit à l'équation HF indépendante du temps. Le système est supposé être dans son état fondamental, l'Eq. (73) devient:

$$\sum_q [F_{pq}^{(0)} P_{qr}^{(0)} - P_{pq}^{(0)} F_{qr}^{(0)}] = 0 \quad (74)$$

$$\sum_q P_{pq}^{(0)} P_{qr}^{(0)} = P_{pr}^{(0)} \quad \text{Condition d'idempotence} \quad (75)$$

$F_{pq}^{(0)}$ et $P_{pq}^{(0)}$ correspondent respectivement aux éléments de la matrice de Fock et ceux de la matrice densité de l'état fondamental non-perturbé. Les éléments du Fockien indépendant du temps sont:

$$F_{pq}^{(0)} = \int \psi_p^*(r) \left[-\frac{1}{2} \nabla^2 - \sum_A^{noyaux} \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_j^{N/2} 2J_j(r_i) - K_j(r_i) \right] \psi_q(r) dr^3 \quad (76)$$

Dans la base des orbitales orthonormales non-perturbées de l'état fondamental, ces matrices sont:

$$F_{pq}^{(0)} = \delta_{pq} \epsilon_p \quad (77)$$

$$P_{ij}^{(0)} = \delta_{ij} \quad (78)$$

$$P_{ia}^{(0)} = P_{ai}^{(0)} = P_{ab}^{(0)} = 0 \quad (79)$$

Les indices i, j, k... indiquent les orbitales occupées et les indices a, b, c, . . . les orbitales virtuelles. Si une perturbation tr`es faible (δt) est appliquée et agit sur la fonction d'onde de l'état fondamental, les orbitales répondront à cette perturbation et les équations TD-HF sont obtenues via l'approximation de la réponse linéaire (réponse au premier ordre) des orbitales et de l'opérateur de Fock. Dans ce formalisme de la matrice densité, la fonction d'onde ou, dans ce cas, la matrice densité peut être écrite comme étant la somme de l'état fondamental non-perturbé et de sa modification dépendante du temps au premier ordre,

$$P_{pq} = P_{pq}^{(0)} + P_{pq}^{(1)} \quad (80)$$

$$F_{pq} = F_{pq}^{(0)} + F_{pq}^{(1)} \quad (81)$$

En substituant les Eqs (80) et (81) dans l'équation de Dirac (73) et en rassemblant tous les termes du premier ordre, l'équation suivante est obtenue :

$$\sum_q [F_{pq}^{(0)} P_{qr}^{(1)} - P_{pq}^{(1)} F_{qr}^{(0)} + F_{pq}^{(1)} P_{qr}^{(0)} - P_{pq}^{(0)} F_{qr}^{(1)}] = 2i \frac{\partial}{\partial t} P_{pr}^{(1)} \quad (82)$$

Une perturbation due à l'application d'un champ électrique dépendant du temps comporte deux termes. La première contribution correspond au champ électrique lui-même, qui peut être écrit après une transformée de Fourier comme:

$$g_{pq} = \frac{1}{2} [f_{pq} e^{-i\omega t} + f_{qp}^* e^{+i\omega t}] \quad (83)$$

Ou les éléments de la matrice f_{pq} sont les opérateurs mono-électroniques décrivant la perturbation appliquée. Les termes bi-électroniques de l'équation de HF seront modifiés suite à la variation de la matrice densité tel que

$$F_{pq} = F_{pq}^{(0)} + F_{pq}^{(1)} \quad (84)$$

$$= F_{pq}^{(0)} + g_{pq} + \Delta F_{pq}^{(0)} \quad (85)$$

Ou, la modification du Fockien de l'état fondamental due aux variations de la matrice densité est aussi exprimée uniquement au premier ordre :

$$\Delta F_{pq}^{(0)} = \sum_{st} \frac{\partial F_{pq}^{(0)}}{\partial P_{st}} P_{st}^{(1)} \quad (86)$$

La seconde contribution du champ électrique intervient logiquement au niveau de la matrice densité (suite à la perturbation du Fockien), celle-ci étant exprimée au premier ordre également par :

$$P_{pq} = P_{pq}^{(0)} + P_{pq}^{(1)} \quad (87)$$

$$= P_{pq}^{(0)} + \frac{1}{2} [d_{pq} e^{-i\omega t} + d_{qp}^* e^{+i\omega t}] \quad (88)$$

Ou d_{pq} reprend les éléments de la perturbation des orbitales, donc de la densité. En insérant les Eqs. (83) - (87) dans l'Eq. (82) et en rassemblant les termes en $e^{-i\omega t}$, on obtient :

$$\sum_q [F_{pq}^{(0)} d_{qr} - d_{pq} F_{qr}^{(0)} + \left(f_{pq} \sum_{st} \frac{\partial F_{pq}^{(0)}}{\partial P_{st}} d_{st} \right) P_{qr}^{(0)} - P_{pq}^{(0)} \left(f_{qr} \sum_{st} \frac{\partial F_{qr}^{(0)}}{\partial P_{st}} d_{st} \right)] = w d_{pr} \quad (89)$$

Les termes en $e^{+i\omega t}$ mènent au complexe conjugué de l'équation ci-dessus. La matrice d_{pq} de l'Eq. (89) est scindée en quatre blocs tels que les blocs d'orbitales occupées-occupées (d_{ii}) et virtuelles-virtuelles (d_{aa}) sont nuls. Seules les contributions d'orbitales occupées-virtuelles (d_{ia}) et inversement (d_{ai}) sont non-nulles et prises en compte dans les calculs des énergies d'excitations.

Le Fockien non-perturbé ainsi que les matrices densités étant diagonales, on obtient la paire d'équations suivantes avec $x_{ai} = d_{ai}$ et $y_{ai} = d_{ia}$:

$$F_{aa}^{(0)} x_{ai} - x_{ai} F_{ii}^{(0)} + [f_{ai} \sum_{bj} \frac{\partial F_{ai}}{\partial P_{bj}} x_{bj} + \frac{\partial F_{ai}}{\partial P_{jb}} y_{bj}] P_{ii}^{(0)} = w x_{ai} \quad (90)$$

$$F_{ii}^{(0)} y_{ai} - y_{ai} F_{aa}^{(0)} - P_{ii}^{(0)} [f_{ia} \sum_{bj} \frac{\partial F_{ia}}{\partial P_{bj}} x_{bj} + \frac{\partial F_{ia}}{\partial P_{jb}} y_{bj}] = w y_{ai} \quad (91)$$

A la limite de la fréquence-zéro ($f_{ia} = f_{ai} = 0$), en supposant que la transition électronique se passe pour une perturbation infinitésimale et utilisant le fait que dans les orbitales canoniques $F_{pp}^{(0)} = \epsilon_p$ et $P_{ii}^{(0)} = 1$, on obtient un 'équation aux valeurs propres non-hermitiennes écrites sous forme matricielle:

$$\begin{bmatrix} A & B \\ A^* & B^* \end{bmatrix} \begin{bmatrix} X \\ Y \end{bmatrix} = \omega \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} X \\ Y \end{bmatrix} \quad (92)$$

avec les éléments des matrices A et B:

$$A_{ia,jb} = (\epsilon_a - \epsilon_i)\delta_{ij}\delta_{ab} + (ia // jb) \quad (93)$$

$$B_{ia,jb} = (ia // jb) \quad (94)$$

$$\Omega Z = \omega^2 Z \quad (95)$$

$$\Omega = (A - B)^{1/2} (A + B) (A - B)^{1/2} \quad (96)$$

$$Z = (A - B)^{1/2} (X + Y) \quad (97)$$

La différence (A-B) est un terme positif, ce qui permet de réduire les équations TD-HF non-hermitiennes en équations hermitiennes de dimension moitié moindre. D'un point de vue technique, l'Eq.(93) peut être résolue par la procédure de Davidson [59], utilisée en CIS. Le temps computationnel est cependant deux fois plus grand que celui en CIS.

En comparant les deux formalismes, CIS et TD-HF, on remarque clairement que les Eqs. (105) sont contenues dans l'Eq.(93) et cela, lorsque la matrice B = 0: c'est l'approximation de Tamm-Dancoff [60-61]. La méthode TD-HF n'a cependant pas été fortement utilisée, sans doute car les énergies d'excitation obtenues sont souvent plus petites que celles obtenues en CIS mais surestiment toujours les valeurs expérimentales. Par contre, contrairement à la méthode CIS, TD-HF obéit à la loi de la somme de Thomas-Reiche-Kuhn des forces d'oscillateur [62], ce qui améliore nettement la précision des moments de transition dipolaire. La polarisabilité électrique ($\alpha_{ri,rj}$), suite à l'application d'un champ électrique, est définie en terme de la réponse du moment dipolaire moléculaire (μ_{ri}). Dans le cadre de calculs de transitions électroniques, seul le premier ordre de la perturbation correspond à la modification du moment dipolaire.

$$\mu_{r_i}(t) = \mu_{r_i} + \sum_{r_j} \alpha_{r_i, r_j}(\omega) E(\omega) + \dots \quad (98)$$

$$\alpha(\omega) = \frac{1}{3} \sum_{r_i} \alpha_{r_i, r_j} \quad (99)$$

$$= \sum_{n \neq 0} \frac{f_n}{\omega_n^2 - \omega^2} \quad (100)$$

Où f_n est la force d'oscillateur qui est définie par l'expression suivante:

$$f_n = \frac{1}{3} (f_n^{x,x} + f_n^{y,y} + f_n^{z,z}) \quad (101)$$

$$= \frac{2}{3} \omega_n [|\langle \psi_0 | x | \psi_n \rangle|^2 + |\langle \psi_0 | y | \psi_n \rangle|^2 + |\langle \psi_0 | z | \psi_n \rangle|^2] \quad (102)$$

et est un nombre sans dimension lié à l'intensité du pic d'absorption.

I.5.2. Théorie de la fonctionnelle de la densité (TD-DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT) est une approche qui décrit les excitations électroniques. Similairement au premier théorème de Hohenberg et Kohn de la DFT, le théorème de Runge-Gross [63] établit une relation directe entre la densité électronique dépendante du temps et le potentiel dépendant du temps ($v[\rho(r, t)]$) ; d'es lors le potentiel et la fonction d'onde seront dépendantes de la densité.

$$\rho(r, t) \leftrightarrow v[\rho(r, t)] + C(t) \leftrightarrow \Psi[\rho(r, t)] e^{-i\alpha(t)} \quad (103)$$

Récemment van Leeuwen a généralisé le théorème de Runge-Gross aux systèmes moléculaires [64]. De la même manière, les équations de Kohn-Sham dépendantes du temps devront être dérivées. En supposant qu'il existe un système de référence dépendant du temps sans interaction avec un potentiel extérieur $v_s(r, t)$ dont la densité électronique $\rho_s(r, t)$ est égale à la densité exacte du système réel avec interaction $\rho(r, t)$.

$$\rho(r, t) = \rho_s(r, t) = \sum_i^n |\phi(r, t)|^2 \quad (104)$$

Si le potentiel extérieur existe, on peut déduire les équations de Kohn et Sham dépendantes du temps. Les équations (91) et (92) deviennent:

$$E[\rho(r), t] = T_s[\rho(r)] + \int v_{eff}[\rho(r, t)] \rho(r, t) dr \quad (105)$$

$$\int v_{eff} [\rho(r, t)] = V_{ne}(r, t) + \int \frac{\rho(r', t)}{r - r'} dr' + \frac{\partial E_{xc}[\rho]}{\partial \rho(r, t)} \quad (106)$$

Il suffit ensuite de résoudre l'équation de Schrödinger dépendante du temps,

$$[T_s + v_{eff}] \Psi_i(r, t) = i \frac{\partial \Psi_i(r, t)}{\partial t} \quad (107)$$

Ce qui a été explicité précédemment via le formalisme de la matrice densité. L'équation de la réponse linéaire TD-DFT est donc totalement similaire à celle pour la théorie TD-HF, Eq. (93). Cependant, les éléments des matrices A et B prendront en compte le terme d'échange et de corrélation (V_{xc}) :

$$A_{ia,jb} = (\epsilon_a - \epsilon_i) \delta_{ij} \delta_{ab} + (ia/jb) + (ia|V_{xc}|jb) \quad (108)$$

$$B_{ia,jb} = (ia/jb) + (ia|V_{xc}|jb) \quad (109)$$

Dans l'Eq. TD-HF (94), les intégrales bi-électroniques correspondent uniquement à la réponse de l'échange exact non-local, ce qui en TD-DFT est remplacé par la réponse du potentiel d'échange corrélation. L'approximation de Tamm-Dancoff (TDA) établie lors du passage du formalisme TD-HF aux équations CIS ($B=0$) a aussi été étendue au formalisme TD-DFT. Les résultats obtenus en TDA/TD-DFT sont très similaires à ceux obtenus en TD-DFT, ce qui est dû à la présence de la fonctionnelle d'échange-corrélation. L'amplitude de Y et les éléments de la matrice B sont, en fait, une mesure de la corrélation manquante dans l'état fondamental; celle-ci devrait donc être plus petite dans le formalisme TD-DFT qu'en TD-HF. La résolution des équations non hermitiennes TD-DFT se fait aussi par le passage à la matrice Z (cf. Eq. (96)). D'un point de vue du coût calculatoire, la TD-DFT est plus chère que la TD-HF. Ceci est dû à l'évaluation supplémentaire de la réponse de la fonctionnelle d'échange-corrélation.

De manière générale, nous pouvons réécrire les Eqs (94) et (108) de la manière suivante:

$$A_{ia,jb} = (\epsilon_a - \epsilon_i) \delta_{ij} \delta_{ab} + (ia/jb) - c_{HF} (ij/ab) + (1 - c_{HF}) (ia|V_{xc}|jb) \quad (110)$$

$$B_{ia,jb} = (ia/jb) - c_{HF} (ij/ab) + (1 - c_{HF}) (ia|V_{xc}|jb) \quad (111)$$

Où le facteur C_{HF} est compris entre 1 et 0, avec les deux cas limites i) $C_{\text{HF}} = 1$, formalisme TD-HF et ii) $C_{\text{HF}} = 0$, celui de la TD-DFT.

L'utilisation de la TD-DFT est très populaire pour calculer les énergies de transition des états excités de valence, avec une erreur très raisonnable comprise entre 0.1 et 0.5 eV. Cette erreur est comparable aux méthodes hautement corrélées comme CASPT2 et EOM-CC (Equation of Motion Coupled Cluster) lorsque beaucoup d'orbitales virtuelles sont incluses dans le calcul.

La TD-DFT est donc un outil puissant, alliant la précision et un temps de calcul acceptable (comparé aux méthodes fortement corrélées). La précision de la TD-DFT vient de la différence entre les énergies des orbitales (élément de la matrice A). Dans le formalisme de Kohn et Sham, les énergies des orbitales virtuelles sont déterminées pour un système à N électrons et non à (N+1) électrons comme c'est le cas en TD-HF. Tout comme en TD-HF, la TD-DFT respecte la loi de Thomas-Reiche-Kuhn des forces d'oscillateur.

Par contre, la TD-DFT échoue de plusieurs électronvolt pour l'évaluation des états de Rydberg, des états de valence d'un système π étendu, des états de doubles excitations et lors de transferts de charges importants. Les deux premiers soucis sont causés par le fait qu'à longue portée, le comportement des fonctionnelles d'échange-corrélation décroît plus rapidement qu'en $1/r$, r étant la distance noyaux-électron. Concernant les transferts de charges, nous avons vu que récemment des fonctionnelles hybrides avec un comportement différent à longue et courte portée avaient été mises au point spécialement pour essayer de reproduire le comportement asymptotique de l'échange à longue distance.

Bien que l'approche TD-DFT donne des résultats très précis, le spectre d'absorption n'inclut pas encore la structure vibrationnelle du système étudié. Souvent d'ailleurs le spectre d'absorption est représenté à l'aide d'une Lorentzienne ou d'une Gaussienne construite à partir de l'énergie d'excitation de la transition et de sa force d'oscillateur [65]. Les systèmes traités étant de plus en plus grands, les contributions vibrationnelles deviennent de plus en plus importantes. Calculer la structure des bandes et l'inclure dans les équations TD-DFT, introduiraient évidemment un coût calculatoire énorme. Un certain nombre d'études théoriques menées par Barone [66-69] et Grimme [70] ont été développées dans ce but.

I.6. Méthodes de la solvation

Introduction

Il est intéressant de pouvoir comparer des propriétés moléculaires obtenues à l'aide d'outils quantiques à des données expérimentales. Très souvent ces dernières sont obtenues en phase condensée. L'effet de solvant joue un rôle important notamment avec la formation de liaisons hydrogènes, l'interaction hydrophobes ou hydrophiles, . . . Il est donc nécessaire d'inclure ces effets de manière précise dans les calculs quantiques. Les méthodes de chimie théorique sont de très puissants outils quant à la compréhension des interactions soluté-solvant, la prédiction des structures, des spectres, ainsi que pour la description de la réactivité en phase liquide [71]. Il existe deux grandes manières de représenter cet environnement : implicite et explicite. La différence fondamentale entre les deux schémas est que le modèle explicite décrit les molécules de solvant de manière atomique tandis que le modèle implicite représente le solvant comme un milieu homogène dit continuum diélectrique. L'idée de modéliser les interactions électrostatiques dues au solvant en plaçant le soluté dans une cavité de taille définie date des travaux de Kirkwood [72] et Onsager concernant les effets de solvation sur les molécules polaires [73-75]. Dans ce dernier, le soluté, traité de manière quantique, est placé dans une cavité entourée de molécules de solvant considérées comme un continuum.

Le modèle implicite le plus simple est celui de Born (1912) qui considère une charge ponctuelle placée dans une cavité de solvant de forme sphérique (Figure 1). Onsager (1936) l'étend à un dipôle placé dans une cavité sphérique (Figure 1) [76]. Alors que le modèle de Born n'est approprié que pour les espèces chimiques possédant une charge formelle, celui d'Onsager est applicable aux nombreuses molécules.



Figure 1: Modèle de Born et d'Onsager.

I.6.1.Modèle SCRF

Dans un premier temps, nous allons décrire les différents termes énergétiques et le bilan énergétique du modèle de continuum tenant compte de différents types d'interactions.

La première étape implique la création d'une cavité dans le continuum de solvant (Figure 2).

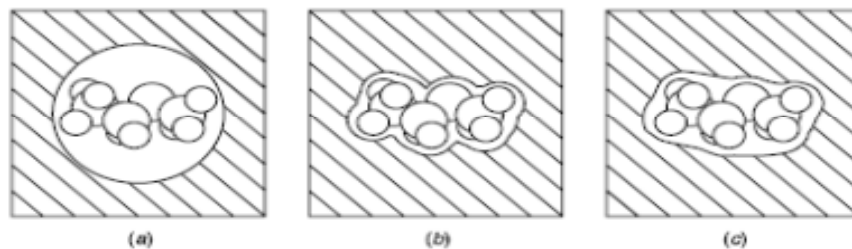


Figure 2: (a) Schématisation d'un soluté intégré dans un milieu diélectrique avec une cavité sphérique, (b) une cavité formée en unissant des sphères atomiques de rayon égal au rayon de van der Waals, et (c) une surface accessible au solvant.

En pratique, la cavité est construite à partir d'un ensemble de sphères centrées sur les noyaux et ayant un rayon de type van der Waals. La formation de cette cavité coûte une certaine quantité d'énergie (positive): ΔG_{cav} , l'énergie libre de cavitation. Cette quantité dépend de la nature du solvant ainsi que de la topologie de la cavité. En second temps, le soluté est placé dans la cavité et celui-ci interagit avec le continuum. On distingue trois types d'interactions soluté-continuum: électrostatiques ΔG_{elec} , répulsives et dispersives. Les deux dernières sont calculées grâce à des relations empiriques.

Le processus d'interaction SCRF (Self-Consistent Reaction Field) d'une molécule dans sa cavité est autocohérent résolu: la distribution de charge de ce soluté polarise la surface de la cavité du continuum. Des charges apparaissent donc à l'interface soluté-continuum. Ces dernières induisent un potentiel de réaction qui, à son tour, modifie la densité électronique du soluté. Ensuite, le continuum doit s'adapter et il y a une nouvelle modification de la distribution de charges à l'interface soluté-continuum . . . et ainsi de suite jusqu'à l'obtention d'une convergence électrostatique entre la distribution de charges propre au soluté et celle de la surface de la cavité. Ce terme énergétique, toujours négatif, est la contribution électrostatique (ΔG_{elec}).

Les termes de répulsion et de dispersion sont souvent associés. Le terme de dispersion/de répulsion (ΔG_{disp} et $\Delta G_{\text{rép}}$) implique l'interaction du soluté avec le solvant à l'interface de la cavité, et donne une contribution négative/positive à la variation d'énergie.

Finalement, l'énergie totale d'interactions s'exprime en un terme électrostatique et en trois termes non-électrostatiques:

$$\Delta G_{\text{solv}} = \Delta G_{\text{cav}} + \Delta G_{\text{elec}} + \Delta G_{\text{disp}} + \Delta G_{\text{rép}} \quad (112)$$

Les modèles de continuum utilisent l'équation de Poisson de l'électrostatique classique pour solutionner le problème:

$$-\nabla \epsilon_r(r) (\nabla V(r)) = 4\pi \rho_m(r) \quad (113)$$

$\epsilon_r(r)$ est une fonction diélectrique dans le milieu et le potentiel électrostatique total $V(r)$ est la somme du potentiel électrostatique $V_\rho(r)$ généré par la distribution de charges du soluté ρ et le potentiel de réaction $V_\sigma(r)$ créé par la polarisation du milieu diélectrique :

$$V(r) = V_\rho(r) + V_\sigma(r) \quad (114)$$

La constante diélectrique ($\epsilon_r(r) = \epsilon_s / \epsilon_0$) peut prendre deux valeurs:

$$\epsilon_r(r) = 1, \quad \text{si } r \in v_{\text{int}}$$

$$\epsilon_r(r) = \epsilon, \quad \text{si } r \in v_{\text{ext}}$$

Où v_{int} (v_{ext}) est le volume à l'intérieur (à l'extérieur) de la cavité. Pour les deux régions, l'équation (114) devient :

$$-\nabla^2 V(r) = 4\pi \rho_m(r), \quad r \in v_{\text{int}} \quad (115)$$

$$-\epsilon \nabla^2 V(r) = 0, \quad r \in v_{\text{ext}} \quad (116)$$

Les éqs (115) et (116) doivent être accompagnées de conditions frontières, à l'infini mais aussi et surtout à la surface de la cavité, $|v_{\text{int}} - v_{\text{ext}}| = 0$ afin de garantir la continuité du potentiel.

La distribution de charge surfacique $\sigma(r_s)$ peut être exprimée ainsi en termes de quantités aisément calculables avec des processus actuels :

$$\sigma(r_s) = \frac{(\epsilon - 1)}{4\pi\epsilon} E(r_s) \quad (117)$$

où $E(r) = \left(\frac{\partial V(r)}{\partial n} \right)_k$ est le champ électrique perpendiculaire à la cavité.

I.6.2. Modèle PCM (Polarized continuum model)

Le modèle PCM [77-79] permet de travailler avec des cavités de forme plus réaliste, avec une surface découpée en aires élémentaires constituée de petits polygones sphériques (appelées tesserae) assez petites pour considérer constant le $\sigma(s)$ de chacun de ces tesserae. Dans ce modèle, la molécule se trouve dans une cavité formée par des sphères emboîtées et centrées sur les atomes (Figure 3). Chaque sphère est calculée en fonction du rayon de van der Waals de chaque atome et la densité de charge est répartie sur la surface

de la cavité. Les triangles à l'intersection de deux ou plusieurs sphères sont modifiées avec un algorithme qui conserve les caractéristiques de la surface de la cavité et la distribution de charge $\sigma(r_k)$ [80].



Figure 3: découpage de la surface d'une cavité en un ensemble de tesserae.

I.6.2.1. Algorithme PCM

Dans cette méthode, la fonction d'onde électronique du système est déterminée à partir d'un hamiltonien électronique modifié par addition d'un terme électrostatique dû à la présence de charges surfaciques ($\sigma(r_k)$) à l'interface entre le soluté et le solvant. L'hamiltonien de solvation s'écrit alors :

$$H = H_0 + V_\sigma \quad (118)$$

$$\text{Avec } V_\sigma(r_k) = \int \frac{\sigma(r_k)}{|r - r_k|} dr_k$$

où H_0 est l'hamiltonien électronique dans le vide et V_σ est le potentiel électrostatique dû à la solvation (c'est une perturbation). L'hamiltonien dépend donc de ses fonctions propres, d'où une résolution par itération.

Le but du processus itératif est l'évaluation de $\sigma(r_k)$ de chaque tesserae, dans une surface ΔS_k et avec une charge q_k au point r_k suivant la relation:

$$q_k = \sigma(r_k) \Delta S_k \quad (119)$$

Ce processus itératif se fait selon les étapes suivantes :

Etape 1

- On part d'une valeur d'essai de $\sigma(r_k)$ correspondant à un potentiel dû à la distribution de charges du soluté uniquement $V_\sigma(r) = 0$

d'où:

$$V(r) = V_\rho(r) \quad (120)$$

On appelle σ_k^{00} les charges surfaciques correspondant à cette approximation. Le premier indice 0 correspond aux ponctuelles de soluté seul. Le second indice 0 correspond au départ, donc au fait que l'on suppose : $V_\sigma(r) = 0$

On a alors :

$$\sigma_k^{00} = - \left[\frac{\varepsilon - 1}{4\pi} \right] \left(\frac{\partial V(r)}{\partial n} \right)_k \quad (121)$$

- On obtient alors:

$$q_k^{00} = \sigma_k^{00}(s) \Delta S_k \quad (122)$$

Ces charges produisent au centre des éléments de surface une contribution supplémentaire au potentiel électrostatique et au champ électrique d'où :

$$V^{00}(r) = V_\rho^{00}(r) + V_\sigma^{00}(r) \quad (123)$$

On calcul alors une nouvelle distribution de charge surfacique σ_k^{01}

$$\sigma_k^{01} = - \left[\frac{\varepsilon - 1}{4\pi} \right] \left(\frac{\partial V(r_s)}{\partial n} \right)_k \quad (124)$$

alors:

$$q_k^{01} = \sigma_k^{01}(s) \Delta S_k \quad (125)$$

L'itération est effectuée jusqu'à atteindre la convergence pour laquelle $V_\sigma^{0f}(r)$ est obtenu à partir des q_k^{0f}

On ajoute alors le potentiel $V_\sigma(r)$ à l'hamiltonien du soluté H_0 : $H = H_0 + V_\sigma$. On résout alors les équations HF ou Kohn-Sham (dans le cas de la DFT) avec cet hamiltonien.

Etape 2

On obtient alors une nouvelle distribution de charge pour le soluté à partir de laquelle on déduit un nouveau jeu de départ de charges surfaciques q_k^{10} et on itère jusqu'à obtenir q_k^{1f} et donc $V_\sigma^{1f}(r)$. On répète la même procédure jusqu'à atteindre la convergence globale et donc l'obtention de ψ^f .

On peut alors définir une énergie libre électrostatique G_{elec} comme :

$$H\psi = [H^0 + V^R]\psi = E\psi \quad (126)$$

En résolvant cette équation on obtient:

$$\begin{aligned}
 G_{el} &= E - \frac{1}{2} \langle \Psi^f | V^R | \Psi^f \rangle = \langle \Psi^f | H^0 | \Psi^f \rangle + \langle \Psi^f | V^R | \Psi^f \rangle - \frac{1}{2} \langle \Psi^f | V^R | \Psi^f \rangle \\
 &= \langle \Psi^f | H^0 | \Psi^f \rangle + \frac{1}{2} \langle \Psi^f | V^R | \Psi^f \rangle
 \end{aligned}
 \quad (127)$$

L'énergie libre de solvation s'écrit alors:

$$\Delta G_{el} = G_{el} - \langle \Psi^0 | H^0 | \Psi^0 \rangle \quad (128)$$

Soit:

$$\Delta G_{el} = \langle \Psi^f | H^0 | \Psi^f \rangle + \frac{1}{2} \langle \Psi^f | V^f | \Psi^f \rangle - \langle \Psi^0 | H^0 | \Psi^0 \rangle \quad (129)$$

Avec:

$$\langle \Psi^f | V^R | \Psi^f \rangle = \int V(r) \rho(r) dr \quad (130)$$

I.6.2.2. Les termes non-électrostatiques

Les termes non-électrostatiques sont de trois types: cavitation, dispersion et répulsion.

a- Le terme de cavitation

Conceptuellement, le transfert d'une molécule d'une phase gazeuse à une phase liquide se réalise en deux étapes. La première étape est la formation de la cavité dans la solution et la seconde étape est l'insertion de la molécule de soluté à l'intérieur de la cavité. Ces deux étapes résultent en un excès d'énergie libre. Le terme de cavitation correspond à la première étape mais d'équivalence expérimentale. Il est donc difficile de comparer la valeur des différents modèles qui permet de calculer ΔG_{cav} . Selon Pierotti [81], le travail pour évaluer l'énergie libre de cavitation est résumé dans la formule suivante:

$$G_{cav} = \sum_i \frac{a_i}{4\pi R_i^2} [K_0 + K_1(R_i + R_s) + K_2(R_i + R_s)^2] \quad (131)$$

Où a_i est la surface du Tessera i , R_i est le rayon de la sphère associée au Tessera i , et R_s est le rayon proposé de la molécule du solvant. K_0 est la tension de surface et K_1 , et K_2 représentent des paramètres disponibles dans la littérature [82].

b- Le terme de dispersion et de répulsion

Commençons par le cas de l'interaction la plus simple possible, l'interaction entre deux atomes A et B. Ces deux atomes sont soumis à deux forces distinctes. La première, s'exerçant à longue distance, est une force attractive dite de Van der Waals (ou encore force de dispersion). En revanche, à courte distance, ce sont les forces répulsives. Lennard-Jones [83] proposa une expression mathématique simple pour décrire ce comportement,

donnant le potentiel électronique du système en fonction de la distance séparant les deux atomes:

$$V(r) = 4E_0 \left[\left(\frac{r_0}{r} \right)^{12} - \left(\frac{r_0}{r} \right)^6 \right] \quad (132)$$

Avec r la distance entre les deux atomes A et B, dans ce cas le système peut être entièrement décrit par cette seule coordonnée de réaction. E_0 représente l'énergie de liaison de la molécule AB, elle traduit également la valeur minimale de l'énergie potentielle électronique $V(r)$. Enfin, r_0 est la distance minimale de liaison (voir figure 4).

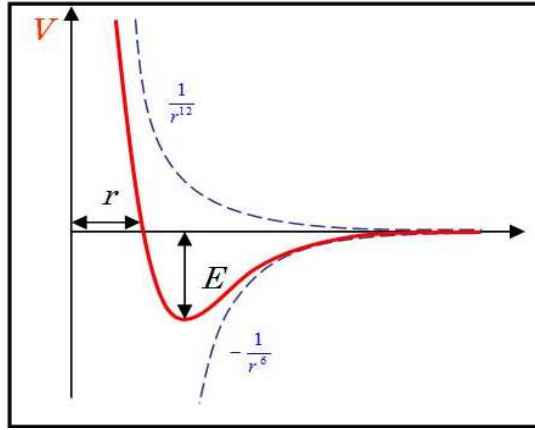


Figure 4: Potentiel de Lennard-Jones : interaction entre deux atomes.

Comme le montre la figure 4, le potentiel répulsif dans la formule de Lennard-Jones est en

$$\frac{1}{r^{12}}, \text{ et le potentiel correspondant aux forces attractives en } -\frac{1}{r^6}.$$

Pour évaluer l'énergie libre de la dispersion et de la répulsion dans PCM Floris et al. [83] ont donné les relations suivantes:

$$G_{dis} = \rho \sum_N \sum_M \sum_i \left(-\frac{C_{MN}}{|r_M - r_i|^6} \cdot \frac{R_i^2 + |r_M - r_i|^2 - |r_M - r_i|^2}{2R_i} a_i \right) \quad (133)$$

$$G_{rep} = \rho \sum_N \sum_M \sum_i \left[\left(\frac{1}{\alpha_{MN}|r_M - r_i|} + \frac{2}{\alpha_{MN}^2|r_M - r_i|^2} + \frac{2}{\alpha_{MN}^3|r_M - r_i|^3} \right) \cdot \beta_{MN} \exp(-\alpha_{MN}|r_M - r_i|) \cdot \frac{R_i^2 + |r_M - r_i|^2 - |r_M - r_i|^2}{2R_i} a_i \right] \quad (134)$$

où N représente les atomes de solvant, M représente les atomes de soluté, i c'est les Tesserases ρ est la densité numérique du solvant; C_{MN} est le coefficient de dispersion des atomes de soluté M et des atomes de solvant N, α_{MN} et β_{MN} sont les deux paramètres dans le potentiel de répulsion exponentiel entre l'atome M de soluté

et l'atome N de solvant; r_m et r_i sont les coordonnées de l'atome M du soluté et de Tessera i; R_i et r_i sont, respectivement, le rayon et la coordonnée de la sphère associée au Tessera i; et a_i est la surface de Tessera i.

I.7. Méthodes utilisées pour l'analyse des activités biologiques

I.7.1. Potentiel électrostatique moléculaire

Le potentiel électrostatique en un point r , $V(\vec{r})$, est défini comme le travail effectué pour amener une charge positive unitaire (+e) de l'infini au point r . L'énergie d'interaction électrostatique entre une charge ponctuelle q située à une distance r et la molécule est égale à $qV(\vec{r})$. Le potentiel électrostatique reflète les contributions à la fois des noyaux et des électrons, contrairement à la densité électronique, qui ne reflète que la distribution électronique. Le potentiel électrostatique dû aux noyaux est:

$$V_{\text{nucl}}(\vec{r}) = \sum_A \frac{Z_A}{|\vec{R}_A - \vec{r}|} \quad (148)$$

Le potentiel dû aux électrons est obtenu à partir de l'intégrale appropriée de la densité électronique:

$$V_{\text{elec}}(\vec{r}) = - \int \frac{p(\vec{r}') d\vec{r}'}{|\vec{r}' - \vec{r}|} \quad (150)$$

Le potentiel électrostatique total équivaut à la somme des contributions nucléaires et électroniques [87]:

$$V(\vec{r}) = \sum_A \frac{Z_A}{|\vec{R}_A - \vec{r}|} - \int \frac{p(\vec{r}') d\vec{r}'}{|\vec{r}' - \vec{r}|} \quad (151)$$

Le potentiel électrostatique s'est révélé particulièrement utile pour rationaliser les interactions entre les molécules. En effet, les forces électrostatiques sont principalement responsables des interactions à long terme entre les molécules. Le potentiel électrostatique varie dans l'espace et il peut donc être calculé et visualisé de la même manière que la densité électronique. Les contours de potentiel électrostatique peuvent être utilisés pour déterminer la région où une attaque électrophile pourrait se produire. Les électrophiles sont souvent attirés vers des régions où le potentiel électrostatique est le plus négatif. Par exemple, la position déterminée expérimentalement de l'attaque électrophile à l'acide nucléique cytosine est à N14 (Figure 10) [88]. Cet atome est à côté d'un minimum du potentiel électrostatique comme le montre la figure 10.

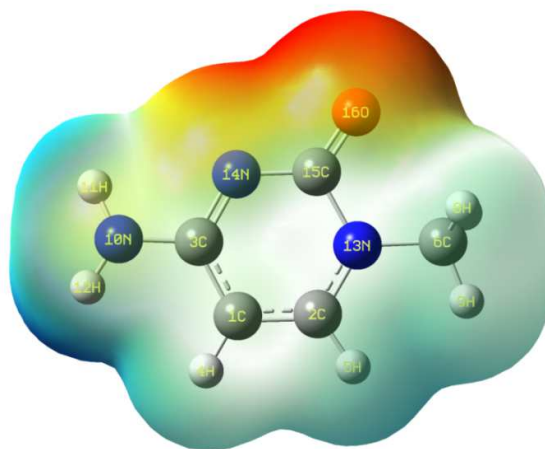


Figure 10: Potentiel électrostatique calculé pour la molécule cytozine.

Les interactions non-covalentes entre les molécules se produisent souvent à des séparations où les rayons de van der Waals des atomes sont adjacents et ainsi il est souvent commode d'examiner le potentiel électrostatique dans cette région. Pour cette raison, le potentiel électrostatique est souvent calculé à la surface moléculaire où à la surface d'iso-densité équivalente. De telles représentations schématisées peuvent être utilisées pour évaluer qualitativement le degré de similarité électrostatique entre deux molécules.

Bien que le potentiel électrostatique s'est avéré être une technique efficace pour l'analyse et la prédiction du comportement réactif moléculaire, il est important de reconnaître certaines limitations intrinsèques de son utilisation.

Le potentiel électrostatique $V(r)$, telle qu'il est défini par l'équation (3), est une propriété d'une molécule M dans un état particulier; il ne reflète que la répartition de la charge de cette molécule M dans cet état. $V(r)$ ne prend pas en compte les changements qui se produisent dans M quand il commence à interagir avec certaines espèces voisines (par exemple, le transfert de polarisation et de charge). En raison de ces limitations, le potentiel électrostatique sert comme un guide pour les premiers stades d'une réaction, dans laquelle les espèces interagissantes ne sont pas encore très proches les unes des autres.

I.7.2. Docking moléculaire

Le docking moléculaire [89] (ou amarrage) consiste à trouver la meilleure position pour le ligand (petite molécule) dans le site de liaison d'un récepteur (protéine) de façon à optimiser et d'évaluer les interactions ligand-récepteur. Le Docking permet aussi de:

- Prédire la structure intermoléculaire entre deux molécules en une structure tridimensionnelle 3D

- Prédire les types de liaison et de calculer l'énergie de liaison ligand-récepteur;
- Prédiction de la stabilité du complexe formé entre le ligand et le récepteur;
- Aider à décider sur quel ligand candidat interagira le mieux avec le récepteur (protéine cible).

Le docking comprend deux parties séparées.

-La première partie consiste à des algorithmes capables de générer un grand nombre de structures possibles pour déterminer les différents mode de liaison. Parmi ces algorithmes, on peut citer : l'algorithme génétique, la méthode de Monte Carlo...

-La deuxième partie est consacrée à la fonction de *scoring*, qui sont des méthodes mathématiques utilisées pour estimer la puissance d'interaction et l'affinité de liaison entre deux molécules après l'étape du docking. Le meilleur résultat (score) pour le docking correspond au complexe ligand-protéine ayant avec la plus faible énergie libre ΔG .

Dans notre travail, nous avons utilisé la technique du docking décrite dans le programme Autodock.

I.7.2.1. Programme AutoDock 4.2

AutoDock [90,91] est un ensemble de procédures dont le but est de prédire l'interaction entre un ligand et un protéine cible. Ce programme est recommandé pour effectuer le docking des petites molécules. Afin de pouvoir réaliser le criblage virtuel avec AutoDock, un ensemble d'outils nécessaires doivent être mis en place.

- Auto Dock
- Auto Grid
- Auto Dock Tools
- Les fichiers téléchargeables depuis le site de la base de la donnée des protéines www.pdb.com.

I.7.2.2. Procédure du Docking avec AutoDock

La procédure de docking avec AutoDock se décompose en deux étapes principales :

- a) Génération de la grille d'interactions du récepteur avec **AutoGrid**
- b) Docking du ligand dans le récepteur avec **AutoDock**

Nous avons utilisé l'interface graphique AutoDockTools (ADT) pour faciliter la préparation des fichiers de données.

Pour effectuer le docking et visualiser les résultats, nous avons suivi les étapes suivantes :

1. Préparation des fichiers (ligand, récepteur) en utilisant Auto Dock Tools.
2. calcul des grilles pour chaque type d'atomes C, N, O et H avec Auto Grid [92].
3. docking de ligand avec Auto Dock.
4. Analyse des résultats avec Auto Dock Tools et Discovery Studio

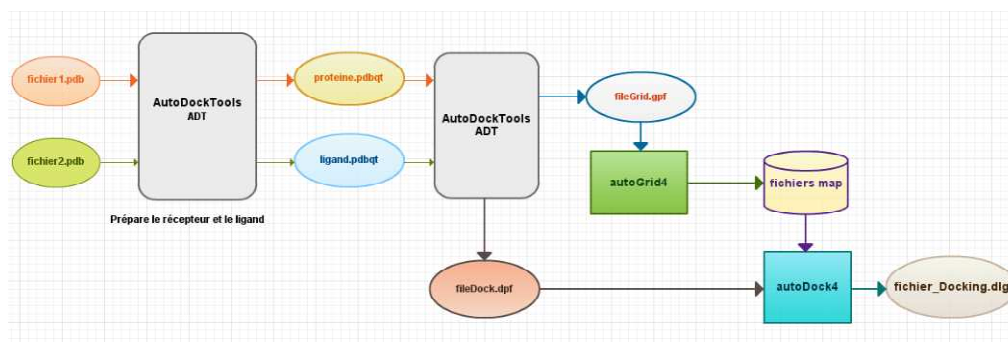


Figure 3: Procédure du docking.

Les principales étapes du protocole du docking sont résumées dans l'organigramme suivant :

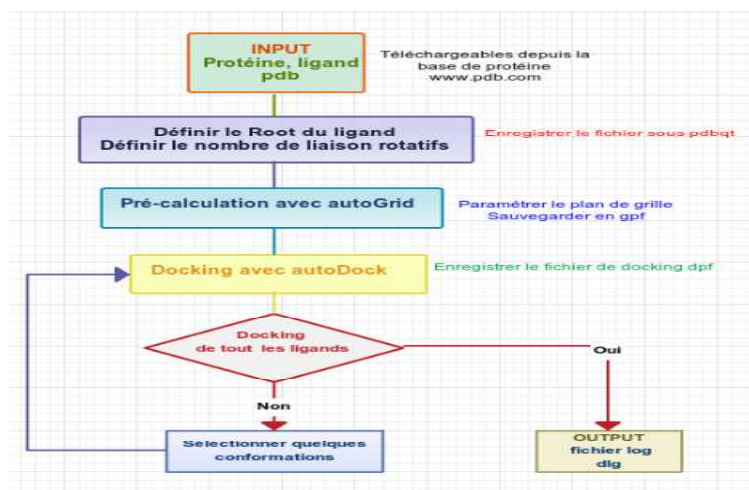


Figure 3 : Organigramme des étapes de docking

Pour calculer l'énergie libre du complexe ligand-récepteur, AUTODOCK utilise les termes d'un champ de force traditionnel auxquels sont ajoutés deux termes liés à l'entropie.

L'énergie libre d'interaction ligand-récepteur est donnée par les équations suivantes [93]:

$$\Delta G = \Delta G_{vdw} + \Delta G_{hbond} + \Delta G_{elec} + \Delta G_{tor} + \Delta G_{dsol} \quad (152)$$

$$\Delta G = C_{vdw} \sum_{i,j} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) + C_{hbond} \sum_{i,j} E(t) \left(\frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} + E_{hbond} \right) + C_{elec} \sum_{i,j} \frac{Q_i Q_j}{\epsilon(r_{ij}) r_{ij}} + C_{tor} N_{tor} + C_{dsol} \sum_{i,j} S_i V_j e^{(r_{ij}^2 / 2\sigma^2)} \quad (153)$$

Les trois premiers termes sont des termes classiques de mécanique moléculaire ; il s'agit respectivement des énergies : dispersion/répulsion des atomes, liaisons hydrogène et interactions électrostatiques. ΔG_{tor} est un terme qui traduit l'augmentation d'énergie du système due à la restriction des rotateurs libres du ligand et à la restriction des rotations et translations du ligand lors de la complexation au récepteur. Cette perte de degrés de liberté est une perte d'entropie [94]. ΔG_{dsol} est un autre terme lié à l'entropie qui décrit les variations d'énergie du système lors de la désolvatation du ligand au moment de la complexation au récepteur. C'est une modélisation partielle de ce que l'on appelle l'effet hydrophobe dû aux variations de l'entropie du solvant aux interfaces solvant-soluté [95].

Le modèle empirique utilisé dans AutoDock est une régression linéaire multiple des différents termes de l'équation d'énergie libre. Chaque terme est ainsi pondéré par un coefficient dérivé d'un jeu étendu de complexes protéine-inhibiteur pour les quels la constante d'inhibition K_i est connue. La relation entre la constante d'inhibition et l'énergie libre de liaison est donnée par les formules suivantes :

A l'équilibre: $E + L \leftrightarrow EL$

Formation: $E + L \rightarrow EL$ $k(\text{formation})$, K_b

Dissociation: $EL \rightarrow E + L$ $K(\text{dissociation})$, K_d

Tel que E = Enzyme (récepteur) et L = Ligand

$$k(\text{formation}) = 1 / K(\text{dissociation})$$

donc :

$$\ln k(\text{formation}) = -\ln K(\text{dissociation})$$

$$\ln K_b = -\ln K_d$$

k_i = Constante de dissociation du complexe enzyme-inhibiteur = k_d

$$K_i = [E][L]/[EL]$$

$$\text{donc: } \ln K_b = -\ln K_i$$

$$\Delta G(\text{formation}) = -RT \ln K_b$$

$$\Delta G(\text{inhibiteur}) = -RT \ln K_i$$

La formation et l'inhibition se produisent dans des directions opposées, de sorte que nous perdons le signe moins:

$$\Delta G_{\text{bending}} = RT \ln K_i$$

$$\Delta G/RT = \ln K_i$$

$$K_i = \text{Exp}(\Delta G/RT)$$

ou R est la constante des gaz parfaits ($1,987 \text{ cal.K.mol}^{-1}$) et T la température absolue.

Références

- [1] E. Schrödinger, *Ann. Phys. Leipzig.*, 76 (1926) 361.
- [2] M. Born and J. R. Oppenheimer, *Ann. Phys.*, 84 (1927) 457.
- [3] V. Minkine, B. Simkine and R. Minaev, *Théorie de la structure moléculaire*, Edition Mir, Moscou, 1982.
- [4] V. Fock, *Z. Physik.*, 61 (1930)126.
- [5] J. C. Slater, *Phys. Rev.*, 34 (1929) 1293; 38 (1931) 38.
- [6] C. C. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, 23 (1951) 69.
- [7] I. Shavitt, « *Methods of Electronic Structure Theory* », H. F. Shaefer, Ed., Plenum Press, New York, 1977, 189.
- [8] A. Jugl, « *Chimie Quantique Structurale et Eléments de Spectroscopie Théorique* », (1978).
- [9] C. Moller and M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, 46 (1934) 618.
- [10] J. L. Rivail, *Eléments de chimie quantique*, InterEditions/CNRS Editions, Paris, 1994.
- [11] (a) R. G. Parr and W. Yang «*Density Functional Theory*», Oxford University Press, (1989);
(b) L. J. Bartolotti and K. Flurchick, *Rev. Comput. Chem.*, 7 (1996) 187;
(c) St-Amant, *Rev. Comput. Chem.*, 7 (1996) 217;
(d) T. Ziegler, *Chem. Rev.*, 91 (1991) 651;
(e) E. J. Baerends and O. V. Gritsenko, *J. Phys. Chem.*, 101 (1997) 5383.
- [12] P. Hohenberg and W. Kohn, *Phys. Rev.*, 136 (1964) B846.
- [13] W. Khon and L. J. Sham, *Phys. Rev.*, 140 (1965) A1133.
- [14] S. J. Vosko, L. Wilk and M. Nusair, *Can. J. Phys.*, 58 (1980) 1200.
- [15] F. Jensen « *Introduction to Computational Chemistry* », John Wiley & Sons, 1999.
- [16] J. C. Slater, *Phys. Rev.*, 81 (1951) 385.
- [17] A. D. Becke, *Phys. Rev. B*, 38 (1988) 3098.
- [18] C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 37 (1988) 785.
- [19] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98 (1993) 5648.
- [20] S. Dapprich, I. Komaromi, K. S. Byun, K. Morokuma and M. J. Frisch, "A New ONIOM Implementation for the Calculation of Energies, Gradients and Higher Derivatives Using Mechanical and Electronic Embedding I," *Theo. Chem. Act.*, in prep.(1998).

- [21] I. Komaromi, S. Dapprich, K. S. Byun, K. Morokuma and M. J. Frisch, "A New ONIOM Implementation for the Calculation of Energies, Gradients and Higher Derivatives Using Mechanical and Electronic Embedding II", *Theo. Chem. Act.*, in prep, (1998).
- [22] S. Humbel, S. Sieber and K. Morokuma, *J. Chem. Phys.*, 105 (1996) 1959.
- [23] F. Maseras and K. Morokuma, *J. Comp. Chem.*, 16 (1995) 1170.
- [24] T. Matsubara, S. Sieber and K. Morokuma, "A Test of the New "Integrated MO + MM" (IMOMM) Method for the Conformational Energy of Ethane and n-Butane" , *Journal of Quantum Chemistry*, 60 (1996) 1101.
- [25] M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber and K. Morokuma, *J. Phys. Chem.*, 100 (1996) 19357.
- [26] Y. Zhao and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A.*, 108 (2004) 6908.
- [27] C. Adamo and V. Barone, *J. Chem. Phys.*, 108 (1998) 664.
- [28] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 104 (1996) 1040.
- [29] J. C. Slater, *J. Chem. Phys.*, 36 (1930) 57.
- [30] S. F. Boys, *Proc. Roy. Soc.*, A200 (1950) 542.
- [31] E. Clementi, Ed., «Modern Techniques in Computational Chemistry», MOTECCTM 89, (ESCOM, Leiden), 1989.
- [32] S. Huzinaga, *J. Chem. Phys.*, 42 (1965) 1293.
- [33] T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.*, 55 (1971) 716.
- [34] M. Yoshimine, B. H. Lengsfeld, P. S. Bagus, McLean, and B. Liu, Alchemy II(IBM, Inc), from MOTECC-90, (1990).
- [35] S. M. Mekelleche, Thèse de doctorat d'état, Université de Tlemcen,(2000).
- [36] D. Jacquemin, J. Preat, V. Wathelet, M. Fontaine, et E. A. Perpète, *J. Am. Chem. Soc.*, 128 (2006) 2072.
- [37] D. Jacquemin et E. A. Perpète, *Chem. Phys. Lett*, 420 (2006) 529.
- [38] D. Jacquemin, A. D. Laurent, E. A. Perpète, et J. M. André, *Int. J. Quantum Chem*, 90 (2009) 24.
- [38] D. Jacquemin, E. A. Perpète, I. Ciofini, et C. Adamo, *Acc. Chem. Res*, 42 (2009) 326.
- [39] A. D. Laurent, J.-M. André, E. A. Perpète, et D. Jacquemin, *Chem. Phys. Lett*, 436 (2007) 84.
- [40] P. Loos, J. Preat, A. Laurent, C. Michaux, D. Jacquemin, E. Perpète, et X. Assfeld, *J. Chem. Theory Comput*, 4 (2008) 637.

- [41] J. Preat, Ph.D. thesis, Laboratoire de Chimie Théorique Appliquée, faculté Universitaire Notre Dame de la Paix, Académie de Louvain, (2008).
- [42] A. D. Laurent, J.-M. André, E. A. Perpète, et D. Jacquemin, *J. Photochem. Photobiol. A : Chem*, 192 (2007) 211.
- [43] A. D. Laurent, D. Jacquemin, X. Assfeld, et E. A. Perpète, *Moléculaire Simulation* 36 (2009) 74.
- [44] A. Perrier, F. Maurel, et J. Aubard, *J. Phys. Chem, A* 111 (2007) 167.
- [45] E. A. Perpète et D. Jacquemin, *J. Photochem. Photobiol. A : Chem*, 187 (2007) 40.
- [46] E. A. Perpète, F. Maurel, et D. Jacquemin, *J. Phys. Chem, A* 111 (2007) 5528.
- [47] D. Jacquemin et E. A. Perpète, *Chem. Phys. Lett*, 429 (2006) 147.
- [48] B. Mennucci, M. Caricato, F. Ingrosso, C. Cappelli, R. Cammi, J. Tomasi, G. Scalmani, et M. Frisch, *J. Phys. Chem, B* 11 (2008) 414.
- [49] B. Mennucci, C. Cappelli, C. A. Guido, R. Cammi, et J. Tomasi, *J. Phys. Chem, A* (2009) 1133009.
- [50] V. Russo, C. Curutchet, et B. Mennucci, *J. Phys. Chem, B* 111 (2007) 853.
- [51] G. Scalmani, M. J. Frisch, B. Mennucci, J. Tomasi, R. Cammi, et V. Barone, *J. Chem. Phys*, 124 (2006) 094107.
- [52] M. A. L. Marques, X. Lopez, D. Varsano, A. Castro, et A. Rubio, *Phys. Rev. Lett.* 90 (2003) 258101.
- [53] X. Lopez, M. Marques, A. Castro, et A. Rubio, *J. Am. Chem. Soc*, 127 (2005) 12329.
- [54] M. Wanko, M. Hoffmann, T. Frauenheim, et M. Elstner, *J. Phys. Chem, B* 11 (2008) 11462.
- [55] J. Y. Hasegawa, T. Ise, K. J. Fujimoto, A. Kikuchi, E. Fukumura, A. Miyawaki, et Y. Shiro, *J. Phys. Chem. B* (2010), in press.
- [56] E. R. Davidson, *J. Chem. Phys*, 17 (1975) 87.
- [57] A. L. Fetter et J. D. Walecka, *Quantum Theory of Many-Particle Systems* (McGraw-Hill, New York, 1971).
- [58] P. Ring et P. Schuck, *The nuclear many-body problem*. (Springer-Verlag, Heidelberg, Germany, 1980).
- [59] A. D. McLachlan et M. A. Ball, *Rev. Mod. Phys*, 36 (1964) 844.
- [60] E. Runge et E. K. U. Gross, *Phys. Rev. Lett*, 52 (1984) 997.
- R. van Leeuwen, *Int. J. Mod. Phys. B* 15 (2001) 1969.

- [61] J. Preat, A. D. Laurent, C. Michaux, E. A. Perpète, et D. Jacquemin, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 90 (2009) 24.
- [62] V. Barone, R. Improta, et N. Rega, 41 (2008) 605.
- [63] J. Bloino, M. Biczysko, O. Crescenzi, et V. Barone, *J. Chem. Phys.*, 128 (2008) 244105.
- [67] V. Barone, J. Bloino, M. Biczysko, et F. Santoro, *J. Chem. Theory Comput.*, 5 (2009) 540.V.
- [68] Barone, M. Casarin, D. Forrer, M. Pavone, M. Sambi, et A. Vittadini, *J. Comput. Chem.*, 30 (2009) 934.
- [69] M. Dierksen et S. Grimme, *J. Chem. Phys.*, 120 (2004) 3544.
- [70] A. Bouferguène, M. Fares, and p. E. Hoggan, *Int. J. Quant. Chem.*, 57 (1996) 810.
- [71] E. Van Lenthe, R. Van Leeuwen, E. J. Baerends, and J. G. Snijders, «in New challenges in Computational Quantum Chemistry», *Ed Bagus, Groningen*, 93,(1994).
- [72] C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *Chem. Rev.*, 99 (1999) 2161.
- [73] J. G. Kirkwood, *J. Chem. Phys.*, 2 (1934) 351.
- [74] K. Baldrige and A. Klamt, *J. Chem. Phys.*, 106 (1997) 6622.
- [75] L. Onsager, *J. Am. Chem. Soc.*, 58 (1936) 1486.
- [76] M. Cossi, *J. Comp. Chem.*, 19 (1998) 833.
- [77] S. Miertuš, E. Scrocco, and J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, 55 (1981) 117.
- [78] J. Tomasi and M. Persico, *Chem. Rev.*, 94 (1994) 2027.
- [79] R. Cammi and J. Tomasi, *J. Comp. Chem.*, 16 (1995) 1449.
- [80] S. Miertus, E. Scrocco and J. Tomasi, *Chemical Physics*, 55 (1981) 117.
- [81] C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *Chem. Rev.* 99 (1999) 2161.
- [82] F. London, *Z. Phys.*, 60 (1930) 245.
- [83] C. Amovilli and B. Mennucci, *J. Phys. Chem.*, 101 (1997) 1051.
- [84] A. V. Marenich, C. J. Cramer and D. G. Truhlar, Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions, *J. Phys. Chem. B.*, 113 (2009) 6378.
- [85] A. D. Laurant, Thèse de doctorat, Université de Henri Poincaré, (2010), Nancy.
- [86] (a) H. H. Uhlig, The solubilities of gases and surface tension., *J. Phys. Chem.*, 41 (1937) 1215;
(b) I. Tunon, E. Silla and J. L. Pascual-Ahuir, Continuum Uniform Approach Calculations of the Solubility of Hydrocarbons in Water, *Chem. Phys. Lett.*, 203 (1993) 289.

- [87] P. Politzer and J. S. Murray. Molecular Electrostatic Potentials and Chemical Reactivity. In KB. Lipkowitz and DB. Boyd (Editors). *Reviews in Computational Chemistry, New York, VCH Publishers*, 2(1991) 273-312.
- [88] A. Savin, A.D. Becke, J. Flad, R. Nesper, H. Preuss, and H.G. von Schnering, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 30 (1991) 409.
- [89] S. John McMurray and Lydia Kavraki, AutoDock based incremental docking protocol to improve docking of large ligands, *Ankur Dhanik*, (2012).
- [90] G.M. Morris, D.S. Goodsell, R. Huey, and A.J. Olson, Distributed automated docking of flexible ligands to proteins: parallel applications of AutoDock 2.4. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 10 (1996) 293-304.
- [91] Morris, G.M., D.S. Goodsell, R.S. Halliday, R. Huey, W.E. Hart, R.K. Belew, and A.J. Olson, Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of Computational Chemistry*, 19 (1998) 1639-1662.
- [92] P.J. Goodford, A computational procedure for determining energetically favourable binding sites on biologically important macromolecules. *Journal of Medicinal Chemistry*, 28 (1985) 849-57.
- [93] L. Wesson, and D. Eisenberg, Atomic solvation parameters applied to molecular dynamics of proteins in solution, *Protein science: a publication of the Protein Society*, 1 (1992) 227-35.
- [94] H.J. Bohm, The development of a simple empirical scoring function to estimate the binding constant for a protein-ligand complex of known three-dimensional structure. *Journal of computer-aided molecular design*, 8 (1994) 243-56.
- [95] P.F.W. Stouten, C. Froemmel, H. Nakamura, and C. Sander, An effective solvation term based on atomic occupancies for use in protein simulations. *Molecular Simulation*, 10 (1993) 97-120.

Chapitre II

Fondements Théoriques de la Spectroscopie Moléculaire

Introduction

Jusqu'au début du XX^{ème} siècle, l'identification des molécules organiques constituait un lourd travail. Les grosses molécules étaient d'abord fragmentées au moyen de réactions chimiques. Les propriétés des fragments analysées permettaient d'identifier les fragments puis de reconstituer la grosse molécule en « recollant » les fragments. Aujourd'hui, les tests caractéristiques ont pratiquement disparu et on préfère utiliser des méthodes spectroscopiques (interaction matière-rayonnement) pour obtenir très rapidement la structure d'une molécule organique.

La spectroscopie optique est basée sur la relation de fréquence de Bohr-Einstein donnée par l'équation suivante:

$$\Delta E = E_k - E_l = h\nu \quad (1)$$

Cette relation relie les états d'énergies atomiques ou moléculaires E_i avec la fréquence ν du rayonnement électromagnétique. h est le constant de Planck ($6,626 \times 10^{-34}$ Js). En spectroscopie, il est approprié d'utiliser le nombre d'onde $\bar{\nu}$ au lieu de la fréquence ν . L'équation (1) prend alors la forme:

$$\Delta E = E_k - E_l = hc\bar{\nu} \quad \text{Où} \quad \nu = c/\lambda = c\bar{\nu} \quad (2)$$

Le rayonnement absorbé ou émis de fréquence ν ou nombre d'onde $\bar{\nu}$ peut ainsi être affecté à des différences énergétiques spécifiques (niveau d'énergie):

$$\bar{\nu}_{l \rightarrow k} = \Delta E/hc = (E_k - E_l)/hc \quad (3)$$

Pour la spectroscopie d'absorption dans la région ultraviolette (UV) et visible (VIS), cette plage peut être caractérisée par les informations données dans la figure 1.

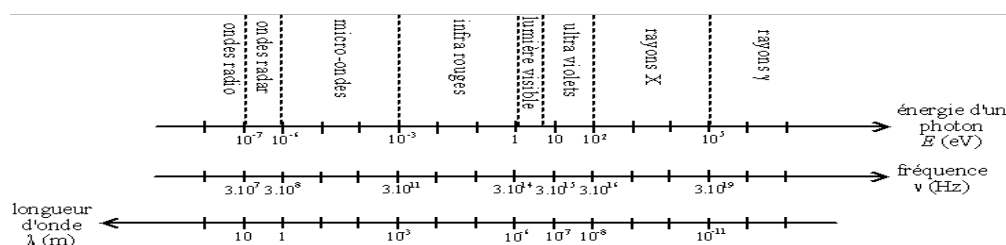


Figure 1: Domaines particuliers du rayonnement électromagnétique.

Bien qu'il y ait une continuité totale dans les valeurs possibles de longueur d'onde (ou de fréquence), on distingue (arbitrairement) sur cette base des domaines particuliers du rayonnement électromagnétique, comme indiqué sur la figure 1. A chacun des domaines particuliers du rayonnement électromagnétique, ou presque, correspond un type de spectroscopie qui repose sur une interaction particulière de la matière avec ce rayonnement. Ainsi pour le domaine:

- Des γ et des RX, le rayonnement est extrêmement énergétique et il va pouvoir affecter les électrons des orbitales atomiques de cœur. Ces Interactions sont utilisées notamment dans la spectroscopie γ et dans la fluorescence X.
- Des UV et du visible, le rayonnement est énergétique et il va pouvoir affecter les électrons des orbitales atomiques périphériques et/ou des orbitales moléculaires. Ces interactions sont utilisées notamment dans la spectroscopie d'émission atomique (SEA), la spectroscopie d'absorption atomique (SAA) et la spectroscopie moléculaire (UV-vis).
- De l'infrarouge (IR), le rayonnement est faiblement énergétique et ne peut affecter principalement que les modes de vibration des molécules. Ces interactions sont utilisées notamment dans la spectroscopie IR et la spectroscopie Raman.
- Des micro-ondes, finalement, le rayonnement est très faiblement énergétique et ne peut affecter que les modes de rotation des molécules. Ces interactions sont utilisées notamment dans la spectroscopie micro-onde et la spectroscopie RMN.

Dans le cadre de cette thèse, nous écarterons le premier domaine pour ne nous attarder que sur les spectroscopies UV-Vis, IR et RMN.

II.1. Spectroscopie UV-Vis

La spectrométrie d'absorption moléculaire dans les domaines ultraviolet et visible constitue une technique de choix pour l'analyse qualitative et surtout quantitative d'espèces inorganiques et organiques. Les domaines de longueurs d'ondes considérés, sont compris entre 200 et 400 nm pour la radiation ultraviolette (UV), et entre 400 et 800 nm pour la radiation visible (Vis).

L'absorption de rayonnement par la molécule a comme conséquence l'excitation des électrons de valence, qui passent d'un état de plus basse énergie vers un état électronique plus

haut, par absorption du rayonnement. La plupart des composés organiques insaturé sont susceptibles d'absorber dans l'UV, leurs électrons de valence pouvant être excités vers des niveaux d'énergie plus élevés.

II.1.1. Loi de Bouguer-Lambert-Béer et son application pratique

La loi de Bouguer-LambertBeer constitue la base mathématique-physique des mesures d'absorption de lumière (figure 2) sur les gaz et les solutions dans les régions UV-VIS et IR [1]:

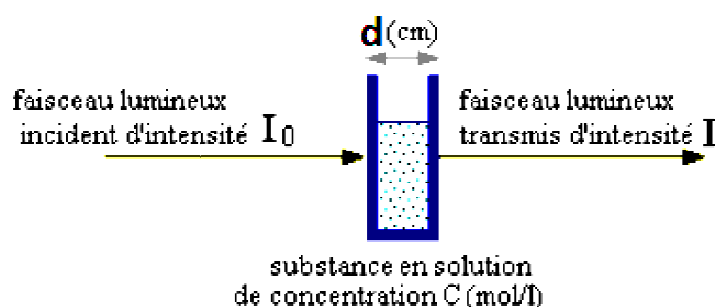


Figure 2: Absorption d'un rayon lumineux par une solution.

$$\log\left(\frac{I_0}{I}\right) = \log\left(\frac{100}{T(\%)}\right) \equiv A = \varepsilon \cdot c \cdot d \quad (4)$$

Où

$A = \lg\left(\frac{I_0}{I}\right)$, est l'absorbance;

$T = \frac{I}{I_0} \cdot 100$ en %, est le transmittance;

ε : est le coefficient d'extinction molaire.

I_0 est l'intensité de la lumière monochromatique entrant dans l'échantillon et I est l'intensité de cette lumière sortant de l'échantillon ; c 'est la concentration de la substance absorbant la lumière et d est la longueur de trajet de l'échantillon en cm. L'équation (4) donne alors :

$$\varepsilon = \frac{A}{c \cdot d} \quad (5)$$

Avec la dimension pour ε_0 de: $\text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ pour " c " en $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$

Le coefficient d'extinction molaire ϵ est une quantité caractéristique de la substance qui dépend aussi du nombre d'onde $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$ ou de la longueur d'onde $\lambda(\text{nm})$. La corrélation fonctionnelle entre $\epsilon_{\bar{\nu}}$ et nombre d'onde $\bar{\nu}$ est appelée "spectre d'absorption" d'un composé. Puisque le coefficient d'extinction peut varier de plusieurs ordres de grandeur dans le spectre d'absorption d'un seul composé inorganique ou organique, la valeur logarithmique $\log \epsilon = f(\bar{\nu})$ peut être utiliser à la place de $\epsilon = f(\bar{\nu})$ pour tracer un spectre d'absorption [2].

II.1.2. Spectres électroniques et structure moléculaire

Les états électroniques dépendent très fortement du nombre d'électrons dans une molécule ainsi que de la structure de la géométrie de cette molécule. Par conséquent, les spectres électroniques sont une aide extrêmement précieuse pour la détermination de la structure.

Les fonctions propres moléculaires de l'état fondamental et des différents états excités déterminent également les règles de sélection et donc les intensités des transitions électroniques. La corrélation entre la théorie et l'expérience peut être exprimée par la force "f" d'oscillateur qui peut être calculée théoriquement. [2]

$$f_{\text{exp}} = \frac{2303.m.c^2}{\pi.e.N_L n} \int \epsilon(\bar{\nu}) d\bar{\nu} \quad (6)$$

avec m: masse d'un électron ; c: vitesse de la lumière ; e: charge électronique ; N_L : nombre de Loschmidt ; n: indice de réfraction du solvant. L'intégrale représente l'intensité intégrée qui peut être simplement déterminée expérimentalement. Il peut également être approché par l'expression :

$$\int \epsilon(\bar{\nu}) d\bar{\nu} \approx \epsilon_{\text{max}} \Delta\bar{\nu}_{1/2} \quad (7)$$

$\Delta\bar{\nu}_{1/2}$ est la largeur de la bande à la moitié de son intensité maximale.

L'équation (8) donne l'expression théorique pour $f_{l,k}$:

$$f_{\text{calc}} = \frac{8\pi^2 m c \bar{\nu}_{l,k}}{3.\hbar e^2} D_{l,k}^2 \quad (8)$$

D est le moment dipolaire de transition qui peut être calculé théoriquement comme suit:

$$D = \int \psi_k \mu \psi_n d\tau \quad \text{Où} \quad \mu = \sum_j q_j r_j \quad (9)$$

Le moment dipolaire de transition détermine l'intensité d'une transition. Ce moment est un vecteur et se compose de trois composantes dans le système de coordonnées cartésiennes. Le moment dipolaire est défini comme la somme du produit de la charge q_j fois le vecteur de position r_j pour toutes les particules chargées j .

La relation entre ϵ_i^{max} et le moment dipolaire de transition (D) peut être établie à partir de l'expression qui se rapporte D à $\bar{\nu}$ et ϵ :

$$D_i = 4. \left[\frac{3.1000. \ln(10). h.c}{32. \Pi^3. N} \right]. \epsilon_i^{max} \sqrt{\Pi} \frac{\sigma}{\bar{\nu}_i} \quad (10)$$

II.1.3. Transitions électroniques

L'absorption de la lumière UV (Ultra-violet) ou V (Visible) peut conduire à des transitions entre niveaux électroniques. Deux types de transitions sont principalement observés :

1- Transitions qui mettent en jeu les électrons qui occupent des orbitales π , σ ou n des molécules. Voir les figures illustratives 3 et 4.

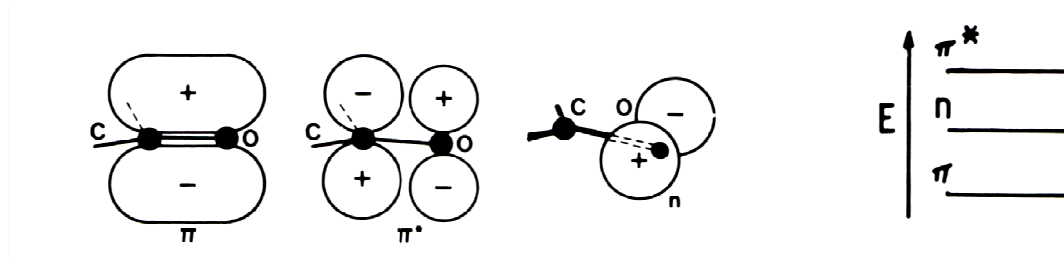


Figure 3: Schéma des orbitales moléculaires qui sont pertinentes pour la spectroscopie électronique UV-vis.

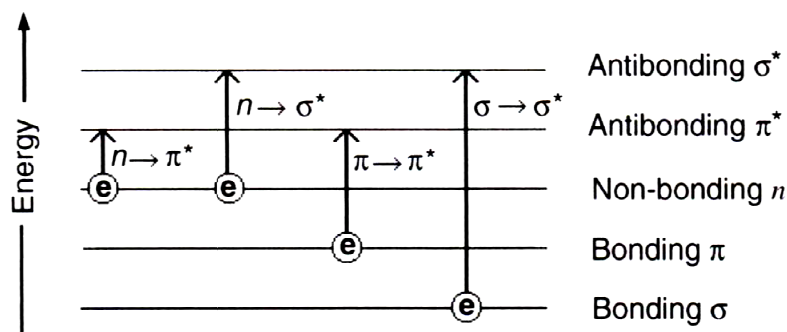


Figure 4: Schéma des transitions électroniques UV-vis permises.

- Les transitions $\sigma \rightarrow \sigma^*$ (liante et antiliante) mettent en jeu des énergies très grandes. Par exemple, les liaisons C-H dans la molécule de méthane CH_4 subissent une telle transition électronique.

- Les transitions $n \rightarrow \sigma^*$ nécessitent moins d'énergie que les transitions $\sigma \rightarrow \sigma^*$. Peu de composés organiques ont de telles bandes.

- Les transitions $n \rightarrow \pi^*$ et $\pi \rightarrow \pi^*$ sont les plus fréquentes. Les orbitales π et π^* n'apparaissent que pour des composés de type benzénique, aussi ces transitions sont spécifiques à ce type de composés. Notons que l'on parle d'une molécule chromophore qui donne effectivement lieu aux transitions électroniques. Les chromophores des molécules biologiques sont les acides aminés aromatiques, les bases des acides nucléiques, quelques métaux de transition également (typiquement Fe, Mn).

2- Transitions qui mettent en jeu des états dits à transfert de charges. Ces transitions sont associées à des molécules composées d'une partie qui accepte d'électrons et d'une partie qui donne d'électrons.

II.1.4. Application de la spectroscopie UV-Visible

Les spectres UV fournissent généralement peu de renseignements sur la structure moléculaire des composés comparés aux spectres IR. Néanmoins, on les utilise soit pour une confirmation soit pour une identification grâce aux règles empiriques. L'analyse quantitative par la spectrométrie UV-visible est très employée (beaucoup plus que l'analyse qualitative) grâce à l'utilisation de la loi de Beer-Lambert. Comme applications, on peut citer:

- Dosage du fer dans l'eau ou dans un médicament;
- Dosage des molécules actives dans une préparation pharmaceutique;
- Dosage du benzène dans le cyclohexane.

La simulation des spectres UV-Vis par les méthodes de calcul chimique est particulièrement très utile, puisque les approches modernes peuvent fournir de bons résultats comparables à ceux obtenus par l'expérience. Dans ce sens, la méthode basée sur la théorie "*Time-Dependent-Density Functional*" (TD-DFT) [3], donne des résultats très précis.

II.2. Spectroscopie Infrarouge

La méthode de spectroscopie vibrationnelle d'absorption infrarouge (IR) est devenue aujourd'hui un outil indispensable dans le milieu de la recherche. Cette technique est non seulement complémentaire à d'autres méthodes de caractérisation de la matière (par exemple la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire RMN), mais fournit aussi des informations, inaccessibles par d'autres techniques, sur la structure, la composition moléculaire, et les interactions au sein d'un échantillon [4]. Cette technique est de plus en plus utilisée dans le domaine de l'industrie, notamment pour l'identification et la caractérisation des molécules dans le cadre du contrôle qualité.

II.2.1. Vibrations moléculaires

II.2.1.1. Vibration des molécules diatomiques

Partons de la figure 5, qui représente un profil d'énergie potentielle caractéristique d'une molécule diatomique.

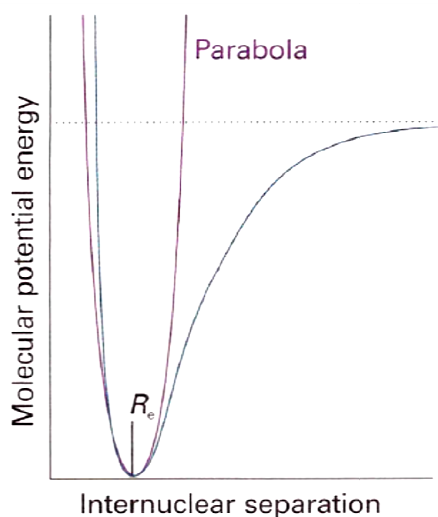


Figure 5: Une courbe d'énergie potentielle moléculaire peut être assimilée à une parabole.

Au voisinage de R_e (au minimum de la courbe), on peut assimiler la courbe de l'énergie potentielle à une parabole et peut s'écrire:

$$V = \frac{1}{2} kx^2 \quad \text{Où} \quad x = R - R_e \quad (11)$$

Où k est la constante de force de la liaison. Plus les bords du profil de potentiel sont abrupts (plus la liaison est ferme), plus la constante de force est élevée.

Pour faire apparaître la relation entre la forme de la courbe d'énergie potentielle moléculaire et la valeur de k , on exprime l'énergie potentielle au voisinage du minimum en utilisant un développement de Taylor:

$$V(x) = V(0) + \left(\frac{dV}{dx}\right)_0 x + \frac{1}{2} \left(\frac{d^2V}{dx^2}\right)_0 x^2 + \quad (12)$$

Dans l'approximation harmonique on peut arbitrairement prendre le terme $V(0)$ égal à 0. La dérivée première de V est égale à 0 au minimum, le premier des termes restants est donc proportionnel au carré du déplacement. Pour de petits déplacements, On peut ignorer tous les termes supérieurs et écrire :

$$V(x) \approx \frac{1}{2} \left(\frac{d^2V}{dx^2}\right)_0 x^2 \quad (13)$$

Donc, en première approximation, une courbe d'énergie potentielle moléculaire peut être considérée comme parabolique, et l'on peut identifier la constante de force à:

$$k = \left(\frac{d^2V}{dx^2}\right)_0 \quad (14)$$

Nous voyons que, si la courbe d'énergie potentielle a une forte concavité au voisinage du minimum, k est grand. Inversement, si le puits d'énergie potentielle est large et peu profond, k est petit (figure 6).

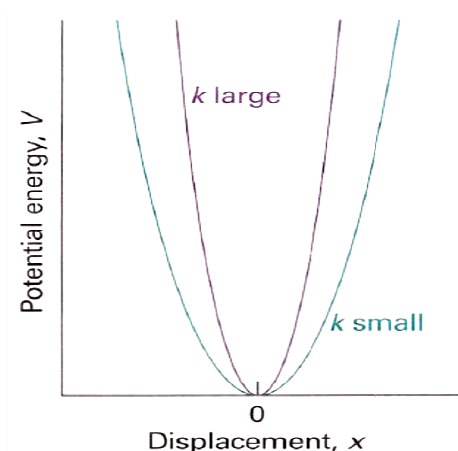


Figure 6: La constante de force est une mesure de la courbure de l'énergie potentielle au voisinage de la longueur de liaison à l'équilibre.

l'équation de Schrödinger du mouvement relatif de deux atomes de masses m_1 et m_2 possédant une énergie potentielle parabolique s'écrit :

$$-\frac{\hbar^2}{2m_{app}} \frac{d^2\Psi}{dx^2} + \frac{1}{2} kx^2 \Psi = E\Psi \quad (15)$$

ou m_{app} est la masse apparente : $m_{app} = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$

L'équation de Schrödinger dans l'équation 15 est la même pour une particule de masse m subissant un mouvement harmonique. Par conséquent, les niveaux d'énergie vibrationnelle autorisés peuvent être écrits:

$$E_v = (v + \frac{1}{2})\hbar\omega \quad \text{Où} \quad \omega = (\frac{k}{m_{app}})^{1/2} \quad \text{et} \quad v = 0, 1, 2, \dots \quad (16)$$

les termes vibrationnels d'une molécule, c'est-à-dire les énergies de ses états vibrationnels exprimées en nombres d'onde, sont notés $G(v)$, avec $E_v = hc G(v)$, d'ou

$$G(v) = (v + \frac{1}{2}) \bar{\nu} \quad \text{Où} \quad \bar{\nu} = \frac{1}{2\pi c} (\frac{k}{m_{app}})^{1/2} \quad (17)$$

il est important de noter que les termes vibrationnels dépendent de la masse totale, Cela est physiquement justifié, car, si l'atome 1 était aussi lourd qu'un mur, on trouverait $m_{app} \approx m_2$, masse de l'atome le plus léger. La vibration serait donc alors celle d'un atome léger par rapport à un mur fixe (c'est peu près le cas pour H-I, par exemple, ou l'atome I bouge à peine et ou $m_{app} \approx m_H$).

II.2.1.1.1. Règles de sélection

La règle de sélection générale pour une vibration moléculaire stipule que le mouvement des atomes les uns par rapport aux autres doit s'accompagner d'une variation de moment dipolaire électrique. De telles vibrations sont dites actives en infrarouge. En mécanique classique, le fondement de cette règle est le suivant : la molécule peut provoquer l'oscillation du champ électromagnétique si sa vibration s'accompagne d'une variation de son dipôle, et vice versa (figure 7).

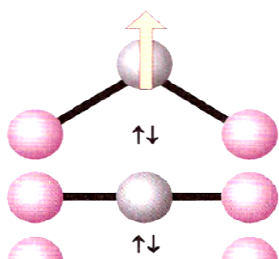


Figure 7: L'oscillation d'une molécule, même si elle est non polaire, peut conduire à créer un dipôle

oscillant susceptible d'interagir avec le champ électromagnétique.

Il faut noter que la molécule ne doit pas nécessairement posséder un dipôle permanent: la règle exige seulement une variation du moment dipolaire, éventuellement à partir de zéro. Certaines vibrations n'affectent pas le moment dipolaire de la molécule (mouvement d'élongation d'une molécule diatomique homonucléaire), si bien qu'elles n'absorbent ni n'émettent de radiation: elles sont dites inactives en infrarouge. Les molécules diatomiques homonucléaires sont inactives en infrarouge parce que leurs moments dipolaires restent nuls, quelle que soit la longueur de la liaison ; les molécules diatomiques hétéronucléaires sont, par contre, actives en infrarouge.

La règle de sélection spécifique de vibration découle de l'analyse de l'expression du moment de transition et des propriétés des intégrales des fonctions d'onde des oscillateurs harmoniques. Cette règle stipule que l'on peut observer une transition de vibration si :

$$\Delta v = \pm 1$$

Les transitions avec $\Delta v = +1$ correspondent à une absorption et celles avec $\Delta v = -1$ une à émission.

Il résulte des règles de sélection spécifiques que les nombres d'onde des transitions de vibration permises, notés $\Delta G_{v+\frac{1}{2}}$ pour la transition $V \rightarrow V+1$ est:

$$\Delta G_{v+\frac{1}{2}} = G(V+1) - G(V) = \bar{\nu} \quad (18)$$

Comme on l'a vu, $\bar{\nu}$ se situant dans le domaine infrarouge du spectre électromagnétique, les transitions de vibration absorbent et émettent des radiations infrarouges.

II.2.1.1.2. Anharmonicité

Les termes vibrationnels de l'équation (18) ne sont qu'approchés, car ils reposent sur une approximation parabolique de la courbe d'énergie potentielle réelle. Une parabole ne peut être correcte quel que soit le degré d'élongation, car elle ne permet pas à une liaison de se dissocier. Aux niveaux vibrationnellement excités élevés, l'oscillation des atomes (plus précisément, l'étalement de la fonction d'onde vibrationnelle) permet à la molécule d'atteindre des régions de la courbe d'énergie potentielle où l'approximation parabolique est incorrecte et il faut garder certains termes supplémentaires du développement de Taylor de V .

Le mouvement devient alors anharmonique, dans le sens où la force de rappel n'est plus proportionnelle au déplacement. La courbe réelle permettant des élongations plus grandes que celles prévues par la parabole et on peut supposer que les niveaux d'énergie seront moins espacés pour les niveaux d'excitation élevés.

a) Convergence des niveaux d'énergie

Une approche du calcul des niveaux d'énergie en présence d'anharmonicité consiste à utiliser une fonction plus proche de l'énergie potentielle véritable. C'est le cas de l'énergie potentielle de Morse, qui s'écrit:

$$V = hcD_e \{ 1 - e^{-a(R - R_e)} \}^2 \quad a = \left(\frac{m_{eff} \omega^2}{2hcD_e} \right)^{1/2} \quad (19)$$

Où D_e est la profondeur du minimum de la courbe d'énergie potentielle (figure 8).

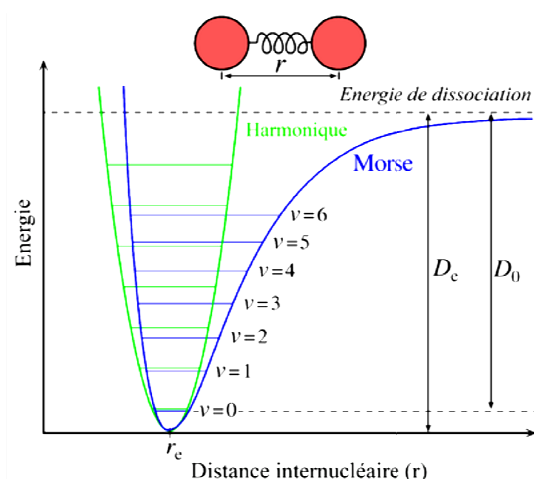


Figure 8: L'énergie de dissociation d'une molécule, D_0 , diffère de la profondeur du puits de potentiel, D_e .

Au voisinage du minimum, la variation de V en fonction du déplacement ressemble à une parabole (ainsi qu'on peut le vérifier en développant l'exponentielle jusqu'au terme d'ordre un) mais, contrairement à une parabole, l'équation de Schrödinger peut être résolue pour le potentiel de Morse et les niveaux d'énergie permis sont :

$$G(v) = \left(v + \frac{1}{2}\right) \bar{\nu} - \left(v + \frac{1}{2}\right)^2 x_e \bar{\nu} \quad x_e = \frac{a^2 \hbar}{2\omega m_{eff}} = \frac{\bar{\nu}}{4D_e} \quad (20)$$

Le paramètre X , est appelé la constante d'anharmonicité. Le nombre de niveaux vibrationnels d'un oscillateur de Morse est fini, et $V = 0, 1, 2, \dots, V_{max}$, comme le montre la figure 9.

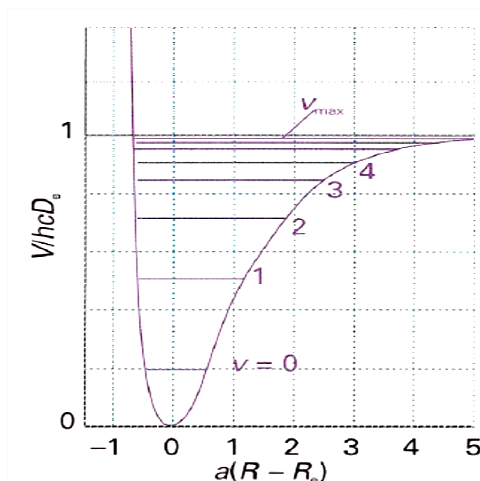


Figure 9: La courbe d'énergie potentielle de Morse reproduit la forme générale d'une courbe d'énergie potentielle moléculaire.

Le second terme dans l'expression de G se retranche du premier et, plus v croît, plus la différence se réduit, ce qui entraîne la convergence des niveaux pour des nombres quantiques élevés.

Bien que l'oscillateur Morse soit très utile sur le plan théorique, dans la pratique, on utilise l'expression plus générale

$$G(V) = (V + \frac{1}{2})\bar{\nu} - (V + \frac{1}{2})^2 x_e \bar{\nu} + (V + \frac{1}{2})^3 y_e \bar{\nu} + \dots \quad (21)$$

Où x_e , y_e , ... sont des constantes empiriques caractéristiques de la molécule, pour rendre compte des données expérimentales et pour calculer l'énergie de dissociation de la molécule. En présence d'anharmonicité, les nombres d'onde des transitions pour $\Delta V = +1$ sont donnés par:

$$\Delta G_{v+\frac{1}{2}} = \bar{\nu} - 2(V + 1)x_e \bar{\nu} + \dots \quad (22)$$

L'existence des harmoniques provient aussi de ce que la règle de sélection découle des propriétés des fonctions d'onde des oscillateurs harmoniques, celles-ci n'étant qu'approximative corrects en présence d'une anharmonicité. La règle de sélection n'est donc elle-même qu'une approximation. Pour un oscillateur anharmonique, toutes les valeurs de ΔV sont permises, mais les transitions pour $\Delta V > 1$ ne sont que peu permises si l'anharmonicité est faible.

II.2.1.2. Vibration des molécules polyatomiques

Pour les molécules diatomiques, il n'existe qu'un seul mode de vibration possible, l'élongation de la liaison. Pour les molécules polyatomiques, il y en a plusieurs, car toutes les longueurs et tous les angles des liaisons peuvent varier, et les spectres vibratoires sont donc très complexes. Néanmoins, nous verrons que l'on peut utiliser les spectroscopies infrarouge et Raman pour connaître la structure de systèmes aussi grands que les tissus animaux ou végétaux.

a. Modes normaux

Nous commencerons par calculer le nombre total de modes vibrations possibles pour une molécule polyatomique. Nous verrons ensuite que l'on peut choisir des combinaisons de ces déplacements atomiques qui donnent la description la plus simple possible des vibrations.

b. Nombre de modes de vibration

Pour une molécule non linéaire qui se compose de N atomes, il existe $3N-6$ modes de vibration indépendants. Si la molécule est linéaire, il y en a $3N-5$.

c. Combinaison des déplacements

L'étape suivante consiste à trouver la meilleure description des modes de vibration. Pour les quatre modes de CO_2 , figure 10.

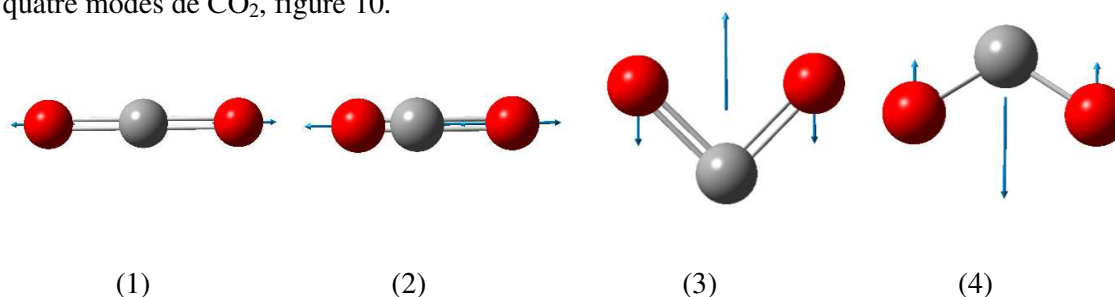


Figure 10: Modes de vibrations de la molécule CO_2 . (1) et (2) Les élongations symétrique et antisymétrique. (3) et (4) les deux mouvements de déformation perpendiculaires.

La description du mouvement vibrationnel est beaucoup plus simple si l'on prend des combinaisons linéaires de (1) et (2). Par exemple, la combinaison représentée sur la figure 10 est (1): ce mode est l'élongation symétrique. L'autre mode (2), est l'élongation antisymétrique, dans laquelle les deux atomes O se déplacent toujours dans une même direction, mais opposée à celle de l'atome C. Les deux modes sont indépendants dans le sens où, si l'un est excité,

il ne provoque pas l'excitation de l'autre. Ce sont deux "modes normaux" de la molécule, correspondant à des mouvements vibrationnels collectifs mais indépendants. Les deux autres modes normaux sont les modes de déformation angulaire.

De manière générale, un mode normal est un mouvement indépendant et synchrone d'atomes ou de groupes d'atomes qui peut être excité sans entraîner l'excitation d'un autre mode normal.

Les quatre modes normaux de CO_2 , et, de façon générale, les N_{vib} modes normaux des molécules polyatomiques, sont au centre de la description des vibrations moléculaires. Chaque mode normal, q ; se comporte comme un oscillateur harmonique indépendant (si les anharmoniques sont négligées), si bien qu'à chacun correspond une série de termes spectroscopiques:

$$G_q(v) = (v + \frac{1}{2})\bar{\nu}_q \quad \text{ou} \quad \bar{\nu}_q = \frac{1}{2\pi c} \left(\frac{k_q}{m_q} \right)^{1/2} \quad (23)$$

Où $\bar{\nu}_q$ est le nombre d'onde du mode q ; qui dépend de la constante de force k_q et de la masse apparente m_q relative à ce mode. Cette masse apparente est une mesure de la masse "ballottée" au cours de la vibration ; c'est en général une fonction complexe des masses des atomes. Dans l'élongation symétrique de CO_2 , par exemple, l'atome C est fixe et la masse apparente dépend seulement des masses des atomes O. Dans l'élongation antisymétrique et dans les déformations angulaires, les trois atomes se déplacent, de sorte qu'ils contribuent tous à la masse apparente. Les trois modes normaux de H_2O sont représentés sur la figure 11.

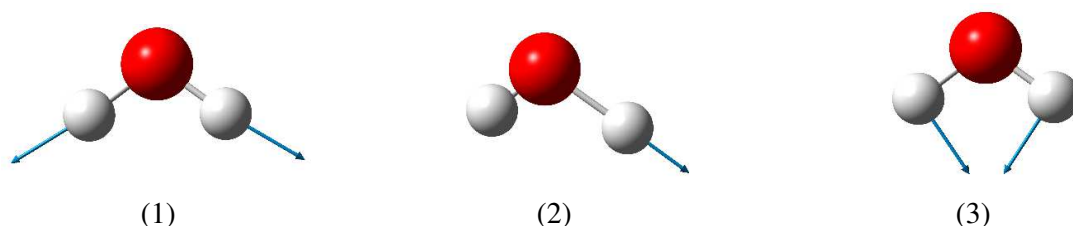


Figure 11: Modes de vibrations de la molécule H_2O . Le mode (3) est principalement plié, et se produit à un nombre d'onde inférieur à celui des deux autres.

On remarquera que le mode de déformation (3) a une fréquence plus basse que les autres, qui sont essentiellement des modes d'élongation. C'est généralement vrai : les fréquences des modes de déformation sont inférieures à celles des modes d'élongation. A cet égard, il faut remarquer que, dans les modes normaux, les atomes lourds sont moins aptes à se déplacer que les atomes légers.

II.3. Spectroscopie RMN

La première observation du phénomène de résonance magnétique nucléaire a été faite en 1945, par deux groupes de physiciens, Purcell (Harvard) et Bloch (Stanford) (prix Nobel 1952). La RMN est très vite devenue une méthode spectroscopique appliquée en routine, dès 1960. Elle est utile aussi bien en analyse quantitative qu'en analyse structurale mais c'est surtout dans ce dernier domaine qu'elle fait preuve de toute sa puissance. C'est une méthode performante permettant d'obtenir des renseignements sur la structure d'une molécule. Elle permet de préciser la formule semi-développée et la stéréochimie des molécules organiques [5].

I.3.1. Noyau de spin 1/2 en mécanique quantique

La mécanique quantique montre que les noyaux qui possèdent des moments de spin P , possèdent également des moments magnétiques μ . Ces deux grandeurs sont liés par la relation :

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{P} \quad (24)$$

γ : est le rapport gyromagnétique du noyau considéré, c'est aussi une constante caractéristique de celui-ci. La composante P_z de P selon l'axe Oz d'un système (o, x, y, z) arbitraire est quantifiée, elle est donnée par la formule :

$$P_z = \hbar m_I \quad (25)$$

m_I est le nombre quantique qui caractérise l'état stationnaire du noyau, il peut prendre les valeurs : $m_I = I ; I-1 ; I-2 ; \dots ; -I$. Il existe donc, $2I + 1$ états stationnaires pour un noyau de spin I . Pour le noyau d'hydrogène, il existe deux états de spin : $-1/2$ et $+1/2$, et puisque P_z est quantifiée, μ_z l'est également ; on peut donc écrire :

$$\mu_z = \gamma P_z = \hbar m_I = \pm \frac{\gamma \hbar}{2} \quad \text{ou} \quad m_I = + \frac{1}{2} \quad \text{ou} \quad - \frac{1}{2} \quad (26)$$

Schématiquement on peut représenter μ dans un champ magnétique B_0 par la figure 12:

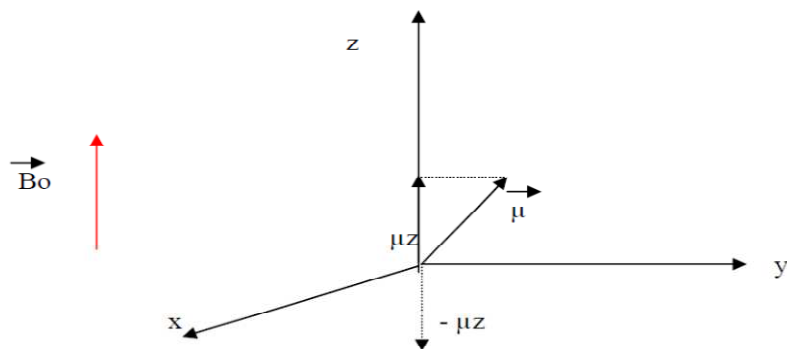


Figure 12: la représentation de μ dans un champ magnétique B_0 .

μ_z peut s'orienter parallèlement ou anti- parallèlement par rapport à l'axe Oz. D'autre part, en mécanique quantique, les particules sont décrites par des fonctions d'ondes qui sont des solutions de l'équation de Schrödinger. Pour notre cas le proton est décrit par les fonctions propres, α si $m_I = 1/2$ et β si $m_I = -1/2$. Ces deux fonctions possèdent la même énergie. Ce n'est qu'en présence d'un champ magnétique B_0 (figure13) que la dégénérescence est levée. (Effet Zeeman).

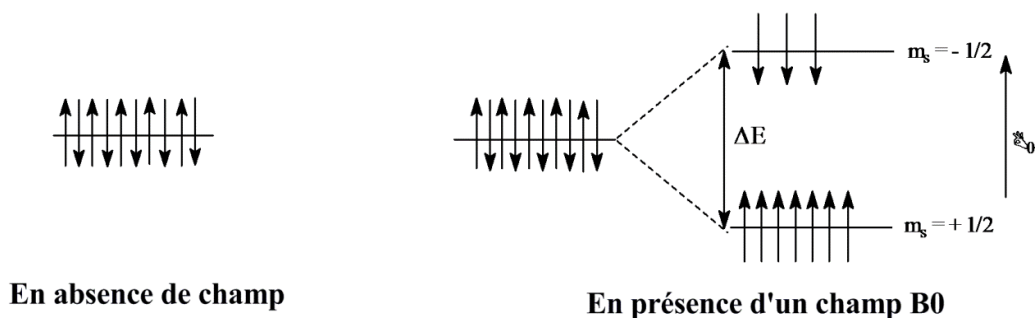


Figure 13: Effet Zeeman qui montre la levée de la dégénérescence en présence d'un champ magnétique B_0 .

Le proton dans le champs magnétique B_0 , possède deux niveaux d'énergie ; le niveau de l'état fondamental β et le niveau de l'état excité α , la différence d'énergie entre ces deux niveau est de:

$$\Delta E = E_1 - E_2 = \mu_z B_0 - (-\mu_z B_0) = 2 \mu_z B_0 = 2 \gamma \hbar m_I B_0 = \frac{\gamma \hbar B_0}{2\pi} \quad (27)$$

D'après la loi de Bohr, il suffit d'un quanta d'énergie $h\nu$, pour passer de l'état fondamental à l'état excité. Ce qui se traduit par la relation :

$$\nu = \gamma \frac{B_0}{2\pi} \quad (28)$$

ν est la fréquence de résonance, elle est proportionnelle à B_0 et à γ

II.3.2. Le phénomène de résonance magnétique

Dans le champ magnétique les protons se répartissent entre le niveau α et le niveau β car la barrière d'énergie qui les sépare, est très faible. Ce qui pourrait se traduire, par la saturation du niveau excité et par conséquent, masquer l'observation de ce phénomène. Cependant la thermodynamique statistique permet de montrer, sans ambiguïté que le niveau fondamental est plus peuplé que le niveau excité. Ainsi d'après la loi de la thermodynamique statistique de Boltzmann :

$$\frac{N_\alpha}{N_\beta} = e^{\frac{-\Delta E}{KT}} \quad \frac{N_\alpha}{N_\beta} = e^{\frac{-\gamma h B_0}{2\pi KT}} \quad (29)$$

N_β et N_α sont les populations respectives à l'état fondamental et à l'état excité ; T la température absolue et k la constante de Boltzmann. Comme ΔE est très petite, la relation (29) devient :

$$\frac{N_\alpha}{N_\beta} = 1 - \frac{\gamma h B_0}{2\pi KT} \quad (30)$$

N_β est supérieur à N_α . Mais la probabilité d'excitation ne dépasse pas les 0,001%, et par conséquent on doit détecter des signaux relativement très faibles.

II.3.2.1. Cas d'autres noyaux

Pour qu'un noyau absorbe en RMN, il faut qu'il possède un moment de spin, en règle générale, le moment de spin I d'un élément dépend de son nombre de masse et de son numéro atomique, ainsi:

Tableau 3: moment de spin pour quelques noyaux.

nombre de masse A	numéro atomique Z	spin I	Exemples
Pair	Pair	0	^{12}C (I=0), ^{16}O (I=0)
Impair	impair ou pair	demi-entier	^1H (I=1/2), ^{13}C (I=1/2), ^{17}O (I=5/2)
Pair	Impair	Entier	^2H (I=1), ^{14}N (I=1), ^{10}B (I=3)

Comme le montre le tableau ci-dessus :

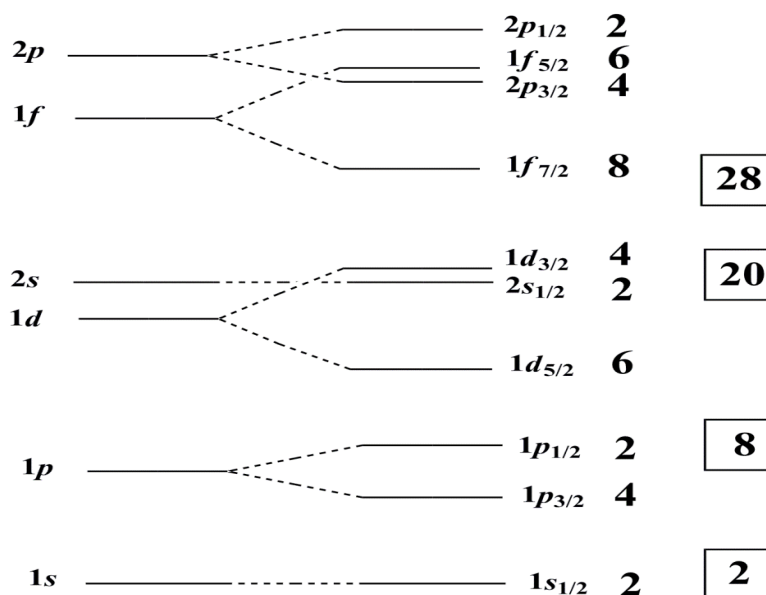
- les noyaux qui possèdent, soit un nombre de masse A impair, soit un nombre de charge Z impair, possèdent un nombre de spin I non nul :

- un noyau possédant un nombre de masse A impair possède un nombre de spin $I = k/2$, k étant un entier impair.

- un noyau possédant un nombre de charge Z impair et un nombre de masse A pair possède un nombre de spin I entier.

- un noyau possédant un nombre de masse A et un nombre de charge Z pairs possède un nombre de spin I nul.

Le modèle en couches standard conceptualisé notamment par les physiciens allemands Maria Göppert-Mayer et J. Hans D. Jensen, qui ont partagé le prix Nobel de physique 1963 propose l'organisation des nucléons en niveaux d'énergie quantifiés comme présenté dans le diagramme ci-dessous (le spin étant indiqué en indice).

**Figure 14 :** Diagramme de remplissage des particules nucléaires (neutrons et protons).

voici l'exemple ci-dessous (figure 15) qui montre la distribution des particules N (neutron) P (proton) pour les atomes ^1H , ^{12}C et ^{13}C :

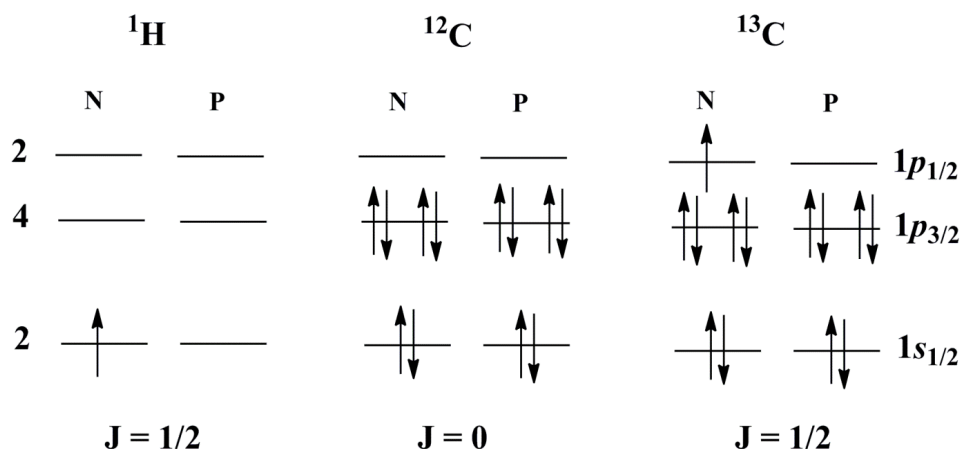


Figure 15 : Distribution des particules : N (neutrons) P (protons) pour les atomes ^1H , ^{12}C et ^{13}C .

II.3.3. La spectre de résonance magnétique du proton

II.3.3.1. Déplacement chimique

Dans ce qui précède, la RMN a été étudiée au niveau d'un noyau isolé ; le champ B appliqué par l'aimant est alors effectivement le champ B_0 subi par le noyau et $2\pi\nu_0 = \gamma \cdot B_0$.

Il n'en est pas de même lorsqu'on remplace le proton H^+ par un atome d'hydrogène H ; dans ce cas, un électron gravite autour du noyau provoquant la formation d'un champ magnétique B_e qui s'oppose au champ B_0 émis par l'aimant. On dit qu'il y a effet d'écran (figure 16).

Le champ appliqué n'est pas celui subi par le noyau et le champ subi par le noyau est inférieur au champ B_0 nécessaire à la résonance. La condition de résonance $2\pi\nu = \gamma \cdot B_0$ n'est plus satisfaite, il n'y a plus résonance du noyau.

$$B_e = \sigma B_0 \quad (31)$$

σ est la constante d'écran est composée de deux termes :

$$\sigma = \sigma_d + \sigma_p \quad (32)$$

d = diamagnétique ; p = paramagnétique.

pour retrouver les conditions de la résonance en maintenant ν_0 constante, il faut augmenter l'intensité du champ émis par l'aimant tel que :

$$B = B_0 + B_e \quad (33)$$

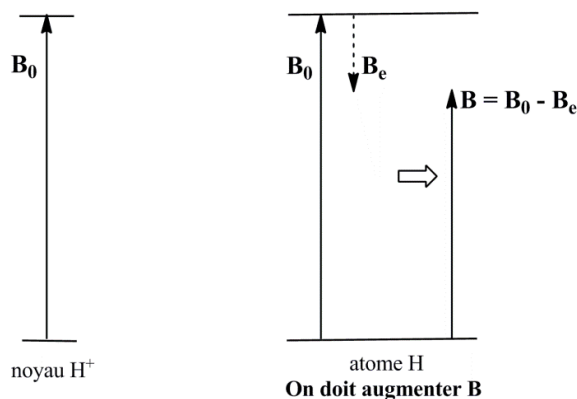


Figure 16: L'effet d'écran sur le résonance magnétique du proton.

Le noyau de l'atome résonne à champ plus fort que le noyau isolé ; on dit aussi que le signal du noyau de l'atome est blindé par rapport à celui du noyau isolé. Dans le cas d'un alcane par exemple les électrons de la liaison C-H constituent la part essentielle de l'effet d'écran ; cet effet d'écran est affecté par les atomes voisins. Si on substitue un atome de carbone C par un atome d'oxygène O (ayant une électronégativité plus grande que celle de C), la densité électronique au niveau de l'atome H se trouve diminuée par l'effet inductif de l'atome O et l'effet d'écran des électrons décroît ; il y a déblindage, la résonance est atteinte pour une intensité plus faible du champ B émis par l'aimant (figure 17). Inversement, si on substitue un atome de carbone C par un atome de silicium Si (moins électronégatif que C et H), la densité électronique au voisinage de H augmente ; il en résulte un renforcement de l'effet d'écran et il faut augmenter l'intensité du champ émis par l'aimant pour obtenir la résonance.

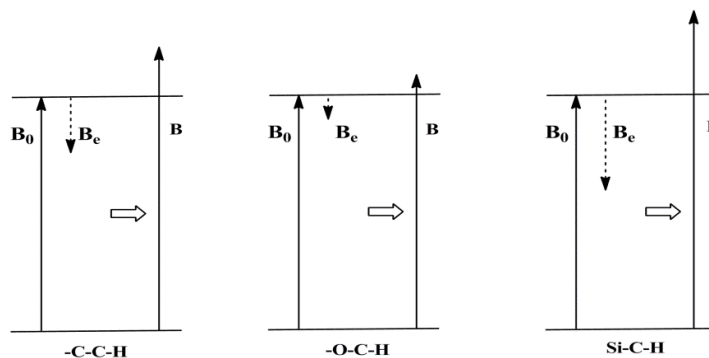


Figure 17: L'effet d'écran infligé par les atomes voisins.

II.3.3.2. L'unité de mesure du déplacement chimique

L'étude des différents effets d'écran des protons individuels dans les molécules organiques impose l'introduction d'un système de mesure du déplacement chimique. En principe, il serait possible, pour déterminer les fréquences de résonance, de mesurer l'intensité B_0 du champ extérieur pour laquelle le dit pic de résonance est enregistré, ou bien la fréquence de résonance ν . Néanmoins, si paramètre ne peuvent servir à caractériser le déplacement chimique du fait que les spectromètres utilisés en pratique possèdent des intensités de champ variées. D'après l'équation (34), il en résulte que les fréquences de résonance varient elles aussi. De plus, la détermination absolue de l'intensité du champ ou de la fréquence de résonance serait très difficile à réaliser sur le plan des techniques des mesures.

On est donc contraint d'introduire une mesure relative pour laquelle le pic de résonance d'une substance standard sert de référence. La plus employée en RMN du proton est le tétra-méthyle-silane (TMS), dont les douze protons produisent un signal très fin qui est enregistré en même temps que le spectre de la substance à analyser. On a donc introduit pour le déplacement chimique un paramètre sans dimension δ qui se définit comme suit:

$$\delta = \frac{\nu_{Sub} - \nu_{Ref}}{\nu_0} \quad (34)$$

L'unité de δ est donnée en partie par million (ppm) et elle n'est pas affectée par le type d'appareil utilisé, le TMS mentionné plus haut remplit les conditions que l'on doit exiger d'une telle substance : le signal du TMS est un singlet interne, dont le déplacement chimique diffère suffisamment de celui des autres résonances de protons pour que des superpositions

avec d'autres signaux de résonance ne se produisent que rarement. La substance est, dans une grande mesure, chimiquement inerte et permet une séparation facile après la mesure. C'est pourquoi, l'échelle δ du RMN de proton se rapporte à ce composé de référence (figure 18).

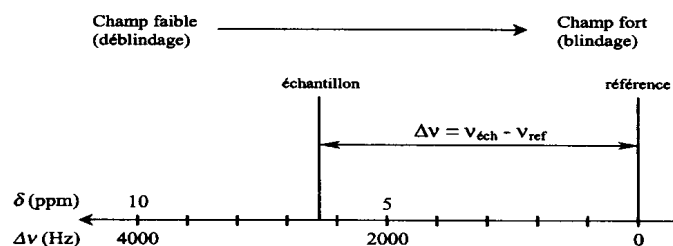


Figure 18: La représentation d'un spectre RMN ^1H .

II.3.3.3. Courbes d'intégration

Les pics apparaissant sur le spectre n'ont pas tous la même surface. La surface relative du signal est proportionnelle au nombre de noyaux responsables du signal. Plus il y a d'atomes d'hydrogène d'un type donné dans la molécule, plus le signal correspondant est intense par rapport aux autres signaux. En mesurant l'aire sous un pic et en la comparant avec les aires correspondant aux autres signaux, il est possible d'estimer quantitativement les rapports des nombres des différents noyaux d'hydrogène.

Un intégrateur joint à l'enregistreur permet, une fois le spectre enregistré, de mesurer l'aire des signaux (c'est-à-dire l'intégrale de la fonction que représentent ces signaux). Cette mesure se traduit par une série de paliers (courbe d'intégration) que l'on peut voir sur les spectres. La hauteur du saut entre deux paliers successifs est proportionnelle à l'aire du signal correspondant. Il est donc possible de connaître le nombre de protons qui fournissent chacun des signaux si on connaît le nombre total de protons. La figure 19 montre un exemple du spectre RMN ^1H du 2,2-diméthylpropan-1-ol, $h_1 + h_2 + h_3$ correspond à 12 atomes d'hydrogène donc un atome d'hydrogène correspond à une hauteur de palier de:

$h_1 =$ correspond à 9 atomes d'hydrogène.

$h_2 =$ correspond à 2 atomes d'hydrogène.

$h_3 =$ correspond à un atome d'hydrogène.

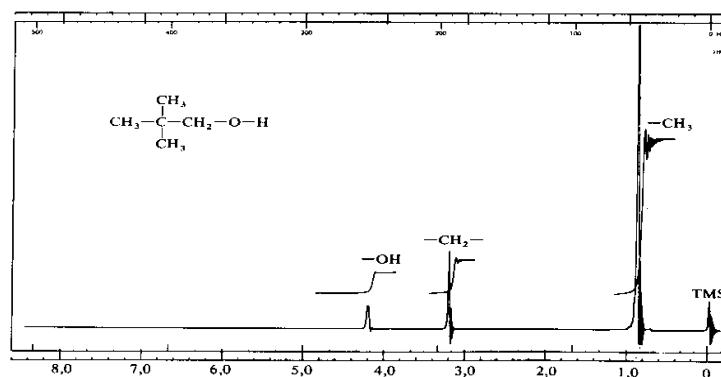


Figure 19: Courbe d'intégration. (Exemple du spectre RMN ^1H du 2,2-diméthylpropan-1-ol).

II.3.3.4. Interaction spin-spin du proton

II.3.3.4.1. Origine du couplage spin-spin

Dans l'état fondamental, les noyaux d'hydrogène ont pratiquement autant de chance de présenter un spin nucléaire $+1/2$ que de présenter un spin $-1/2$. Lorsqu'il est soumis aux effets d'un seul noyau voisin, le noyau d'hydrogène étudié peut se trouver dans deux situations d'égale probabilité. Il peut percevoir le noyau d'hydrogène voisin dans l'état de spin $m_s = +1/2$ ou dans l'état de spin $m_s = -1/2$.

Il faut tenir compte de l'interaction entre les spins des noyaux. Cette interaction, appelée interaction spin-spin se traduit par l'existence d'un champ B_s , créé au niveau du noyau étudié par le spin du noyau voisin (figure 20).

L'orientation de B_s peut avoir lieu dans deux sens opposés également probables: B_s peut être de même sens que le champ B émis par l'aimant ou de sens opposé.

Le champ perçu par le noyau étudié dépend de B (champ émis par l'aimant), de B_e (champ d'écran qui tient compte de l'environnement électronique) et B_s (champ dépendant du spin du noyau voisin). Pour rétablir la résonance du noyau, on doit donc augmenter ou diminuer le champ B émis par l'aimant.

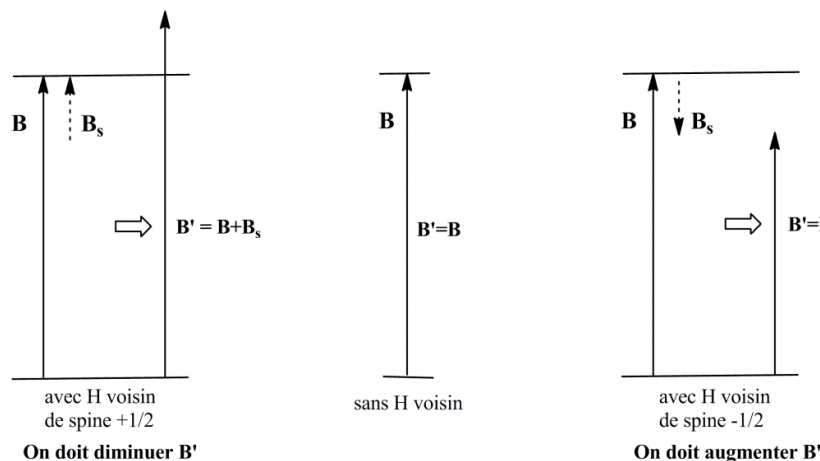
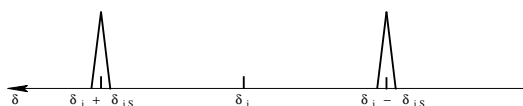


Figure 20: Interaction spin-spin avec le spin du noyau voisin.

Si on ne tient pas compte du couplage du noyau d'hydrogène (i) étudié avec son voisin (j), le signal est observé pour le champ B_i , le déplacement chimique est δ_i .

Si on tient compte de ce couplage, le signal est formé de 2 pics d'égale surface (multiplicité 2 ou doublet), l'un pour le champ B_i^+ correspondant au déplacement chimique $\delta_i - \delta_{iS}$ et l'autre pour le champ B_i^- correspondant au déplacement chimique $\delta_i + \delta_{iS}$.



L'effet évoqué ci-dessus est réciproque : l'effet ressenti par le proton (i) du fait de la présence du proton (j) est le même que celui ressenti par le proton (j) du fait de la présence du proton (i). Le signal de (j) est lui aussi dédoublé et la distance entre les deux pics du doublet de (i) est la même que celle entre les deux pics du doublet de (j).

II.3.3.4.2. Constante de couplage



La distance entre les 2 pics d'un signal est appelée constante de couplage J entre les deux protons. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz. La valeur de la constante de couplage est indépendante de l'intensité du champ magnétique appliqué et ne dépend que du

nombre et de la nature des liaisons séparant les deux protons et de la disposition spatiale des protons.

II.3.3.4.3. Nomenclature des couplages

Les spectroscopistes symbolisent l'éloignement entre les déplacements chimiques par l'éloignement des lettres de l'alphabet. Dans le cas étudié précédemment, les déplacements chimiques sont éloignés ($\Delta\nu = \nu_i - \nu_j \gg J$), on dit qu'on est en présence d'un système AX. Lorsque δ_i et δ_j se rapprochent, on évolue vers des systèmes AM puis AB pour atteindre finalement la situation A_2 qui correspond à 2 protons isochrones (des protons isochrones ne sont pas couplés). Les situations AX et A_2 sont des situations simples (dites du premier ordre); les situations AM et AB sont des situations complexes.

a. Le système AX_n

En commence avec l'exemple la plus simple AX_2 , le proton A est soumis simultanément au couplage des deux protons X. Les deux protons X peuvent présenter quatre combinaisons de spins:

- | | |
|--|------------------------|
| (1) les deux spins sont parallèles à B | $\uparrow\uparrow$ |
| (2) le premier spin est parallèle à B, le second antiparallèle | $\uparrow\downarrow$ |
| (3) le premier spin est antiparallèle à B, le second parallèle | $\downarrow\uparrow$ |
| (4) les deux spins sont antiparallèles à B | $\downarrow\downarrow$ |

Cas (1): ce cas se traduit par l'existence de deux champs B_s de même sens et par exemple de même sens que B_e ; le champ émis par l'aimant devra être augmenté jusqu'à la valeur B^{++} pour observer la résonance.

Cas (4): ce cas se traduit par l'existence de deux champs B_s de même sens et de sens opposé à B_e ; le champ émis par l'aimant devra être diminué jusqu'à la valeur B^- pour observer la résonance.

Cas (2) et (3): ce cas se traduit par l'existence de deux champs B_s de sens opposés qui se compensent; la résonance est obtenue pour le champ B émis par l'aimant.

Le signal du proton A est un triplet (figure 21) dont le pic central a une surface deux fois plus grande que celle des pics latéraux. Les surfaces des pics composant le triplet sont dans le rapport: 1-2-1. De plus, chaque pic latéral est distant du pic central de J_{AX} (la distance entre les deux pics latéraux est de $2 J_{AX}$).

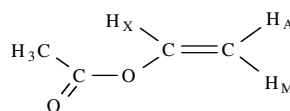


Figure 21: La représentation du spectre du proton A soumis simultanément au couplage des deux protons X.

De façon générale, si un proton A à n voisins isochrones X, son signal apparaît comme un multiplet présentant $n+1$ pics et ce multiplet est symétrique par rapport à la valeur du déplacement chimique δ du proton considéré. (Les surfaces des pics à l'intérieur d'un multiplet sont obtenues par les coefficients numériques du développement de $(a+1)^n$: elles sont données par le triangle de Pascal):

<u>nombre de voisins isochrones</u>	<u>surfaces relatives des pics</u>	<u>nature du massif</u>
0	1	Singulet
1	1 1	Doublet
2	1 2 1	Triplet
3	1 3 3 1	Quadruplet
4	1 4 6 4 1	Quintuplet
5	1 5 10 10 5 1	Sextuplet
6	1 6 15 20 15 6 1	Heptuplet

b. Système AMX



Exemple de l'acétate de vinyle

Les trois H portés par les atomes de carbone trigonaux ont des déplacements chimiques différents. les couplages J_{AM} , J_{AX} et J_{MX} sont tous différents : $J_{AM} = 1,3 \text{ Hz}$, $J_{AX} = 6,0 \text{ Hz}$

et $J_{MX} = 13,6\text{Hz}$. Chacun des 3H présente alors quatre raies d'égale intensité, centrées sur le déplacement chimique. On parle alors de doublet dédoublé.

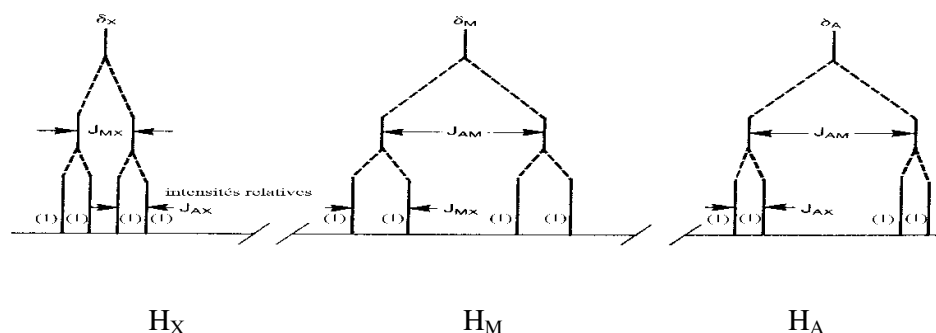


Figure 22: La représentation du spectre du proton A, M et X de vinyle.

II.3.3.4.4. Les différents couplages

On appelle couplage homonucléaire, le couplage associant deux noyaux de même espèce, ici des ^1H . Ce couplage est caractérisé par le nombre n de liaisons qui séparent les deux noyaux. Le couplage a lieu par les électrons de liaisons et ne se produit en général pas au-delà de trois liaisons, sauf dans quelques cas particuliers.

- a) Le couplage géminel 2J : les 2H sont portés par le même C.
- b) Le couplage vicinal 3J : les 2H sont portés par 2C voisins. C'est le plus courant car des protons portés par des carbones voisins ne sont pas isochrones sauf si la molécule présente une symétrie particulière.
- c) Le couplage à plus longue distance 4J : les 2H sont loin l'un de l'autre par quatre liaisons

II.3.4. RMN du carbone 13

La RMN du carbone 13 est une technique, permettant d'appréhender le squelette carboné d'une molécule, beaucoup plus récente que la RMN du proton et utilisée depuis les années 70. Le carbone 12, isotope le plus abondant du carbone (98,89%), n'est pas magnétiquement actif (son nombre de spin est nul) mais le carbone 13 possède un nombre de spin égal à 1/2 (comme le proton).

Mais, il est beaucoup plus « difficile » d'enregistrer un spectre du ^{13}C qu'un spectre du ^1H pour deux raisons: l'abondance de ^{13}C est très faible (1,11% du carbone naturel). De ce fait, dans des conditions comparables, les signaux du ^{13}C sont environ 6000 fois plus faibles que ceux du ^1H . Pour que ces signaux très faibles puissent être observés, les spectres du ^{13}C sont balayés de manière répétitive un très grand nombre de fois et les données ainsi obtenues sont stockées dans un ordinateur. Celui-ci traite ensuite l'ensemble des signaux obtenus et donne un spectre composite moyen. Il n'est pas possible d'obtenir un tel spectre avec les premiers appareils conçus vers 1950, qui permettaient uniquement la réalisation d'un spectre du proton.

II.3.4.1. Déplacement chimique δ

Le déplacement chimique δ est défini comme en RMN de ^1H et est déterminé par rapport à une référence interne qui est le TMS (tétra-méthyle-silane de formule $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$). On peut remarquer que la « fourchette » des déplacements chimiques du carbone est bien plus large que celle des déplacements chimiques du proton : ils s'étendent sur environ 200 ppm. Alors que ceux de ^1H s'étendent sur 12 ppm. Comme dans la RMN de ^1H , les déplacements chimiques augmentent du carbone primaire au carbone tertiaire et dépendent de la géométrie du carbone. De même, les groupes électro-attracteurs provoquent le déblindage du carbone (déplacement vers les grandes valeurs de δ).

II.3.4.2. Avantage lié à la faible abondance du ^{13}C

Un avantage de la faible abondance du ^{13}C est qu'il y a une absence de couplage carbone-carbone. Deux atomes de carbone voisins, s'ils sont non magnétiquement équivalents, devraient être couplés mais, on n'observe pas de tels couplages.

En effet, le couplage ne peut se réaliser que si deux atomes de ^{13}C sont voisins ; compte tenu de la faible abondance du ^{13}C , la probabilité d'un tel événement est très faible. L'atome de ^{13}C étant entouré d'atomes de ^{12}C qui n'ont pas d'activité magnétique ne présente pas de couplage carbone-carbone.

II.3.4.3. Découplage carbone 13-proton en bande large

Il existe une technique appelée découplage du proton en bande large qui permet de supprimer complètement le couplage ^{13}C - ^1H . Cette méthode utilise un signal de radiofréquence intense et large (de manière à couvrir la gamme entière des fréquences de résonance de tous les ^1H de

la molécule étudiée) qui est appliqué en même temps que l'on enregistre le spectre du ^{13}C . Par exemple, dans un champ magnétique de 5,875 T, le ^{13}C résonne à 62,8 MHz et le ^1H à 250 MHz.

Dans un spectre avec découplage du proton, l'échantillon est irradié aux deux fréquences. Le premier signal de radiofréquence sert à provoquer la résonance magnétique du ^{13}C . L'exposition simultanée au second signal de radiofréquence oblige tous les ^1H de la molécule à subir de rapides basculements. Ces basculements sont suffisamment rapides pour que chaque atome de carbone 13 ne soit pas exposé à des états de spins distincts des ^1H qui lui sont liés mais à un champ magnétique local moyen.

II.3.5. Calcul du tenseur d'écran

Suivant les concepts de base de la physique et l'interprétation qu'il est donné de l'effet des écrans chimiques, il est évident que le tenseur d'écran constitue une propriété électronique qu'il est possible de calculer à l'aide des méthodes de la chimie quantique. Il est clair que le tenseur d'écran constitue la propriété de "réponse" du second ordre de la molécule, vis-à-vis du champ magnétique et des moments magnétiques nucléaires, considérés comme des perturbations. De cette façon, le tenseur d'écran peut être calculé comme la dérivée seconde de l'énergie électronique, selon la formule:

$$\sigma_{K,ij} = \left[\frac{\partial^2 E}{\partial B_j \partial \mu_{Ki}} \right] \quad (35)$$

II.3.5.1. Expression de l'Hamiltonien moléculaire en présence de champ magnétique

Pour le calcul de toute propriété moléculaire, il est essentiel de définir en premier lieu l'Hamiltonien perturbé correspondant. Signalons que, contrairement à la plupart de ces propriétés, quelques difficultés apparaissent dans le cas d'un champ magnétique.

En présence d'un champ magnétique externe, l'opérateur moment cinétique dans l'expression de l'hamiltonien électronique ci-dessous:

$$H = \frac{\vec{P}^2}{2m} + V(\vec{r}) \quad (36)$$

sera simplement remplacé par:

$$\vec{P} \longrightarrow \vec{P}' = \vec{P} + \frac{e}{c} \cdot \vec{A}(\vec{r}) \quad (37)$$

Dans l'équation (37), e définit la charge élémentaire, c la vitesse de la lumière, et $\vec{A}$ le potentiel vecteur qui représente avec le potentiel scalaire $\phi(r)$ les grandeurs fondamentales pour la description d'un champ magnétique [6].

Le champ magnétique est défini par la relation:

$$\vec{B} = \vec{\nabla} \wedge \vec{A} \quad (38)$$

Par substitution, on obtient:

$$H = \frac{(\vec{P} - \frac{e}{c}\vec{A})^2}{2m} + V(\vec{r}) \quad (39)$$

Dans ce cadre, il suffit de considérer des champs magnétiques statiques de la forme:

$$B = \text{Const} \quad (40)$$

qui sont convenablement décrits par le potentiel-vecteur suivant:

$$\vec{A} = \frac{1}{2} \vec{B} \wedge \vec{r} \quad (41)$$

Etant donné que le potentiel-vecteur donné par l'équation (41) satisfait la condition de jauge de Coulomb:

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{A} = 0 \quad (42)$$

On peut réécrire l'Hamiltonien de l'équation (42) comme:

$$H = \frac{\vec{P}^2}{2m} + \frac{e}{mc} \vec{A} \cdot \vec{P} + \frac{e^2}{2mc^2} \vec{A}^2 + V(\vec{r}) \quad (43)$$

Insérant la forme explicite du potentiel-vecteur (équation (41) dans l'équation (43)), il vient:

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m} \Delta - \frac{ie\hbar}{2mc} \vec{B} \cdot (\vec{r} \wedge \vec{\nabla}) + \frac{e^2}{8mc^2} [(\vec{B} \cdot \vec{B})(\vec{r} \cdot \vec{r}) - (\vec{B} \cdot \vec{r})(\vec{B} \cdot \vec{r})] + V(\vec{r}) \quad (44)$$

On obtient aisément les expressions suivantes des dérivées première et deuxième de l'Hamiltonien par rapport à B_i :

$$\frac{\partial H}{\partial B_i} = \frac{ie\hbar}{2mc} (\vec{r} \wedge \vec{\nabla})_i \quad (45)$$

$$\frac{\partial^2 H}{\partial B_i \partial B_j} = \frac{e^2}{4mc^2} [(\vec{r} \cdot \vec{r}) \cdot \delta_{ij} - \vec{r}_i \vec{r}_j] \quad (46)$$

En ajoutant le potentiel-vecteur dû aux moments magnétiques des noyaux:

$$\vec{A} = \frac{\vec{\mu}_K \wedge (\vec{r} - \vec{R}_K)}{|\vec{r} - \vec{R}_K|^3} \quad (47)$$

La dérivée de h par rapport à une composante de $\vec{\mu}_K$ est donnée par la relation:

$$\frac{\partial h}{\partial \mu_{Kj}} = \frac{ie\hbar}{mc} \cdot \frac{[(\vec{r} - \vec{R}_K) \wedge \vec{\nabla}]_j}{|\vec{r} - \vec{R}_K|^3} \quad (48)$$

Pour la dérivée mixte par rapport aux composantes de $\vec{B}$ et $\vec{\mu}_K$ on obtient:

$$\frac{\partial^2 h}{\partial B_i \partial B_j} = \frac{e^2}{4mc^2} \frac{\vec{r} \cdot (\vec{r} - \vec{R}_K) \cdot \delta_{ij} - \vec{r}_j \cdot (\vec{r} - \vec{R}_K)_i}{|\vec{r} - \vec{R}_K|^3} \quad (49)$$

II.3.5.2. La méthode GIAO

La méthode GIAO [6-9] consiste à choisir des origines locales de jauge pour les orbitales atomiques ϕ_i . Ceci veut dire en particulier que les noyaux correspondants sur lesquels sont centrées les OA sont choisis comme une origine de jauge "naturelle".

Un déplacement de l'origine de jauge de $\vec{R}_0$ vers $\vec{R}'_0$ est achevé dans la description théorique par une telle transformation. Pour un système mono électronique, les équations correspondantes s'écrivent:

$$\Psi \longrightarrow \Psi' = \exp(-\wedge(\vec{r})).\Psi \quad (50)$$

$$H \longrightarrow H' = \exp(-\wedge(\vec{r})) H \exp(\wedge(\vec{r})) \quad (51)$$

avec le facteur de jauge défini par:

$$\vec{A}(\vec{r}) = \frac{ie}{2\hbar c} [(\vec{R}'_0 - \vec{R}_0) \wedge \vec{B}]. \vec{r} \quad (52)$$

Dans le cadre de la méthode de GIAO, la transformation de jauge s'écrit:

$$\sum_{i=1}^N \exp\{\wedge_i(\vec{r})\} P_i \quad (53)$$

avec le projecteur défini par:

$$P_i = \sum_j \chi_j S_{ij}^{-1} \chi_j \quad (54)$$

et le facteur de jauge:

$$\vec{A}_i(\vec{r}) = \frac{ie}{2hc} [(\vec{R}_i - \vec{R}_0) \wedge \vec{B}].\vec{r} \quad (55)$$

où $\vec{R}_0$ est l'origine de jauge originale dans l'Hamiltonien et $\vec{R}_i$ est le centre de la fonction de base ϕ_i . Il est évident que le facteur de jauge donné par l'équation (55) décrit un déplacement de l'origine de jauge de $\vec{R}_0$ à $\vec{R}_i$. Le projecteur de l'équation (54) est quelque peu plus compliqué, si l'on tient compte de la non orthogonalité des OA.

Considérons les équations qui définissent les transformations de jauge (équations 50 et 51). Ces équations expliquent une certaine liberté, si des facteurs de phase sont affectés à l'Hamiltonien ou à la fonction d'onde. Elles offrent en fait deux possibilités pour l'interprétation de la méthode GIAO. La première possibilité consiste à appliquer la transformation locale et de travailler avec un Hamiltonien modifié, tout en gardant les fonctions d'onde inchangées. La deuxième possibilité laisse l'Hamiltonien inchangé, mais introduit des facteurs de phase additionnels aux diverses fonctions d'onde. On peut en particulier introduire ces facteurs de phase dans les orbitales atomiques, et décrire la méthode GIAO telle que les calculs des propriétés magnétiques soient ainsi basés sur les fonctions de la base perturbée suivantes:

$$\chi_i(\vec{B}) = \exp\left\{-\frac{ie}{2hc} [\vec{B} \wedge (\vec{R}_i - \vec{R}_0)].\vec{r}\right\} \chi_i(0) \quad (56)$$

au lieu des fonctions habituelles indépendantes du champ $\chi_i(0)$ i c . Les fonctions dépendant du champ, données par l'équation (56) sont appelées dans la littérature Gauge-Including (-Independent) Atomic Orbitals, d'où l'acronyme GIAO. En français, la nomenclature utilisée pour ce type de fonctions est Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge, d'où le symbole OAIJ.

Notons qu'elles portent également le nom d'orbitales de London. Cette méthode fournit une solution satisfaisante pour le problème de l'origine de jauge. La description de la méthode GIAO repose sur l'introduction d'origines de jauge locales dans les expressions des OA, fournissant ainsi des résultats uniques. Le problème de l'origine de jauge est résolu en fixant la jauge de façon optimale; ceci a pour effet d'assurer à la base une convergence rapide. Ainsi, les résultats sont indépendants de la jauge originale (caractérisée par l'origine de jauge commune $\vec{R}_0$) et dans ces conditions, il est plus approprié de parler de résultats indépendants de l'origine de jauge, dans le sens où les résultats pour les propriétés magnétiques sont indépendants de $\vec{R}_0$.

Etant donné que les fonctions de base dépendent explicitement du champ magnétique $\vec{B}$, il apparaît évident que d'un point de vue technique, la dérivation des intégrales mono et bi électroniques non perturbées habituelles implique des termes supplémentaires. Alors que l'approche conventionnelle requiert le type d'intégrales suivantes:

$$\left[\frac{\partial \langle \chi_\mu | h | \chi_\nu \rangle}{\partial B_i} \right]_{\text{conv}} = - \frac{ie\hbar}{2mc} \langle \chi_\mu | (\vec{r} \wedge \vec{\nabla})_i | \chi_\nu \rangle \quad (57.1)$$

$$\left[\frac{\partial \langle \chi_\mu | h | \chi_\nu \rangle}{\partial \mu_{Ki}} \right]_{\text{conv}} = - \frac{ie\hbar}{mc} \langle \chi_\mu | \frac{[(\vec{r} - \vec{R}_K) \wedge \vec{\nabla}]_i}{|\vec{r} - \vec{R}_K|^3} | \chi_\nu \rangle \quad (57.2)$$

$$\left[\frac{\partial \langle \chi_\mu | h | \chi_\nu \rangle}{\partial B_i \partial \mu_{Ki}} \right]_{\text{conv}} = \frac{e^2}{2mc^2} \langle \chi_\mu | \frac{\vec{r} \cdot (\vec{r} - \vec{R}_K) \delta_{ij} - \vec{r}_i (\vec{r} - \vec{R}_K)_j}{|\vec{r} - \vec{R}_K|^3} | \chi_\nu \rangle \quad (57.3)$$

Il est à noter que le calcul de ces intégrales (en particulier les intégrales de type bi électronique) ont toujours constitué le problème majeur de la méthode GIAO. Néanmoins, Pulay a montré que ces intégrales supplémentaires sont étroitement apparentées aux intégrales habituelles obtenues par dérivation géométrique et que grâce aux techniques modernes de la dérivation analytique, il est parfaitement possible de concevoir un code GIAO au niveau SCF [10].

II.3.6. Constantes de couplage indirect spin-spin

A côté du calcul des constantes d'écran chimiques de RMN, la prédiction théorique des constantes de couplage indirect spin-spin KL J entre deux noyaux K et L joue également un rôle important dans la description et l'interprétation des spectres RMN expérimentaux. Les constantes de couplage s'expriment par la dérivée seconde de l'énergie électronique par rapport aux spins des noyaux concernés.

$$J_{KL} = \frac{1}{3\hbar} \sum_i \frac{\partial^2 E}{\partial I_{Ki} \partial I_{Li}} \quad (58)$$

On peut aisément démontrer que dans l'équation (80), il existe quatre contributions. La première (dominante pour les couplages CC et CH) constitue le terme de contact de Fermi (FC), décrite par l'Hamiltonien perturbé suivant:

$$\left[\frac{\partial h}{\partial I_{Ki}} \right]_{\text{FC}} = - \frac{2\pi e^2 g_K g_L}{3m_p C^2} \cdot \delta(\vec{r} - \vec{r}_K) S \quad (59.1)$$

Le second terme décrit l'interaction spin-dipole (SD):

$$\left[\frac{\partial h}{\partial I_{Ki}} \right]_{SD} = \frac{e^2 g_K g_e}{4mM_p C^2} \cdot \frac{(\vec{r} - \vec{r}_K)^2 S - 3S(\vec{r} - \vec{r}_K)(\vec{r} - \vec{r}_K)}{|\vec{r} - \vec{r}_K|^5} \quad (59.2)$$

Finalement, les troisième et quatrième termes représentent les contributions dites diamagnétiques et paramagnétiques spin-orbite (DSO et PSO), telles que:

$$\left[\frac{\partial^2 h}{\partial I_{Ki} \partial I_{Lj}} \right]_{SDO} = \frac{e^4 g_K g_L}{8mM_p^2 C^4} \cdot \frac{(\vec{r} - \vec{r}_K)(\vec{r} - \vec{r}_L)\delta_{ij} - (\vec{r} - \vec{r}_K)_j(\vec{r} - \vec{r}_L)_i}{|\vec{r} - \vec{r}_K|^3 |\vec{r} - \vec{r}_L|^3} \quad (59.3)$$

$$\left[\frac{\partial h}{\partial I_{Ki}} \right]_{PSO} = \frac{ie^2 \hbar g_K}{mM_p C^2} \cdot \frac{[(\vec{r} - \vec{r}_K) \wedge \vec{\nabla}]_j}{|\vec{r} - \vec{r}_K|^3} \quad (59.4)$$

Dans ces équations, s signifie l'opérateur de spin électronique, m la masse de l'électron, M_p la masse du proton, g_K le facteur g du noyau K , et g_e le facteur g de l'électron. Bien que le calcul de J_{KL} ne soit pas gêné par le problème de jauge, il pose encore des problèmes. Les termes FC et SD représentent des opérateurs triplet (notons l'existence du spin électronique s dans les équations (59.1) et (59.2)). Le calcul de ces contributions est alors affecté par les instabilités triplet de la fonction d'onde et par conséquent, les méthodes de type HF-SCF s'avèrent inutiles dans plusieurs cas [11].

D'autre part, le calcul de l'ensemble des constantes de couplage spin-spin est onéreux. Notons enfin que la convergence de la base dans le calcul du terme FC est plutôt lente [12-14] comme l'exige la présence de l'opérateur delta intervenant dans son expression.

Comme les méthodes de type HF échouent dans la plupart des cas, des résultats prometteurs ont déjà été obtenus dans d'autres cadres, faisant intervenir la corrélation. Ainsi, aussi bien des techniques MCSCF [15-16] que CCSD [17-18] ont permis de fournir des données théoriques fiables pour ces propriétés. Malheureusement, leurs applications à de grosses molécules sont gênées par l'exigence de temps de calcul élevé.

Récemment, la méthode de la fonctionnelle de densité a été utilisée dans ce cadre. La première implémentation introduite par Malkin et al. [19] ignore le terme SD qui, dans quelques cas a été prouvé important. Néanmoins, des travaux supplémentaires sont nécessaires afin de tirer des conclusions finales et pertinentes, en ce qui concerne l'applicabilité de la DFT dans le calcul des constantes de couplage spin-spin.

Références

- [1] Kortüm G Kolorimetrie, Photometrie und Spektrometrie, Kap 1.5, 4. Aufl. Springer Berlin Göttingen Heidelberg, (1962), S 21 ff.
- [2] Heinz-Helmut Perkampus, UV-VIS Spectroscopy and Its Applications, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, (1992).
- [3] J.P. Perdew, A. Ruzsinsky, J. Tao, V.N. Staroverov, G.E. Scuseria, G. I. Csouka, *J. Chem. Phys*, 123 (2005) 062001.
- [4] P. Atkins, Physical chemistry, 8 Edition, Oxford University Press, (2006).
- [5] H. Gunther, NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry, 3rd Edition, Masson (2013).
- [6] A. Abragam, The Principles of Nuclear Magnetic Resonance, Oxford University Press, Oxford, (1961).
- [7] F. London, *I. Phys. Radium*, 8 (1937) 397.
- [8] H.F. Hammett, *Mol. Phys*, 1(1958) 203; H.F. Hammett, *Mol. Phys*, 2 (1959) 64.
- [9] R. Ditchfield, *Mol. Phys.* 27 (1974) 789.
- [10] K. Wolinsky, J.F. Hinton, P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc*, 112 (1990) 8251.
- [11] J. Kowalewski, *Prog. NMR Spectr.* 11(1977) 1; J. Kowalewski, A. Laaksonen, in *Theoretical Models of Chemical Bonding, Part 3*, Z.B Maksic (Ed.), Springer, Berlin, p. 386, 1991.
- [12] J. Geertsen, J. Oddershede, G.E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, 87 (1987) 2138.
- [13] J. Oddershede, J. Geertsen, G.E. Scuseria, *J. Chem. Phys.* 92 (1988) 3056; J. Geertsen, J. Oddershede, G.E. Scuseria, *Magn. Reson*, 93 (1991) 455.
- [14] T. Helgaker, M. Jaszunski, K. Ruud, A. Gorska, *Theor. Chem. Acta*, 99 (1998) 175.
- [15] O. Vahtras, H. Agren, P. Jorgensen, H.J.Aa. Jensen, S.B. Paldanius, T. Helgaker, *J. Chem. Phys*, 96 (1992) 6120.
- [16] A. Barsziewicz, M. Jaszunski, K. Trela-Kamienska, T. Helgaker, P. Jorgensen, O. Vahtras, *Theor. Chem. Acta*, 87 (1993) 19; K. Ruud, T. Helgaker, P. Jorgensen, K.L. Bak, *Chem. Phys. Lett*, 226 (1994) 1; T. Helgaker, M. Jaszunski, K. Ruud, *Mol. Phys*, 91 (1997) 881.
- [17] S.A. Perera, H. Sekino, R.J. Barlett, *J. Chem. Phys*, 101, 2186 (1994); S.A. Perera, M. Nooijen, R.J. Barlett, *J. Chem. Phys*, 104 (1996) 3290.
- [18] S.A. Perera, R.J. Barlett, P.v.R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc*, 117 (1995) 8476; S.A. Perera, R.J. Barlett, *J. Am. Chem. Soc*, 118 (1996) 7849.
- [19] O.L. Malkina, D.R. Salahub, V.G. Malkin, *J. Chem. Phys*, 105 (1996) 8793.

Chapitre III

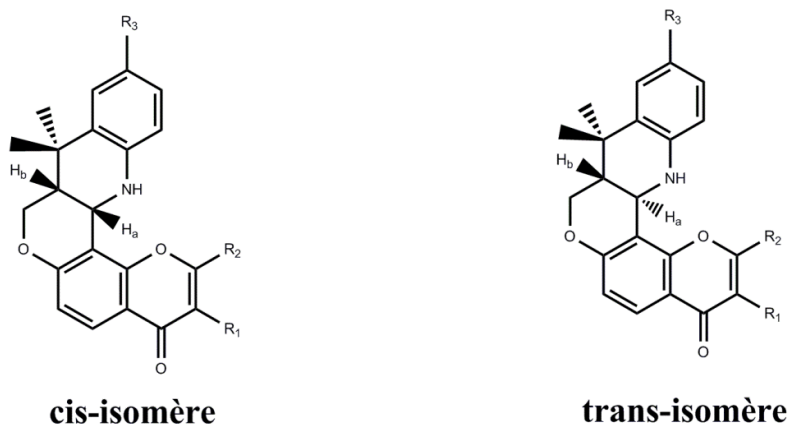
APPLICATION I

Etude théorique de la structure, des propriétés spectroscopiques et l'activité anti-cancer des tétrahydrochroméno[4,3-b]quinoléines

Introduction

Les dérivés du 6H-chromeno[4,3-b]quinoléine constituent des récepteurs d'œstrogènes modérés du type ER β [1] avec un large spectre d'activités biologiques (bactériostatique, ulcérogène, anti-inflammatoire, modulateurs de glucocorticoïde et modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone)[2]. Récemment, les dérivés tétrahydrochroméno[4,3-b]quinoléines ont été synthétisés et il a été trouvé expérimentalement qu'ils possèdent une activité contre les lignées cellulaires MCF-7 (récepteurs d'œstrogènes positifs) et MDA-MB-231 (récepteurs d'œstrogènes négatifs) du cancer du sein humain.

Expérimentalement [3], il a été montré que la réaction du dérivé 2-azadiènes et 7-O-prényl dérivés de 8-formyl-2,3-di-substituées chromenones donne de bons à excellents rendements en *cis*-tétrahydrochroméno[4,3 -b]quinoléines et les stéréoisomères *trans* n'ont pas été obtenus (Schéma 1). En outre, seul le composé 2-*cis* a été trouvé actif contre les lignées cellulaires MCF-7 et MDA-MB-231 du cancer du sein.



	MDA-MB-231	MCF-7	Produit ^a cis:trans
1 : R ₁ , R ₂ , R ₃ = CH ₃	no-active	no-active	100:0
2 : R ₁ = CH ₃ , R ₂ = H, R ₃ = H	active	active	100:0

a : Ratio du produit

Figure 1

Notre objectif dans ce travail est de réaliser une étude théorique de la structure géométrique des stéréoisomères cis et trans du tétrahydrochroméno[4,3-b]quinoléines afin de mettre en évidence la préférence de stéréo-isomère cis obtenu expérimentalement. Les paramètres géométriques calculés sont comparés avec les données RX disponibles. Les déplacements chimiques ¹H et ¹³C ont été calculés dans le solvant chloroforme et comparés avec les données expérimentales. Les valeurs des constantes de couplage ont été également calculés afin de mettre en évidence les positions relatives des protons H_a et H_b (figure 1). En outre, les spectres IR et UV-vis ont également prédits. Enfin, nous présentons une analyse théorique, basé sur le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) et le docking moléculaire, pour tenter d'expliquer l'origine de l'activité anti-cancer du composé **2-cis**.

III.1. Méthodologie des calculs

Tous les calculs ont été effectués avec le programme Gaussian 09 [4] et visualisés avec le logiciel Gaussview [5] sur un PC i7. Pour l'optimisation de la géométrie, la géométrie initiale du composé 1-cis a été obtenu à partir des données expérimentales RX puis suivie par une optimisation en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) [6] avec la

fonctionnelle B3LYP [7-8] et la base standard 6-31G(d). L'effet des deux solvants chloroforme et d'acétonitrile sur la géométrie d'équilibre sont également pris en compte. On note que, expérimentalement [3], le meilleur rendement des composés-étudier a été obtenu dans l'acétonitrile (93%) en comparant avec le chloroforme (63%), pour cette raison nous avons optimisé les géométrie dans les deux solvants pour voir l'effet de solvation sur les paramètre géométrique. Les fréquences de vibration ont été calculées en utilisant la méthode B3LYP/6-31G(d) et les fréquences harmoniques ont été multipliées par un facteur d'échelle 0,9614 pour obtenir le meilleur accord avec les données expérimentales [9]. Les points stationnaires ont été caractérisés par les valeurs positives de toutes les fréquences calculées. Les attributions des fréquences de vibration pour les deux isomères **1-cis** et **2-cis** ont été effectuées à l'aide du logiciel VEDA [10]. Les bandes d'absorption (UV-visible) ont été calculées en utilisant la théorie fonctionnelle de densité dépendante du temps TDDFT/B3LYP/6-31G(d). Les déplacements chimiques ^1H et ^{13}C ont été calculés avec la méthode GIAO (*Gauge Independent Atomic Orbital*) [11], qui est l'une des approches les plus communes pour le calcul du blindage magnétique nucléaire. On note que la fonctionnelle DFT WP04 récemment proposée a été trouvée plus fiable que la fonctionnelle B3LYP pour le calcul des déplacements chimiques ^1H [12]. L'effet du solvant chloroforme sur les déplacements chimiques RMN calculées ont été inclus à l'aide du modèle IEFPCM (integral equation formalism polarizable continuum model) [13]. Les constantes de couplage ont été calculés au niveau B3LYP/6-31G(d, p) en utilisant la méthode spin-spin GIAO.

Les simulations du docking moléculaire ont été effectuées avec le programme AutoDock 4,2 [14] en utilisant l'algorithme génétique Lamarckien [15]. Les coordonnées du domaine de liaisons du raloxifène cristallisé (Référence) avec le récepteur d'œstrogène a été extrait de la banque PDB (Protein Data Bank) (PDB ID: 1ERR) [16] et cette structure a été préparée pour le docking à l'aide des outils de Autodock (tous les hydrogènes, charges Gasteiger et types d'atomes ont été ajoutés. Enfin, les molécules d'eau ont été retirés de la protéine. La taille de la boîte a été réglée aux dimensions de 30Å, 30Å et 30Å, pour couvrir tout le site actif de l'enzyme. Le centre de la boîte de grille a été fixé à $x = 67,97$, $y = 34,84$ et $z = 74,42$ avec un espacement de grille de 1,00 Å. À la fin de le docking, les ligands avec l'énergie libre (ΔG) les plus faibles ont été considérés comme des résultats les plus appropriés. Les fichiers de structures obtenues ont été analysés en utilisant le programme de visualisation Discovery Studio.

III.2. Résultats et discussions

III.2.1. Géométries

Les données de rayons X ne sont disponibles que pour le stéréo-isomère **1-cis** (schéma 2). Ce composé a été considéré comme un modèle de référence pour la validation du niveau du calcul utilisé pour les autres systèmes.

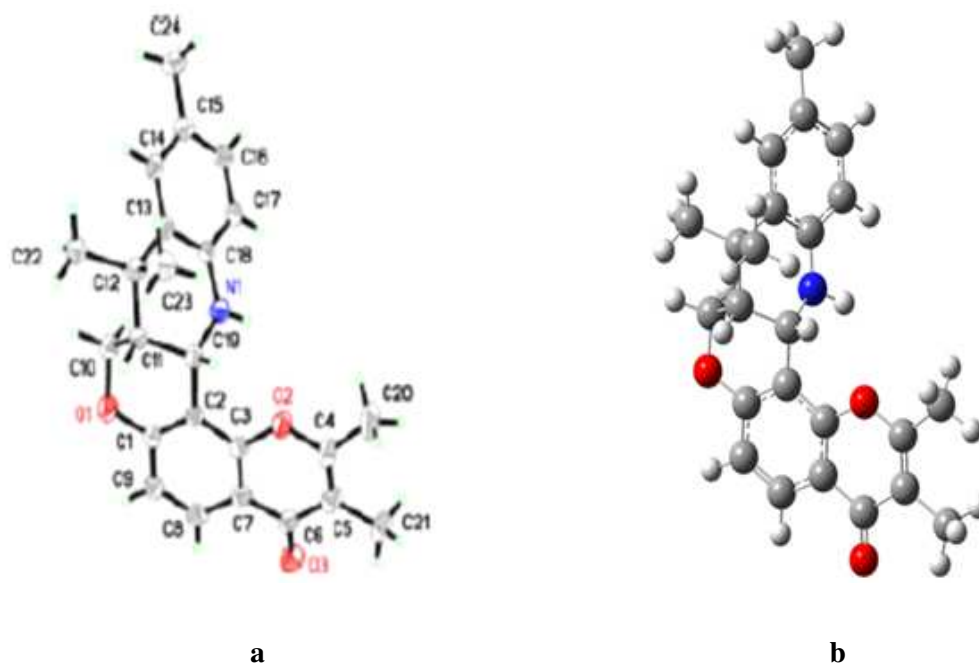


Figure 2: (a) Structure RX, (b) structure optimisée du composé **1-cis**.

Les optimisations de la géométrie ont été réalisées en phase gazeuse, dans le chloroforme ($\epsilon = 4,7113$) et dans l'acétonitrile ($\epsilon = 35,688$). Le tableau 1 résume certains paramètres géométriques sélectionnés (longueurs et angles de liaisons) pour le composé **1-cis**. Il s'avère que les paramètres géométriques, dans les trois milieux (phase gazeuse, chloroforme et acétonitrile) sont proches et par conséquent, on peut conclure que les solvants ont des effets négligeables sur les structures géométriques. Pour la géométrie en phase gazeuse du composé **1-cis**, les écarts moyens (MDs) pour l'ensemble des longueurs et angles de liaison sont $-0.006\text{\AA}$ et -0.02° respectivement, tandis que les écarts absolus (ADs) pour l'ensemble des longueurs et angles de liaison sont $0.008\text{\AA}$ et 0.69° respectivement.

Tableau 1: Certains paramètres géométriques sélectionnés calculés et expérimentale du composé **1-cis** au niveaux B3LYP / 6-31G (d) pour les deux phases gazeuse et solvant.

	Exp.	B3LYP/6-31G(d)		
		Gaz	CHCl ₃	CH ₃ CN
Longueurs de liaison(Å)				
C1 O1	1.360	1.355	1.356	1.354
C1 C2	1.390	1.399	1.398	1.399
C1 C9	1.406	1.411	1.412	1.413
C2 C3	1.402	1.404	1.403	1.404
C2 C19	1.514	1.514	1.514	1.515
C10 O1	1.446	1.442	1.445	1.446
C10 C11	1.524	1.530	1.530	1.530
C11 C19	1.533	1.539	1.539	1.540
C11 C12	1.552	1.562	1.561	1.562
C12 C13	1.527	1.535	1.535	1.536
C13 C18	1.406	1.410	1.411	1.412
C18 N1	1.375	1.395	1.396	1.397
C19 N1	1.452	1.462	1.463	1.464
Angles de liaison (°)				
O1 C1 C2	122.39	122.64	122.70	122.72
O1 C1 C9	115.70	116.11	116.05	116.03
C2 C1 C9	121.90	121.22	121.22	121.23
C1 C2 C3	116.63	117.17	117.15	117.15
C1 C2 C19	122.56	120.81	120.81	120.84
C3 C2 C19	120.74	122.00	122.02	122.01
O1 C10 C11	111.51	111.40	111.44	111.49
C10 C11 C19	108.43	107.60	107.78	107.89
C10 C11 C12	113.87	115.22	115.02	114.94
C19 C11 C12	111.73	111.89	111.87	111.87
N1 C19 C2	109.26	109.73	109.67	109.60
N1 C19 C11	110.39	108.53	108.70	108.81
C2 C19 C11	109.78	109.78	109.71	109.69
C1 O1 C10	115.20	118.00	118.14	118.20

D'excellentes corrélations linéaires de la forme $Y=AX+B$ entre les paramètres géométriques calculés et mesurés ont été obtenues :

$$d_{\text{calc}} = 0.998d_{\text{exp}} - 0.0083, R=0.994, SD= 0.008, N=32 \quad (\text{pour les longueurs de liaison})$$

$$A_{\text{calc}} = 0.994A_{\text{exp}} - 0.693, R=0.979, SD= 1.096, N=51 \quad (\text{pour les angles de liaison})$$

La superposition atome par atome de la structure obtenue par diffraction aux rayons X et la géométrie optimisée est illustrée dans le schéma 3. La faible valeur de l'erreur quadratique moyenne 0.3730, montre un bon accord entre la structure de rayons X et la

géométrie optimisée. Cependant, il est intéressant de noter ici que les résultats expérimentaux correspondent à la phase solide et les résultats calculés correspondent à la phase gazeuse. A l'état solide, l'existence du champ cristallin ainsi que les interactions intermoléculaires connectant l'ensemble des molécules expliquent les petits écarts entre les paramètres géométriques calculées et expérimentaux [17].

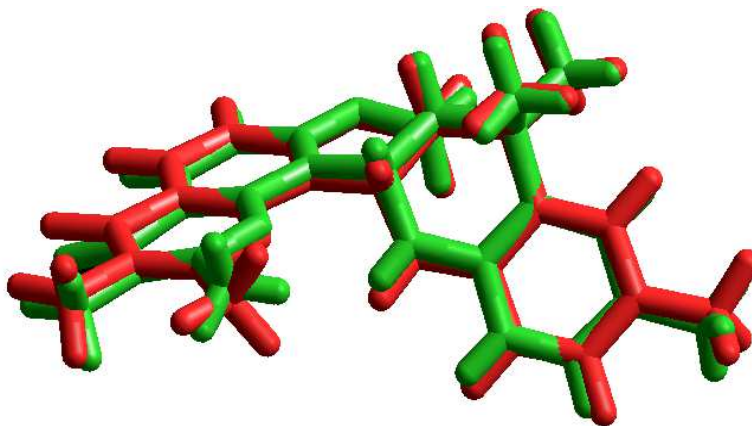
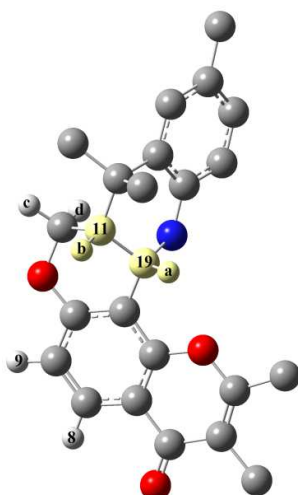
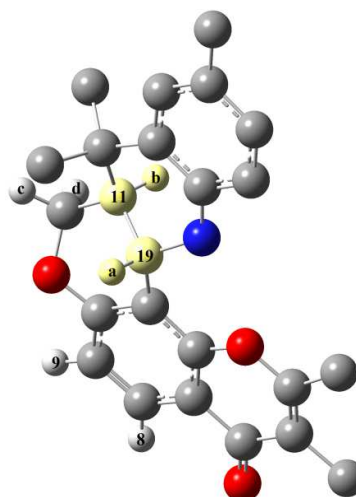


Figure 3: Superposition atome sur atome de la structure optimisée B3LYP/6-31G(d) (rouge) sur la structure expérimentale RX (vert) du composé **1-cis**.

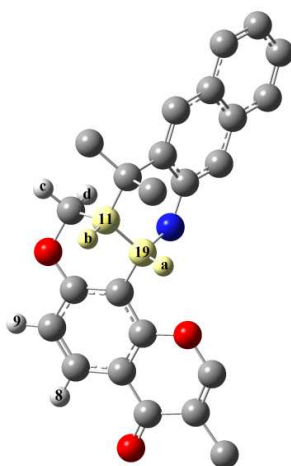
Par conséquent, le niveau B3LYP/6-31G(d) semble être un bon niveau de calcul pour prédire les géométries moléculaires des autres dérivés pour lesquels les données RX ne sont pas disponibles. Par conséquent, le niveau de calcul B3LYP/6-31G(d) a été utilisé pour l'optimisation des géométries d'équilibre des autres stéréoisomères, à savoir, **1-trans**, **2-cis**, **2-trans** (voir figure 4).



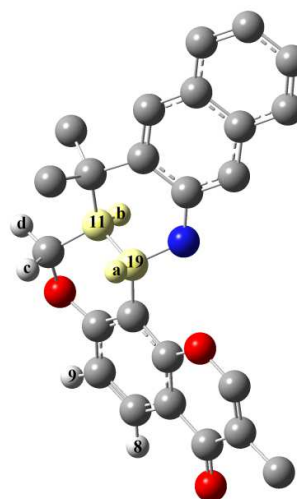
1-cis
 $H_a-C_{19}-C_{11}-H_b = -54.028$
 $E(\text{u.a.}) = -1210.05808$



1-trans
 $H_a-C_{19}-C_{11}-H_b = 169.395$
 $E(\text{u.a.}) = -1210.04530$



2-cis
 $H_a-C_{19}-C_{11}-H_b = -52.213$
 $E(\text{u.a.}) = -1285.06393$



2-trans
 $H_a-C_{19}-C_{11}-H_b = 170.785$
 $E(\text{u.a.}) = -1285.0612$

Figure 4: Géométries optimisées des isomères **1-cis**, **2-cis**, **1-trans** and **2-trans**.

On remarque que l'isomère **1-cis** est plus stable que le **1-trans** avec un écart de 8 kcal/mol. La même tendance est observée pour le composé **2-cis**. En effet, l'énergie de composé **2-cis** est inférieure à **2-trans** par 1.7 kcal/mol. En conclusion, les isomères **cis** sont plus stables que les isomères **trans** comme il a été trouvé expérimentalement [3].

III.2.2. Reproduction spectroscopique

III.2.2.1. attributions des fréquences de vibration

Les spectres IR des composés **1-cis** et **2-cis** ont été calculés au niveau B3LYP/631G(d). Les vibrations les plus importantes expérimentales et calculées sont données dans le tableau 2. Les valeurs calculées sont ajustées avec le facteur d'échelle 0.9614 correspondant au niveau de calcul B3LYP/631G(d). Les intensités des bandes de vibration ainsi que les distributions des énergies potentielles PED sont données dans le même tableau.

Tableau 2: Fréquences de vibration des composés **1-cis** et **2-cis**.

1-cis						
ν	Fundamental	Exp.	B3LYP/6-31G(d)			
			Unscaled	Fixed scaled	IR int.	PED% avec VEDA
ν_1	$\nu(\text{NH})$	3362	3585	3447	12.1	s1 100
ν_2	$\nu(\text{CH})$	2923	3165	3042	12.1	s6 13 s9 80
ν_3	$\nu(\text{C=O})$	1639	1727	1660	3101	s26 83
ν_4	$\nu(\text{C=C})$	1607	1676	1611	53.3	s29 45 s53 11
ν_5	$\delta_{\text{ip}}(\text{C-C-H})$	1510	1558	1498	159.3	s37 10 s62 17 s65 25
ν_6	$\delta(\text{C-N-H})$	1437	1512	1453	80.4	s57 32 s76 24
ν_7	$\nu(\text{C-O})$	1261	1299	1249	220.4	s38 20
ν_8	$\nu(\text{C-C})$	1191	1198	1152	166	s40 24 s59 18
ν_9	$\nu(\text{C-N})$	1097	1145	1100	5.6	s46 30
ν_{10}	$\gamma(\text{C-H})$	814	852	819	16.6	s105 10 s106 62
ν_{11}	$\gamma(\text{C-H})$	788	817	785	7.6	s111 36

2-cis						
ν_i	Fundamental	Exp.	B3LYP/6-31G(d)			
			Unscaled	Fixed scaled	IR int.	PED% avec VEDA
ν_1	$\nu(\text{NH})$	3338	3597	3458	19.7	s1 100
ν_2	$\nu(\text{CH})$	2921	3042	2925	8.4	s11 76
ν_3	$\nu(\text{C=O})$	1642	1736	1669	345.8	s24 76
ν_4	$\nu(\text{C=C})$	1601	1663	1599	96.8	s30 62
ν_5	$\delta_{\text{ip}}(\text{C-C-H})$	1524	1566	1506	6.1	s58 26 ; s64 14 ; s68 11
ν_6	$\delta_{\text{ip}}(\text{C-N-H})$	1437	1529	1470	158.2	s58 16
ν_7	$\gamma(\text{CH}_3)$	1388	1447	1391	2.2	s72 90
ν_8	$\nu(\text{O-C})$	1249	1292	1242	209.2	s33 38 ; s40 11
ν_9	$\delta_{\text{ip}}(\text{C-C-H})$	1177	1225	1178	8.7	s38 25 ; s68 24
ν_{10}	$\nu(\text{N-C})$	1067	1144	1100	1.7	s46 22
ν_{11}	$\gamma(\text{C-H})$	813	840	808	20.6	s112 67
ν_{12}	$\gamma(\text{C-H})$	755	785	755	15.9	s133 11 ; s151 53

ν = élongation;

δ_{ip} = déformation symétrique de l'angle dans le plan.

γ = déformation de l'angle en dehors du plan.

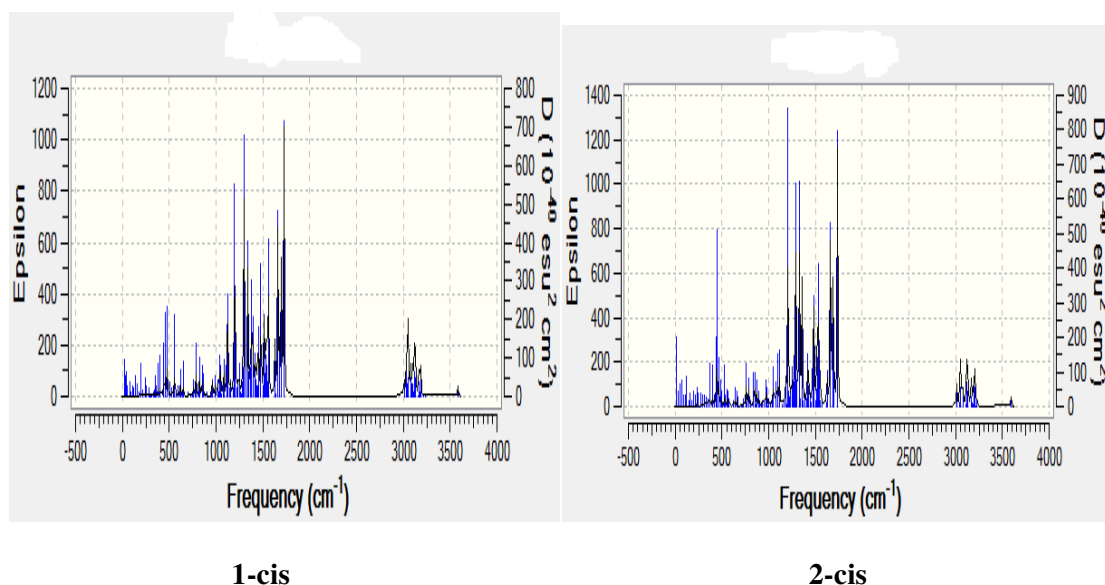


Figure 5: Les spectres de vibrations calculées au niveau B3LYP/631G(d), pour les composés **1-cis** et **2-cis**.

(a) vibrations N-H

Les vibrations d'élongations aromatiques N-H se produisent à $3300\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$. Ce sont des bandes très fortes dans le spectre FT-IR [18]. Pour les composés **1-cis** et **2-cis**, la vibration d'élongation N-H est située à 3362 et 3338 cm^{-1} , respectivement. Les fréquences calculées sont 3481 cm^{-1} (pour **1-cis**) et 3457 cm^{-1} (pour **2-cis**).

(b) vibrations C-H

La structure aromatique montre la présence de vibrations d'élongation C-H dans l'intervalle $3000\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$, qui est la région caractéristique de l'élongation C-H [19]. Dans notre travail, les vibrations d'élongations asymétriques C-H sont observées à 3050 et 3060 cm^{-1} pour **1-cis** et **2-cis**, respectivement. Les fréquences correspondantes calculées sont 2928 cm^{-1} (pour **1-cis**) et 2921 cm^{-1} (pour **2-cis**).

Les vibrations C-H hors-plan apparaissent normalement dans la région $800\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$ [20-21]. Pour les composés **1-cis** et **2-cis**, elles sont situés à $788 \sim 814\text{ cm}^{-1}$ et $755 \sim 813\text{ cm}^{-1}$ respectivement. Les fréquences calculées correspondantes sont $785 \sim 819\text{ cm}^{-1}$ (pour **1-cis**) et $755 \sim 808\text{ cm}^{-1}$.

(c) vibrations C=O

Les vibrations du groupement carbonyle se produisent dans la région $1600\text{--}1850\text{ cm}^{-1}$ [22]. Les vibrations d'élongations C=O ont été enregistrées expérimentalement à 1639 et 1642 cm^{-1} pour **1-cis** et **2-cis**, respectivement. Les fréquences calculées correspondantes sont 1659 cm^{-1} (pour **1-cis**) et 1669 cm^{-1} (pour **2-cis**).

(d) vibrations C=C

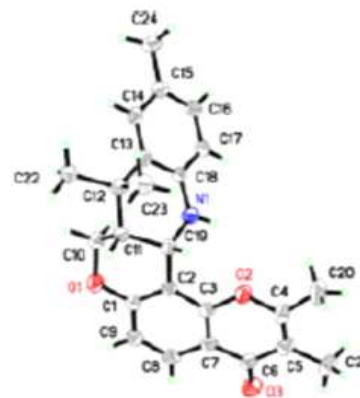
Dans la structure aromatique, l'élongation C=C a été enregistrée à 1601 et 1607 cm^{-1} pour **1-cis** et **2-cis**, respectivement. Les fréquences calculées correspondantes sont 1631 cm^{-1} (pour **1-cis**) et 1633 cm^{-1} (pour **2-cis**). Ces valeurs sont dans l'intervalle $1600\text{ cm}^{-1}\text{--}1640\text{ cm}^{-1}$ donné dans la littérature [23].

III.2.2.2. Déplacements chimiques RMN ^{13}C

Les valeurs calculées et expérimentales des déplacements chimiques RMN ^{13}C pour les composés **1-cis** et **2-cis** sont données dans le tableau 3. Les spectres RMN ^{13}C prédits par la DFT, sont donnés en ppm (parties par million) par rapport au tétraméthylsilane (TMS). On note que le déplacement chimique TMS a été calculé au même niveau de calcul B3LYP/6-31G(d) et la valeur correspondante dans le chloroforme est 190.08 ppm .

Le tableau 3 montre que les déplacements chimiques calculés pour les atomes de carbones sont en bon accord avec les résultats expérimentaux. En effet, les carbones aromatiques donnent des signaux de 100 à 200 ppm [24-25]. Les valeurs expérimentales des déplacements chimiques des carbones aromatiques des composés **1-cis** et **2-cis** varient de $111,1$ à $177,3\text{ ppm}$ et les valeurs calculées varient de $118,2$ à $167,7\text{ ppm}$ et.

Les carbones C1, C3, C4 et C6 sont déblindés à cause des atomes d'oxygène voisins. En effet, l'électronégativité de l'atome d'oxygène retire la densité électronique autour de l'atome de carbone et provoque le déblindage. En raison de ce phénomène, une faible valeur du champ magnétique serait nécessaire pour amener les atomes de carbone à la résonance [26]. On note que l'écart maximum entre les déplacements chimiques calculés et les données



expérimentales est , 9,9 ppm, obtenu pour le carbone C6 pour les deux isomères **1-cis** et **2-cis**.

Tableau 3: Les déplacements chimiques ^{13}C calculées et expérimentales pour **1-cis** et **2-cis**.

Atome	1-cis		Atome	2-cis	
	Exp.	B3LYP/6-31G(d)		Exp.	B3LYP/6-31G(d)
C6	177.3	166.5	C6	177.3	167.6
C4	160.7	157	C1	158.6	151.8
C1	157.9	151.7	C3	155.7	150.2
C3	155.1	149.2	C4	150.8	145.3
C18	137.9	132.3	C22	138.8	133.3
C8	128	122.8	C20	132.9	127
C14	126.6	122	C13	129.3	124.1
C16	126.4	121.9	C8	129	122.4
C13	126.2	120.6	C16	128.8	122.2
C15	116.8	120.5	C14	126.4	121.2
C5	116	115.8	C15	125.5	120.6
C7	115	112.2	C18	124.2	120.1
C9	113.5	108.9	C5	121	119.2
C17	111.1	108.2	C19	120	119
C10	64.3	64.1	C17	118.2	115.4
C19	40.5	43.1	C7	116	113.7
C11	40.4	41.9	C9	115.3	109.5
C23	34.1	36.9	C2	110.9	108.2
C12	33.2	36.4	C10	64.5	63.7
C2	29.6	30.1	C23	44.3	43.2
C22	25.7	26.8	C11	39.7	41.7
C24	20.6	21.6	C12	34.3	37.2
C20	18.5	18.7	C26	31.8	36.4
C21	9.9	9.9	C21	29.6	31.2
			C25	27.9	27.1
			C24	11.1	14.7

se référer à la structure du **1-cis** pour la numérotation des atomes.

La corrélation entre les déplacements chimiques RMN ^{13}C calculées et expérimentales est généralement linéaire et elle est de la forme $\delta_{\text{calc}} = a \delta_{\text{exp}} + b$. Une excellente relation linéaire a été obtenue pour les deux structures **1-cis** et **2-cis** (voir figure 6).

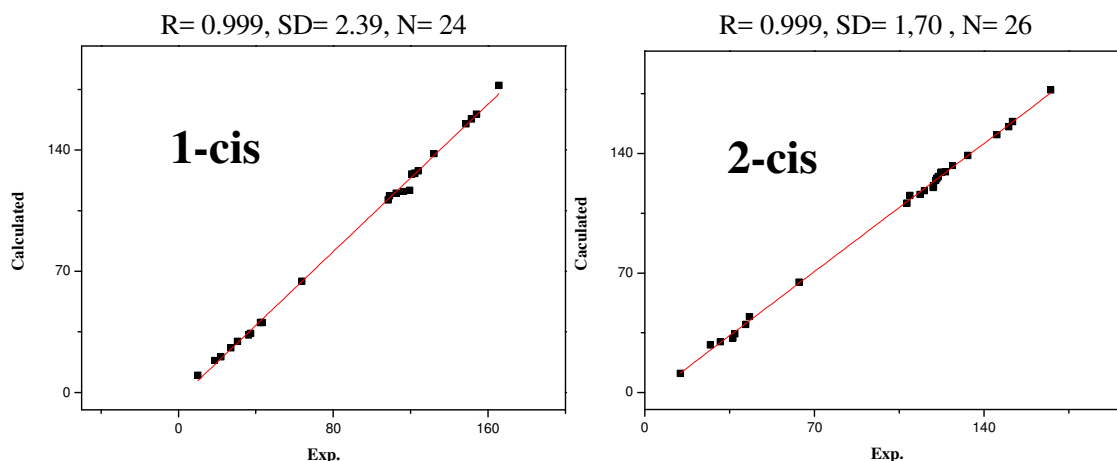


Figure 6: Corrélation entre les déplacements chimiques RMN ^{13}C calculés et expérimentales pour les composés **1-cis** et **2-cis**.

III.2.2.3. Déplacements chimiques RMN ^1H

La RMN proton sert comme une grande ressource pour déterminer la structure d'un composé organique contenant des atomes d'hydrogène. Dans ce travail, nous avons calculé les déplacements chimiques ^1H en utilisant la méthode WP04 qui est une nouvelle version de la fonctionnelle DFT B3LYP. La fonctionnelle WP04 a été re-paramétrisée pour prédire les déplacements chimiques RMN ^1H dans le chloroforme. Cette fonctionnelle a été trouvée plus appropriée et plus précise pour les prédictions de déplacements chimiques ^1H [12]. Les valeurs des déplacements chimiques ^1H calculées et expérimentales sont données dans le tableau 4. Le déplacement chimique ^1H de TMS a été calculé au même niveau de calcul dans le solvant chloroforme. La valeur obtenue est 32,361 ppm.

Tableau 4: Les déplacements chimiques ^1H calculées et expérimentales pour **1-cis** et **2-cis**.

Atome	1-cis		Atome	2-cis	
	Exp.	WP04		Exp.	WP04
H8	7.95	7.78	H8	8.12	7.85
H9	6.91	6.57	H4	8.03	7.42
H14	6.81	6.59	H14	7.73	7.25
H16	6.76	6.58	H16	7.62	7.22
H17	6.37	5.97	H19	7.46	7.09
Ha	4.99	4.81	H18	7.33	7.02
Hd	4.3	4.37	H17	7.14	6.89
H-N	4.08	3.35	H9	6.86	6.61
Hc	3.9	4.22	H21	6.7	6.21
H(Me4)	2.43	2.22	Ha	5.05	5.01
H(Me1)	2.23	2.04	Hc	4.45	4.29
H(Me5)	1.99	1.93	H-N	4.33	3.71
Hb	1.92	2	Hd	4.19	4.29
H(Me2)	1.48	1.38	Hb	2.03	2.11
H(Me3)	1.43	1.37	H(Me3)	1.98	1.89
			H(Me2)	1.86	1.54
			H(Me1)	1.8	1.47

se référer à la structure du **1-cis** pour la numérotation des atomes.

Une excellente corrélation linéaire a été obtenue entre les valeurs des déplacements chimiques RMN ^1H calculées et expérimentales (voir figure 7).

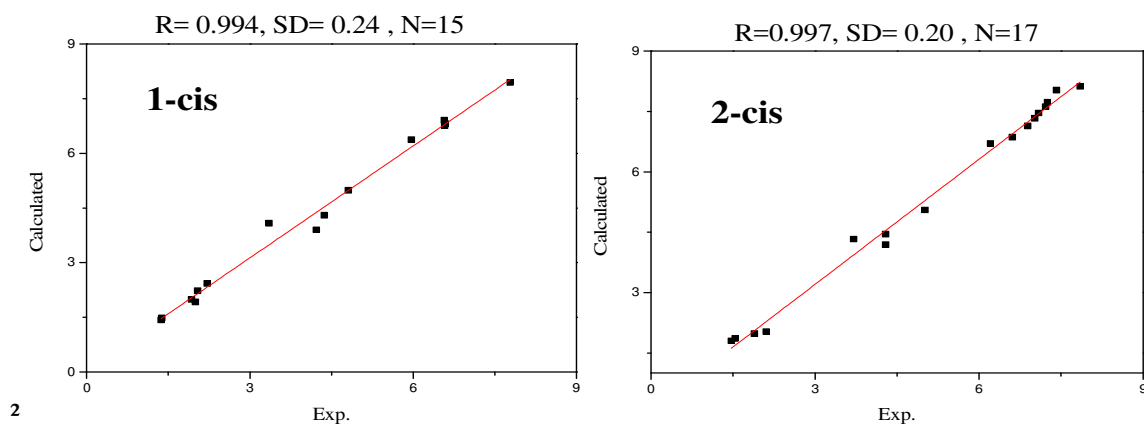
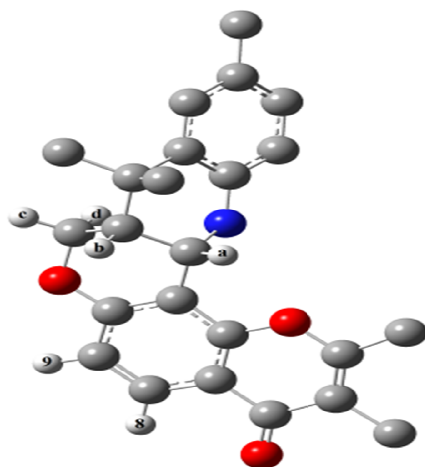


Figure 7: Corrélation entre les déplacements chimiques ^1H calculées et expérimentales pour les composés **1-cis** et **2-cis**.

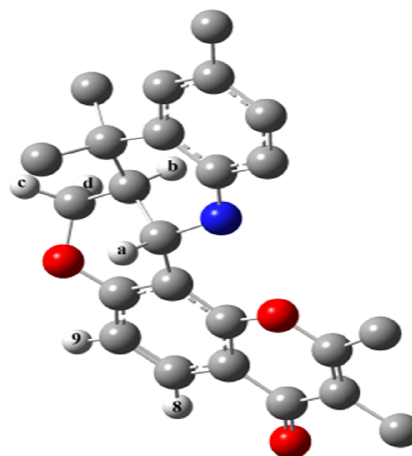
III.2.2.4. Constantes de couplage proton-proton

Les constantes de couplage calculés et expérimentaux pour les quatre isomères **1-cis**, **1-trans**, **2-cis**, et **2-trans** sont donnés dans le tableau 5.

Les constantes de couplage vicinaux calculés J_3 (Ha-Hb), J_3 (Hb-Hc), et J_3 (Hb-Hd) pour les composés **1-cis** et **2-cis** sont 3,2-3,4, 3,5-3,6 et 10,4 Hertz, respectivement, indiquant que les couples de protons Ha/Hb et Hb/Hc sont en position *cis*, tandis que les couples de protons Hb/Hd sont en position *trans*. On note que les protons Ha et Hb des deux cycles tétrahydropyrane et pipéridine se trouvent être dans une orientation équatoriale-axiale comme prévu expérimentalement.



1-cis



1-trans

Les constantes de couplage vicinaux calculés J_3 (Ha-Hb), J_3 (Hb-Hc), et J_3 (Hb-Hd) pour les composés **1-trans** et **2-trans** sont de 8,5-8,8, 9,9-10,4, et 3,1-5,3 Hertz respectivement, indiquant que les couples de protons Ha/Hb et Hb/Hc sont en position *trans*, tandis que les couples de protons Hb/Hd sont en position *cis*.

-Les valeurs de constante de couplage à longue distance J_4 (Ha-Hc) dans les composés **1-cis** et **2-cis** sont environ 0,8 Hertz indiquant que les protons Ha et Hc sont dans la conformation W.

La comparaison des valeurs calculées avec les valeurs expérimentales indique la fiabilité de la méthode B3LYP/6-31G(d, p) pour le calcul des constantes de couplage.

Tableau 5: Constantes de couplage pour les isomères **1-cis**, **1-trans**, **2-cis**, et **2-trans**.

Comp.	$J^3 (H_aH_b)$		$J^3 (H_bH_c)$		$J^2 (H_cH_d)$		$J^3 (H_bH_d)$		$J^3 (H_8H_9)$		$J^4 (HaH_c)$	
	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.
1-cis	3.2	3.7	3.6	3.7	11.8	12.0	10.4	12.0	8.5	9.0	0.8	1.5
1-trans	8.5	NA	10.4	NA	12.8	NA	5.3	NA	8.3	NA	0.1	NA
2-cis	3.4	3.7	3.5	3.7	11.9	12.0	10.4	12.0	8.6	9.0	0.8	1.5
2-trans	8.8	NA	9.9	NA	12.3	NA	3.1	NA	8.5	NA	0.8	NA

se référer à la structure du **1-cis** pour la numérotation des atomes.

III.2.2.4. UV-Vis

La méthode de TD-DFT est une approche fiable largement utilisée pour la prédiction des spectres d'absorptions électroniques. Les spectres UV-Vis expérimentales de **1-cis** et **2-cis** ne sont pas disponibles dans la littérature. Dans ce travail, nous avons fait une prédiction théorique des spectres d'absorptions électroniques des composés **1-cis** et **2-cis** en utilisant la méthode TDDFT/B3LYP/6-31G(d) sur les géométries optimisées. Les calculs ont été effectués en phase gazeuse et dans le chloroforme. Les énergies d'excitations calculées, les forces d'oscillateurs (f) et les longueurs d'onde (λ) sont donnés dans le tableau 6. les spectres UV-Vis estimé pour les composés considérés sont présentés dans la figure 8. Les transitions les plus fortes sont situées à 235.20 et 235.43 nm avec une force d'oscillateur $f = 0.298$ et 0.791 en phase gazeuse et 241.47 et 242.25 nm avec une force d'oscillateur $f = 0.2145$ et 0.7501 dans le chloroforme pour **1-cis** et de **2-cis**, respectivement.

Tableau 6: longueur d'onde d'absorption λ (nm), les énergies d'excitations (eV) et les forces d'oscillateurs (f) pour les composés **1-cis** et **2-cis**.

Comp.	Gas				CHCl ₃			
	λ (nm)	E(eV)	(f)	Major contribution	λ (nm)	E(eV)	(f)	Major contribution
1-cis	232.4	5.34	0.298	H→L+4	241.47	5.1123	0.2145	H→L+4
2-cis	235.43	5.27	0.791	H→ L+4	243.25	5.1011	0.7501	H→L+4

On remarque une légère augmentation des longueurs d'ondes lors du passage de la phase gazeuse à la phase liquide, indiquant qu'en présence du solvant, l'excitation HOMO-LUMO+4 nécessite une énergie plus grande.

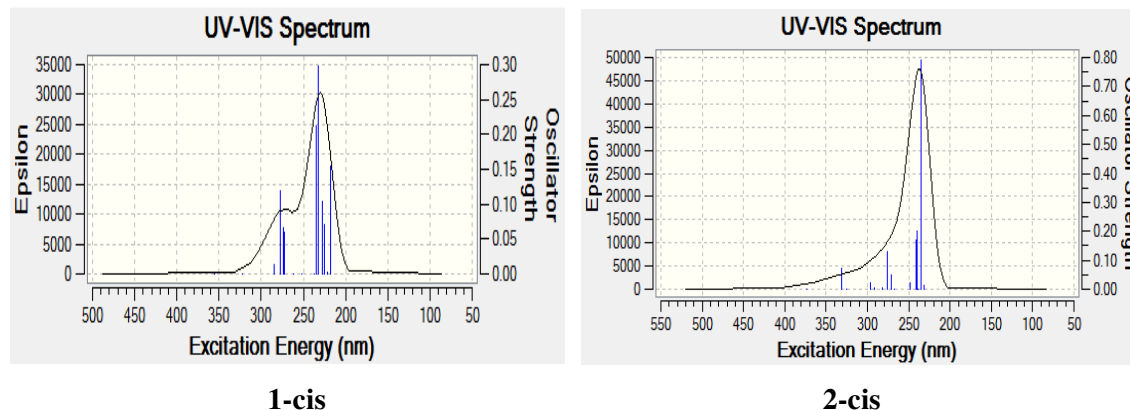


Figure 8: Les spectres UV-Vis de **1-cis** et **2-cis** calculées avec TDDFT/ B3LYP/6-31G(d).

III.2.3. Analyse théorique de l'activité anti-cancer

III.2.3.1. Potentiel Electrostatique Moléculaire (MEP)

Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) qui est lié à la densité électronique est un descripteur très efficace pour la détermination des sites préférentiels pour les attaques électrophiles et nucléophiles ainsi que les interactions des liaisons hydrogène[27]. Afin de prédire les sites réactifs pour une attaque électrophile et nucléophile pour les molécules **1-cis** et **2-cis**, le MEP a été calculé au B3LYP/6-31G(d) en utilisant les géométries optimisées. Les spectre des couleurs du potentiel électrostatique sont représentés par des couleurs différentes (voir figure 9). Les augmentations potentielles dans l'ordre rouge <orange <jaune <vert <bleu. Le code couleur de ces cartes est dans l'intervalle compris entre -0,136 u.a. à 0,136 u.a. pour le composé **1-cis** et -0,140 u.a. à 0,140 u.a. pour le composé **2-cis**. Les régions positives (bleu) de MEP sont liées à la réactivité nucléophile et les régions négatives (rouge) sont liées à la réactivité électrophile (voir figure 9). Comme on peut le voir sur la carte MEP, les régions négatives sont principalement localisées sur les atomes d'oxygène, O1, O2 et O3. La charge électrostatique ponctuelle calculée sur l'atome O2 en **1-cis** et **2-cis** est -0,01748 u.a. et -0,01452 u.a. respectivement, montrant qu'en absence du groupement méthyle en position 2 de tétrahydrochroméno[4,3-b]quinoline, la valeur de MEP négatif ponctuel sur l'atome O2 augmente. C'est-à-dire la région négative en absence du groupement méthyle est plus importante.

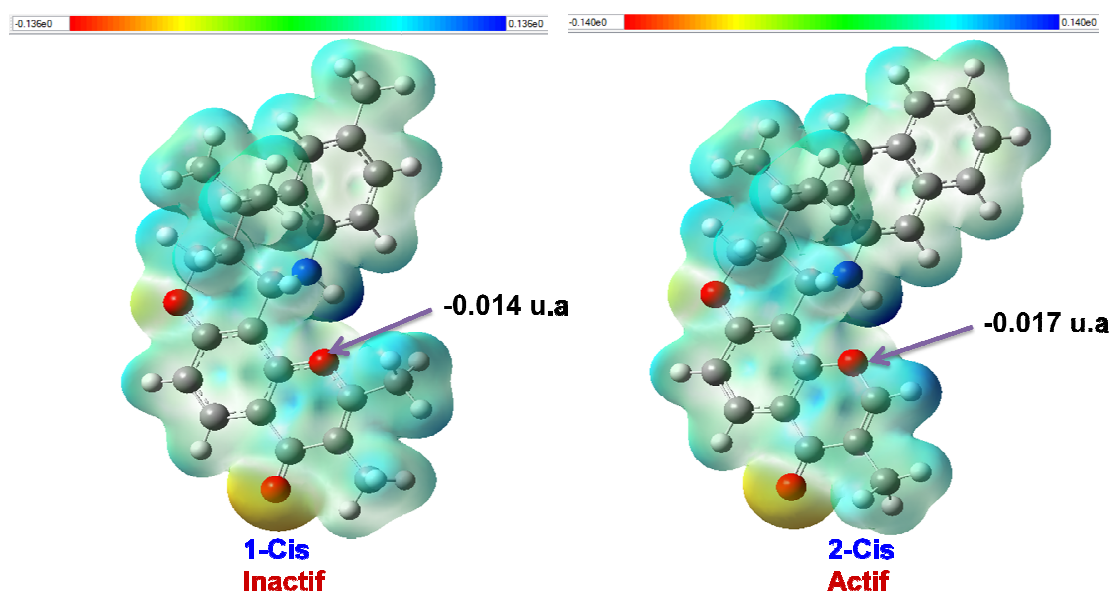


Figure 9: potentiels moléculaires électrostatiques (MEP) de composés **1-cis** et **2-cis**.

III.2.3.2. Docking moléculaire

Expérimentalement, il a été montré que le composé **2-cis** est le seul biologiquement actif contre les lignées cellulaires MCF-7 (récepteurs d'œstrogènes positifs) et MDA-MB-231 (récepteurs d'œstrogènes négatifs) de cancer du sein. Par contre, le composé **1-cis** a été trouvé inactif. Selon l'expérimentateur [3] et l'étude du potentiel électrostatique moléculaire, il est probable que l'activité biologique de **2-cis** est due à l'absence du groupement méthyle en position 2 tétrahydrochroméno[4,3-b]quinoline. Sur la base de ces informations, nous avons utilisé les simulations du docking moléculaire pour confirmer si cela pourrait être le cas. Les études du docking ont été réalisées pour tenter de prédire la conformation bioactive des composés **1-cis** et **2-cis** et de comprendre l'interaction de ce ligand avec ER α à l'échelle moléculaire en utilisant les données cristallographiques disponibles (PDB ID: 1ERR) [16] co-cristallisé avec raloxifène. Pour des raisons de comparaison, le raloxifène a également été docké dans sa structure de la protéine native. La superposition atome par atome de la structure obtenue par rayons X et la géométrie prédite du raloxifène montre que le modèle du docking reproduit l'orientation du ligand natif dans le site actif, et les mêmes interactions et les liaisons sont formées avec les acides aminés clés de la cavité. La faible valeur de l'erreur quadratique moyenne, 0.356, montre un bon accord entre la structure de rayons X et la géométrie prédite (voir figure10).

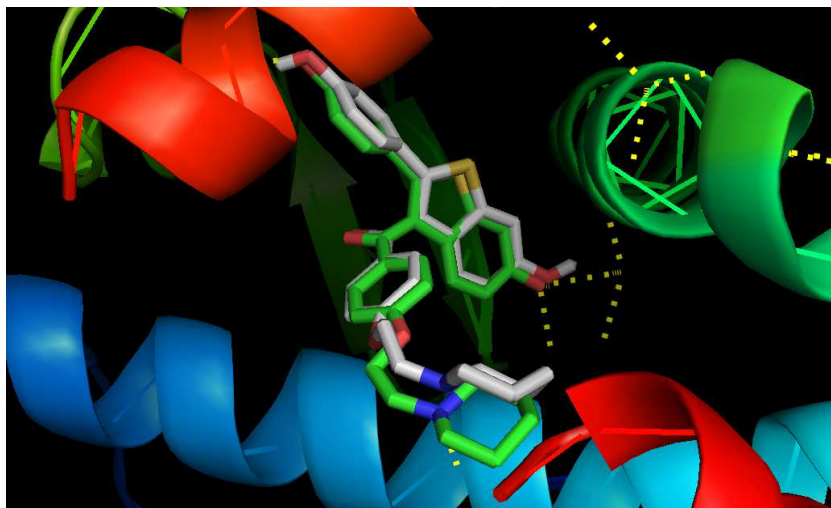


Figure 10: La superposition atome par atome des structures docké de raloxifène: La structure expérimentale (couleur verte) et la structure prédit (couleur blanche).

Les résultats de cette étude montrent que le résidu THR347 fait des liaisons hydrogènes avec l'atome O2 pour chaque composé **1-cis** et **2-cis**. Le composé **2-cis** fait des interactions plus fortes avec l'énergie de liaison $\Delta G = -7.45 \text{ Kcal. mol}^{-1}$ et le constant d'inhibition $K_i = 3,44 \text{ uM}$. Par contre, le composé **1-cis** fait des liaisons moins fortes avec l'énergie de liaison $\Delta G = -5,02 \text{ Kcal. mol}^{-1}$ et la constante d'inhibition $K_i = 209.11 \text{ uM}$. Ces résultats du docking montrent que l'absence du groupement méthyle en position 2 tétrahydrochroméno [4,3-b]quinoléine a considérablement amélioré l'affinité de la liaison et permet la formation d'une liaison hydrogène forte qui peut expliquer l'origine de l'activité potentielle anti-cancer du composé **2-cis**.

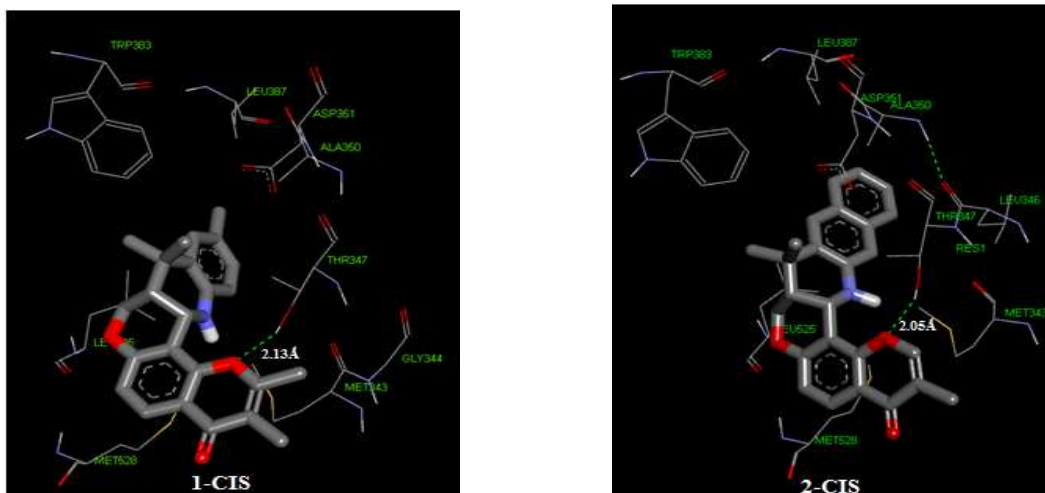


Figure 11: Amarrage des ligands **1-cis** et **2-cis** dans le site actif de la protéine 1ERR.

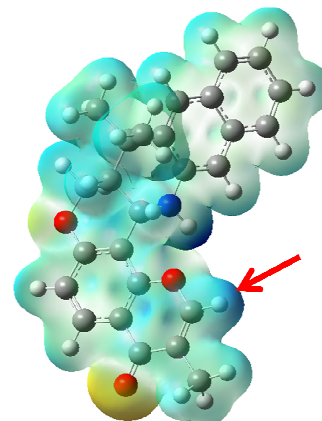
III.3. Conclusion

Les propriétés structurales et spectroscopiques du tétrahydrochroméno [4,3-b] quinoléine ont été étudiées par la méthode DFT. Le niveau de calcul B3LYP/6-31G(d) semble être adéquat pour l'optimisation de la géométrie puisque, les paramètres géométriques (longueurs de liaison et les angles de liaison) calculées pour le système de référence **1-cis** sont en bon accord avec les données X-ray.

Les déplacements chimiques de RMN ^{13}C et les constantes de couplage, prédits par la méthode B3LYP, sont en accord avec les spectres RMN expérimentaux et d'excellentes corrélations linéaires ont été obtenues entre les déplacements chimiques calculés et expérimentaux. En comparant avec B3LYP/6-31G(d), la méthode WP04/6-31G(d) est plus fiable pour la prédiction de déplacements chimiques RMN ^1H .

Les fréquences vibratoires calculées au niveau B3LYP, sont en bon accord avec les spectres FT-IR expérimentaux et les pics spectraux ont été attribués sur la base des résultats des distributions d'énergie potentielle. Bien que les spectres UV-visible expérimentaux ne sont pas disponibles, les bandes d'absorptions ont été estimées par l'utilisation de la méthode TD-DFT/B3LYP/6-31G(d) et la longueur d'onde d'absorption maximale correspond à la transition électronique de l'HOMO vers la LUMO+4 pour **1-cis** et **2-cis**, respectivement.

Enfin, en se basant sur la visualisation du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) et la simulation du docking moléculaire, nous avons pu conclure que l'absence du groupement méthyle en position 2 du composé tétrahydrochroméno[4,3-b]quinoline du composé **2-cis** peut expliquer l'activité anti-cancer de ce composé.



Références

- [1] AT. Vu, AN. Campbell, HA. Harris, J. Rayomand, RJ. Unwalla, ES. Manasc, RE. Mewshaw, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17 (2007) 4053.
- [2] S W. Elmore, J K. Pratt, M J. Coghlan, Y. Mao, B E. Green, D D. Anderson, M A. Stashko, C W. Lin, D. Falls, M. Nakane, L. Miller, C M. Tyree, J N. Miner, B. Lane, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14 (2004) 1721-1727.
- [3] K. Nagaiah, A. Venkatesham, R R. Srinivasa, V. Saddanapu, JS. Yadav, SJ. Basha, AVS. Sarma, B. Sridhar, A. Addlagatta, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (2010)3259-3264.
- [4] M J. Frisch, G W. Trucks, H B. Schlegel, G E. Scuseria, M A. Robb, J R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H P. Hratchian, A F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L.Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr. J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M.Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O.Yazyev, A.J.Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W.Ochterski, R.L.Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox. Gaussian .Inc . Wallingford.CT, (2009).
- [5] M.J. Frisch, A.B. Nielsm, A.J. Holder, Gaussview User Manual Gaussian, Pittsburgh, (2008).
- [6] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys Rev* 136 (1964) B864-B871.
- [7] A.D. Becke, *J Chem Phys.*, 98 (1993) 1372.
- [8] C. Lee, W. Yang, R G. Parr, *Phys Rev B.*, 37 (1988) 785-789.
- [9] A.P. Scott, L. Radom, Harmonic Vibrational Frequencies: An Evaluation of Hartree-Fock, Møller-Plesset, *J Phys Chem.*, 100 (1996) 16502-16513.
- [10] M.H. Jamroz, Vibrational energy distribution analysis VEDA 4 program, Warsaw, 2004-2010.
- [11] K. Wolinski, J F. Hinton, P. Pulay, *J Am Chem Soc.*, 112 (1990) 8251-8260.
- [12] K.W. Wiitala, T R. Hoyer, C J J. Cramer, *Chem Theory Comput.*, 2 (2006) 1085.
- [13] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem Rev.*, 105 (2005) 2999-3093.

- [14] G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M.F. Sanner, R.K. Belew, D.S. Goodsell, A.J. Olson, J. Computational Chemistry 16: 2785-91, 2009.
- [15] G.M. Morris, D.S. Goodsell, R.S. Halliday, R. Huey, W.E. Hart, R.K. Belew et al, *J Comput Chem.*, 19 (1998)1639-62.
- [16] M. Andrzej, Brzozowski, C. Ashley, W. Pike, D. Zbigniew, E. Roderick. T.B. Hubbard, et al, *Nature*, 389 (1997) 753-758.
- [17] F.F. Jian, P.S. Zhao, Z.S. Bai, L. Zhang, *Struct Chem.*, 16 (2005) 635.
- [18] L.J. Bellamy, *Chapman and Hall, London* 2(1980).
- [19] N.P.G. Roeges, *New York*, (1994).
- [20] H.M. Badawi, *Spectrochem Acta Part A.*, 77 (2010) 24-27.
- [21] R.N. Singh, S.C. Prasad, *Spectrochim Acta A.*, 34 (1974) 39.
- [22] R.L. Prasad, A. Kushwaha, Suchita, M. Kumar, R.A. Yadav, *Spectrochim Acta.*, 69 (2008) 304-311.
- [23] E. Inkaya, M. Dinçer, E. Korkusuz, I. Yıldırım, O. Büyükgüngör, Synthesis, spectroscopic characterization and quantum chemical computational studies on 1-acetyl-3,5-di(4-methylphenyl)-1H-pyrazole, *J Mol Struct* ,1027 (2012) 133-139.
- [24] H.O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, Carbon-13 NMR Spectroscopy, John Wiley & Sons, *Chichester*, (1988).
- [25] K. Pihlaja, E. Kleinpeter (Eds.), *VCH Publishers, Deerfield Beach.*, (1994).
- [26] Y.R. Sharma, *New Delhi*, (2013).
- [27] J.S. Murray, K. Sen, *Molecular, Amsterdam, The Netherlands*, (1996).

Chapitre IV

APPLICATION II

Analyse de l'activité antioxydante du acide 4- (5-chloro-2-hydroxyphenyl amino) -4-oxobut-2-énoïque à l'aide des descripteurs de la chimie quantique et le docking moléculaire

Introduction

Les antioxydants sont des substances chimiques qui offrent leurs propres électrons aux radicaux libres, empêchant ainsi les dommages cellulaires. Au cours des dernières années, des nombreux efforts ont été consacrés à la recherche de nouveaux antioxydants puissants pour leurs applications potentielles dans la récupération des radicaux libres. Ces derniers peuvent être classés en deux types, à savoir endogène et exogène. Les radicaux libres à base d'oxygène ou les espèces réactives à base de l'oxygène (ROS) se trouvent abondamment à l'intérieur du corps humain et ils sont responsables de nombreuses maladies telles que le cancer [1-4], les troubles cardio-vasculaires [5-8], l'athérosclérose [9-12], l'asthme, l'arthrite, les maladies neuro-dégénératives: Alzheimer [13-17], les maladies parkinsoniens et de la démence [18]. En raison de leur réactivité, les lipides, les protéines et l'ADN peuvent être endommagés par l'action des radicaux. La production intracellulaire des ROS est associée à un certain nombre d'événements cellulaires, y compris l'activation de la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase (NADPH), et la xanthine oxydase (XO) [19]. XO est une forme de la xanthine oxydoréductase qui génère des espèces réactives de l'oxygène tels que les radicaux superoxydes et du peroxyde d'hydrogène [20]. La structure cristalline du complexe xanthine oxidase avec l'hypoxanthine (HPA) a été rapporté par Cao et al [21,22].

Les acides carboxyliques sont des produits chimiques d'une grande importance pharmacologique en tant qu'agents thérapeutiques. Ils ont une grande variété d'applications comme agents tensioactifs, détergents, polymères biodégradables et solvants verts [23]. Les acides carboxyliques antioxydants $Ar(OH)_n$ avec n groupements hydroxyle piègent les radicaux libres ($R^\bullet$) par un transfert d'atomes d'hydrogène. Les principaux mécanismes d'action possibles des antioxydants phénoliques sont:

- Transfert de l'atome d'hydrogène (HAT)
- Transfert couplé du proton et de l'électron (PCET)
- Perte d'un proton suivi du transfert singulier d'un électron (SPLET)
- Transfert singulier d'un électron suivi du transfert d'un proton (SET-PT).

(a) Mécanisme HAT (Hydrogen atom transfer) [24]

Dans l'équation (1a), le proton et son électron associé sont transférés du groupement hydroxyle phénolique actif au radical libre en une seule étape. Le mécanisme HAT est caractérisé par le descripteur BDE (Enthalpie de dissociation de liaison O-H) qui est calculé en utilisant l'équation suivante:

$$\text{BDE} = H_{\text{ArO}^\bullet} + H_{\text{H}^\bullet} - H_{\text{ArOH}} \quad (1b)$$

Où H_x est l'enthalpie du système X à la température 298,15 K et à une pression de 1atm.

On note que le mécanisme PCET [25] donne les mêmes produits que le mécanisme HAT et il peut être décrit par l'équation (1a), bien que l'électron et le proton sont transférés de manière concertée en une seule étape en tant que deux particules séparées (un électron et un proton). La différence entre le HAT et le mécanisme de PCET peut être clarifié au niveau moléculaire (états de transition).

(b) Mécanisme SPLET (Sequential Proton Loss Electron Transfer) [26]

Dans la première étape (Eq. 2a), la perte du proton d'un groupement hydroxyle conduit à la formation d'un anion phénoxyde ArO^- . Dans la deuxième étape, Eq.(2b), un transfert d'électron à partir de l'anion phénoxyde aux radicaux libres pour la formation d'un radical phénoxyde $\text{ArO}^\bullet$ et XH. Le mécanisme SPLET est fortement favorisé dans des conditions alcalines (par exemple, pH élevé), ce qui peut faciliter la déprotonation des groupements OH dans la première étape.

L'affinité protonique (PA), et l'enthalpie du transfert d'électron (ETE) sont calculés en utilisant les équations suivantes:

$$\text{PA} = H_{\text{ArO}^-} + H_{\text{H}^+} - H_{\text{ArOH}} \quad (2c)$$

$$\text{ETE} = H_{\text{ArO}^\bullet} - H_{\text{e}^-} - H_{\text{ArO}^-} \quad (2d)$$

(c) Mécanisme SET-PT (Single Electron Transfer-Proton Transfer) [27]

Le mécanisme SET-PT se compose de deux étapes définies par les équations (3a-b). Dans la première étape, dite transfert d'électron (ET), un électron est transféré du groupement OH phénolique au radical libre, ce qui conduit à la formation d'un radical cation $\text{ArOH}^{\bullet+}$. Dans la deuxième étape, appelée transfert de proton (PT), un proton est transféré du cation radical vers X^- conduisant à la formation d'un radical phénoxy $\text{ArO}^\bullet$ et la molécule XH .

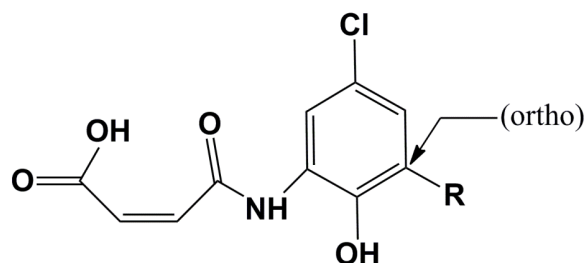
Le potentiel d'ionisation (IP) et l'enthalpie de dissociation de proton (PDE) sont calculés avec les équations suivantes:

$$\text{IP} = H_{\text{ArOH}^{\bullet+}} - H_e - H_{\text{ArOH}} \quad (3c)$$

$$\text{PDE} = H_{\text{ArO}^\bullet} + H_{\text{H}^+} - H_{\text{ArOH}^{\bullet+}} \quad (3d)$$

Récemment [28], un nouveau composé, acide 4- (5-chloro-2-hydroxyphenyl amino) - 4-oxobut-2-énoïque (composé **A**, figure 1) a été synthétisé et testé pour diverses activités biologiques comme l'activité anti-tumorale et l'activité antioxydante.

Expérimentalement [28], l'activité antioxydante observée du composé (**A**) a été déterminé en utilisant le radical DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl), sur la base des valeurs IC₅₀ (la capacité de l'antioxydant pour piéger 50% des radicaux libres DPPH) et la comparaison avec l'acide ascorbique (AsA).

**Figure 1:**

R = H	(composé A)
R = COH	(composé B)
R = Me	(composé C)
R = <i>i</i> -Pr	(composé D)
R = <i>t</i> -Bu	(composé E)

Notre premier objectif dans cette application est rationaliser et d'expliquer l'activité antioxydante élevée du composé **A** et de proposer d'autres dérivés plus puissants que le composé **A** et l'acide ascorbique AsA. L'effet du substituant en position ortho (voir figure 1)

sur le pouvoir antioxydant sera également analysé. Notre deuxième objectif est d'étudier les principaux mécanismes de piégeage (HAT/SPLET/SET-PT) en phase gazeuse et dans des solvants avec des polarités différentes afin de mettre en évidence les mécanismes les plus favorisés. Nous avons choisi trois solvants, à savoir EtOH ($\epsilon = 24,85$), DMSO ($\epsilon = 46,83$), et de l'eau ($\epsilon = 78,36$). On note que EtOH est un intermédiaire de synthèse important dans l'industrie chimique. Il est notamment utilisé lors de la préparation des halogénures d'éthyle, des esters éthyliques, des amines éthyliques, du diéthyléther, de l'acide acétique, et dans une moindre mesure du butadiène. Le DMSO est largement utilisé dans la détermination de BDE en utilisant des expériences électrochimiques, et enfin l'eau qu'est le composant principal de tous les liquides physiologiques.

Dans ce travail, nous avons effectué une étude théorique des structures géométriques des composés étudiés A-E dans leurs formes neutres, radicalaires, cationiques et anioniques. Nous avons calculé les descripteurs quantiques appropriées, à savoir, BDE, AIP, PDE, PA, et ETE. De plus, nous avons calculé d'autres paramètres comme les énergies HOMO/LUMO, la dureté chimique électronique (η), et le moment dipolaire (μ). La densité de spin atomique (ASD) a été également utilisée comme descripteur efficace pour évaluer la stabilité des radicaux phényles formés. En plus des descripteurs quantiques, d'autres critères comme la solubilité, la biodisponibilité et la non-toxicité peuvent aussi être pris en compte lors de la synthèse d'un antioxydant efficace [29]. Par exemple, le coefficient de partage octanol-eau ($\log P$) a été utilisé comme un paramètre utile pour comprendre la lipophile et l'hydrophobe composés antioxydants. L'activité antioxydant des composés A-E contre les ROS a également été analysée en utilisant la technique de docking moléculaire. L'enzyme XO a été considéré comme le récepteur biologique et l'hypoxanthine a été pris comme référence [21].

III.1. Méthodologie des calculs

Tous les calculs ont été effectués avec le programme Gaussian 09 [30]. La géométrie initiale du composé A a été obtenue à partir des données expérimentales RX [28] et suivie d'une recherche conformationnelle systématique avec la méthode Monte Carlo.

Le conformère le plus stable ayant l'énergie la plus basse a été utilisé comme point de départ pour l'optimisation de la structure en utilisant la DFT/B3LYP avec la base 6-311++G(2d, 2p) [31-32].

Le choix de la méthode DFT est supporté par l'excellent compromis observé entre le temps de calcul et la description de la corrélation électronique. Les fréquences de vibration ont été calculées en utilisant le même niveau de calcul. Les points stationnaires ont été caractérisés par les valeurs positives de toutes les fréquences calculées. La même méthode a été appliquée pour les calculs dans les solvants EtOH, DMSO, et l'eau. Afin de tenir compte de l'effet de solvant sur les mécanismes, nous avons utilisé un modèle simple basé sur l'inclusion d'une molécule d'eau. L'effet de solvation est modélisé, de façon explicite, par la coordination de l'atome d'hydrogène de la molécule H₂O avec l'atome d'oxygène du groupement hydroxyle O-H du système considéré. Dans des nombreuses études [33-37], le modèle CPCM (conductor polarised continuum model) avec la méthode DFT/B3LYP ont été employés afin d'étudier l'effet du solvant sur les enthalpies de réaction de phénol substitué. En général, le modèle de solvation CPCM présente une bonne précision, fiabilité et adaptabilité et un temps de calcul réduit [38-40]. Pour conclure quel mécanisme antioxydant est plus favorisé, les valeurs numériques des descripteurs (BDE, PA, ETE, IP, PDE) et les énergies HOMO/LUMO ont été calculées. L'analyse de la population Mulliken (MPA) a été utilisée pour le calcul des valeurs des densités atomiques de spin ASD. Le coefficient de partage octanol-eau (log P) a été estimé à l'aide du logiciel ACD [41].

Afin d'explorer les interactions des liaisons probables des composés (A-E) avec XO, nous avons effectué des simulations du docking moléculaire en utilisant le programme AutoDock (version 4.2) [42]. La structure cristalline de complexe xanthine oxydase avec HPA (Code PDB ID: 3NRZ) [21], a été préparée pour le docking à l'aide des outils de AutoDock. Les chaînes J, K et L de la protéine et toutes les petites molécules ont été enlevées. Les atomes d'hydrogènes polaires ont été ajoutés au fichier macromolécule. Après avoir ajouté les charges Gasteiger au fichier macromolécule, une boîte de grille a été définie pour enfermer le site actif avec des dimensions de $40\text{\AA} \times 40\text{\AA} \times 40\text{\AA}$ et un espacement de la grille de $0,375\text{\AA}$. Le centre de la boîte de grille a été fixé à $x = 37,51$, $y = 20,05$ et $z = 17,72$. Les cartes de la grille pour la notation de l'énergie ont été calculées en utilisant AutoGrid. Le calcul de docking a été effectué en utilisant l'algorithme Lamarckien génétique (LGA) [43]. Les ligands avec l'énergie libre (ΔG) les plus faibles ont été considérés comme les résultats les plus appropriés correspondants aux interactions les plus fortes. Les fichiers de structures obtenues ont été analysés en utilisant le programme de visualisation Discovery Studio [44].

III.2. Résultats et discussions

III.2.1. Géométries

Les données de rayons X ne sont disponibles que pour le composé A (figure 2). Ce composé a été considéré comme un modèle de référence pour la validation du niveau du calcul utilisé pour les autres systèmes.

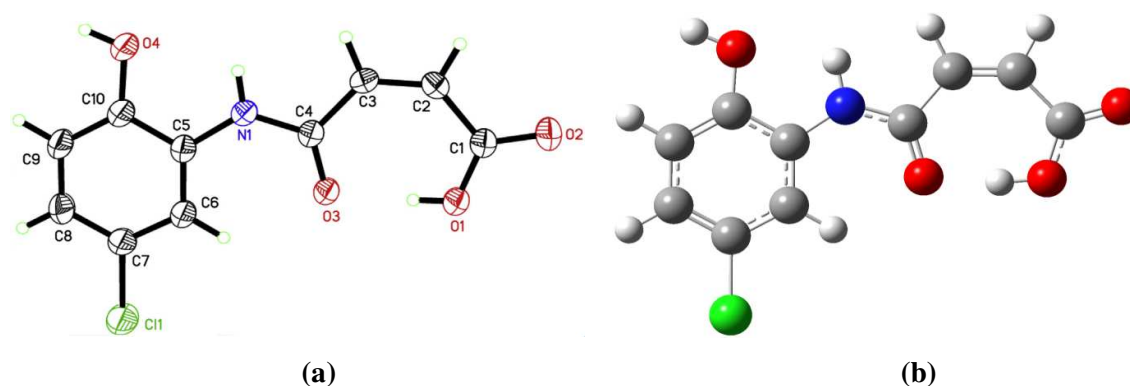


Figure 2: (a) Structure RX, (b) structure optimisée du composé A

Les optimisations des géométries ont été effectuées en phase gazeuse ($\epsilon = 1$), dans l'EtOH ($\epsilon = 24,85$), DMSO ($\epsilon = 46,83$), et dans l'eau ($\epsilon = 78,36$). Le tableau 1 résume certains paramètres géométriques sélectionnés (longueurs et angles de liaisons) pour le composé A. Les résultats montrent une bonne concordance entre les données RX et les géométries optimisées dans tous les milieux (phase gazeuse, EtOH, DMSO et eau). Par conséquent, on peut conclure que les solvants ont des effets négligeables sur les structures géométriques.

Tableau 1: Paramètres géométriques calculés et expérimentaux du composé A dans différents milieux

Exp. ^a		B3LYP			
		Gas	EtOH	DMSO	Water
<i>Bond lengths (Å)</i>					
O1- C1	1.308	1.325	1.323	1.323	1.323
C1 - O2	1.217	1.210	1.218	1.218	1.219
C1 - C2	1.488	1.506	1.497	1.497	1.496
C2 - C3	1.325	1.340	1.340	1.340	1.340
C3 - C4	1.478	1.482	1.482	1.482	1.482
C4 - O3	1.239	1.234	1.242	1.243	1.243
C4- N1	1.337	1.363	1.353	1.353	1.353
N1 - C5	1.410	1.405	1.406	1.406	1.406
C5 - C6	1.393	1.394	1.395	1.395	1.395
C5 - 10	1.394	1.405	1.408	1.408	1.408

C6 - C7	1.382	1.388	1.387	1.387	1.387
C7 - C8	1.371	1.385	1.385	1.385	1.385
C7 - C11	1.741	1.754	1.763	1.763	1.763
C8 - C9	1.387	1.391	1.391	1.391	1.391
C9 - C10	1.383	1.383	1.386	1.386	1.386
C10 - O4	1.359	1.373	1.365	1.365	1.365

Bond angles (°)					
O3 - C4 - N1	121.8	122.4	122.6	122.6	122.6
O3 - C4 - C3	123.8	124.3	123.9	123.9	123.9
N1 - C4 - C3	114.3	113.1	113.5	113.5	113.5
C4 - N1 - C5	129.4	129.3	129.5	129.5	129.5
C6 - C5 - C10	120.1	119.3	119.4	119.4	119.4
C6 - C5 - N1	124.1	124.7	124.7	124.7	124.7
C10 - C5 - N1	115.8	115.9	115.9	115.8	115.8
C7 - C6 - C5	118.5	119.2	119.1	119.1	119.1
C8 - C7 - C6	122.1	121.8	122.0	122.0	122.0
C8 - C7 - C11	118.9	119.3	119.4	119.4	119.4
C6 - C7 - C11	119.0	118.9	118.6	118.6	118.6
C7 - C8 - C9	119.1	119.0	118.9	118.9	118.9
C10 - C9 - C8	120.4	120.3	120.3	120.4	120.4
O4 - C10 - C9	123.7	123.4	123.4	123.5	123.5
O4 - C10 - C5	116.5	116.2	116.2	116.2	116.2
C9 - C10 - C5	119.8	120.4	120.4	120.3	120.3

se référer à la structure du **A** pour la numérotation des atomes.

Pour la géométrie en phase gazeuse, les écarts moyens (MDs) pour l'ensemble des longueurs et angles de liaison sont $-0.008\text{\AA}$ et -0.13° respectivement, tandis que les écarts absolus (ADs) pour l'ensemble des longueurs et angles de liaison sont $0.01\text{\AA}$ et 0.57° respectivement. Pour les trois solvants, les valeurs de MDs et ADs pour l'ensemble des longueurs et angles de liaison sont $-0,008$, $0,009$ respectivement. Il est intéressant de noter que les résultats expérimentaux correspondent à une phase solide alors que les valeurs calculées correspondent à la phase gazeuse et solvatée. A l'état solide, l'existence du champ cristallin, ainsi que les interactions intermoléculaires permettent de connecter les molécules ensembles et cela se traduit par de petits écarts entre les paramètres calculées et expérimentaux [45].

La superposition atome-atome de la structure obtenue par diffraction aux rayons X et la géométrie optimisée est illustrée dans le schéma 3. La faible valeur de l'erreur quadratique moyenne, $0,0951\text{\AA}$, montre un bon accord entre les données rayons X et les géométries optimisées. Par conséquent, le niveau de calcul B3LYP/6-311++G(2d,2p) semble être approprié pour prédire les géométries moléculaires du composé **A** et de ses dérivés.

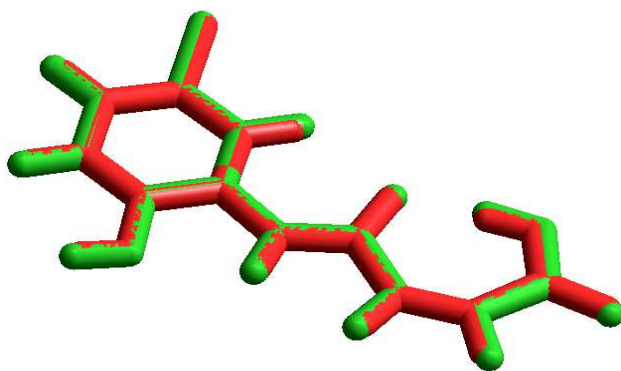


Figure 3: Superposition atome-atome de la structure optimisée (rouge) sur la structure X-ray (vert) pour le composé **A**, **RMS** = 0.0951Å.

III.2.2. L'activité Antioxydant

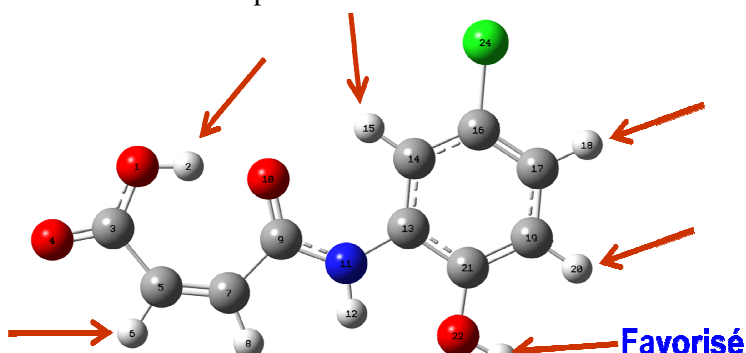
III.2.2.1. Prédiction du mécanisme antioxydant favorisé en phase gazeuse

Des études théoriques montrent que la capacité des composés phénoliques à piéger les radicaux libres est principalement associée au groupement OH, plutôt qu'au groupement C-H [46]. L'abstraction de l'atome d'hydrogène par des radicaux hydroxyles dépend de la BDE de différents atomes d'hydrogène liés aux différents groupements. Sur la base des valeurs BDE calculées (tableau 2), il s'avère que les valeurs les plus basses de BDE sont associées à la liaison O-H. Par conséquent, l'abstraction de l'atome d'hydrogène de la liaison OH phénolique est plus facile que des liaisons NH et CH.

Tableau 2: Valeurs de BDE (kcal/mol) Calculés (B3LYP/6-311G++(2d,2p) pour les composés A-E en phase gazeuse pour les liaisons OH, NH et CH.

Comp.	O1H	O4H	N1H	C1H	C2H	C6H	C8H	C9H
A	121.7	75.4	95.6	107.2	104.4	112.5	112.0	113.3
B	122.1	88.6	98.5	108.3	105.6	113.2	114.5	/
C	122.3	73.2	96.6	108.2	105.3	113.7	113.6	/
D	122.5	72.6	95.7	108.2	105.3	113.7	112.3	/
E	122.5	71.2	95.6	108.2	105.3	113.7	110.1	/

se référer à la structure du **A** pour la numérotation des atomes.



Afin d'expliquer l'activité antioxydant élevée du composé A (R=H) par rapport à l'acide ascorbique, les valeurs des descripteurs BDE, IP, PDE, PA et ETE ont été calculées et données dans le tableau 3. Les enthalpies des 6 systèmes (composés A-E et l'acide ascorbique) sont calculés en phase gazeuse en utilisant le niveau de calcul B3LYP/6-311++G(2d,2p). On note que la fiabilité du niveau de calcul choisi a été testée en comparant les valeurs de BDE calculées du phénol avec les valeurs expérimentales disponibles.

Par exemple, les valeurs de BDE calculés de phénol en phase gazeuse, DMSO et l'eau sont, 84,9, 87,7 et 86,0 kcal/mol, respectivement. Les valeurs de BDE expérimentales du phénol dans la littérature sont 85-87 [47-51], 89.9 [52] et 88.2 [53] kcal/mol respectivement. Selon ces résultats, le niveau de calcul B3LYP/6-311++G(2d, 2p) semble être approprié pour le calcul du descripteur BDE.

Tableau 3: Valeurs des descripteurs BDE, AIP, PDE, PA and ETE (kcal/mol) calculés au niveau B3LYP/6-311++G(2d,2p) en phase gazeuse.

Comp.	BDE	PA	ETE	AIP	PDE
A	75.4	313.9	77.4	189.5	201.8
B	88.6	316.5	88.0	193.3	211.2
C	73.2	313.8	75.4	186.4	202.8
D	72.6	312.8	75.8	184.9	203.6
E	71.2	310.6	76.6	182.7	204.4
AA	74.0	323.7	66.2	200.1	189.8

Le tableau 3 montre que les valeurs de BDE sont inférieures à celles de PA et de AIP pour tous les composés, ce qui indique que, d'un point de vue thermodynamique, le mécanisme HAT représente le processus le plus probable en phase gazeuse. Les valeurs élevées des descripteurs PA et AIP montrent que les mécanismes SPLET et SET-PT sont défavorisés en phase gazeuse. D'autre part, la valeur de BDE de l'acide ascorbique, 73,9 kcal/mol est inférieure à celle du composé A, 75,4 kcal/mol, ce qui indique que l'acide ascorbique est plus antioxydant que le composé A comme prévu expérimentalement [28]. L'effet de substituant sur les valeurs des descripteurs antioxydants dans la phase gazeuse sera discuté dans la section 3.2.3.

III.2.2.2. Prédiction du mécanisme antioxydant favorisé en solution

L'estimation des enthalpies de solvation expérimentales pour les espèces $H^\bullet$, H^+ et e^- sont tirées de la littérature et données dans le tableau 4. Les enthalpies de ces espèces dans l'EtOH, le DMSO et l'eau ont été calculées par addition de la valeur de correction d'enthalpie de solvation ($\Delta_{\text{solv}}H$) à l'enthalpie des espèces étudiés dans le gaz selon les équations:

$$H(H^+)_{\text{solv}} = H(H^+)_{\text{gaz}} + \Delta_{\text{solv}}H(H^+) \quad (4a)$$

$$H(H^\bullet)_{\text{solv}} = H(H^\bullet)_{\text{gaz}} + \Delta_{\text{solv}}H(H^\bullet) \quad (4b)$$

$$H(e^-)_{\text{solv}} = H(e^-)_{\text{gaz}} + \Delta_{\text{solv}}H(e^-) \quad (4c)$$

On note que les incertitudes éventuelles liées aux enthalpies de solvation calculées pour l'électron, le proton et l'atome d'hydrogène n'ont aucune influence lorsqu'il s'agit d'une analyse comparative (la même erreur est par excès ou par défaut pour tous les exposés).

Tableau 4: Les valeurs des enthalpies (kcal / mol) d'atome d'hydrogène, proton, électron et la correction de solvation dans le gaz et les milieux polaires (EtOH, DMSO, et de l'eau).

Chemical Individuum	Enthalpy (kcal/mol)						
	Vacuum	ΔH_{Water}	Water	ΔH_{EtOH}	EtOH	ΔH_{DMSO}	DMSO
$H(H^+)$	1.48 ^a	-260.5 ^d	-259.0 ^d	-249.8 ^b	-248.3 ^b	-266.5 ^b	-265.0 ^b
$H(H^\bullet)$	-313.7	-0.96 ^{e,f}	-314.6	0.9 ^f	-312.8	1.2 ^b	-312.5
$H(e^-)$	0.74 ^c	-25.1 ^b	-24.4 ^b	-18.2 ^b	-17.4 ^b	-20.1 ^b	-19.3 ^b

^a[Ref. 3], ^b[Ref. 4], ^c[Ref. 5], ^d[Ref. 6], ^e[Ref. 7], ^f[Ref. 8]

Les valeurs calculées de BDE, PA, ETE, AIP, et PDE de composés A-E et l'acide ascorbique (AA) en phase gazeuse et dans différentes solution sont donnés dans le tableau 5.

Tableau 5: Les valeurs de BDE, AIP, PDE, PA et ETE (kcal/mol) calculées au B3LYP/6-311++G(2d,2p) à différent solvant.

Comp.	Solvant	HAT	SPLET		SET-PT	
		BDE	PA	ETE	AIP	PDE
A	EtOH	78.2	34.0	91.3	126.6	-1.4
	DMSO	78.5	16.7	90.0	123.7	-17.0
	Water	76.4	22.4	85.2	118.2	-10.6
A-H₂O		79.9	21.4	89.7	113.1	-1.9
B	EtOH	86.5	34.4	99.2	130.2	3.4
	DMSO	86.7	17.0	97.9	127.3	-12.4
	Water	84.6	22.7	93.1	121.9	-6.1
B-H₂O		82.2	17.6	95.9	119.2	-5.8
C	EtOH	76.1	35.1	90.0	124.9	-0.5
	DMSO	76.4	17.8	87.7	122.1	-15.3
	Water	74.4	23.5	83.0	116.7	-8.9
C-H₂O		72.6	17.4	86.5	108.5	-4.6
D	EtOH	75.5	34.0	88.6	124.7	-2.1
	DMSO	75.9	16.7	87.4	121.9	-17.8
	Water	73.8	22.4	82.6	116.5	-11.4
D-H₂O		72.2	17.3	86.1	107.5	-4.0
E	EtOH	74.6	33.3	88.4	124.3	-2.6
	DMSO	75.0	16.1	87.1	121.6	-18.4
	Water	72.9	21.8	82.4	116.2	-12.0
E-H₂O		71.4	16.7	86.0	117.6	-14.9
AA	EtOH	75.2	30.2	92.1	133.7	-11.4
	DMSO	75.4	12.5	91.1	130.8	-27.2
	Water	73.4	18.1	86.6	125.3	-20.7
AA-H₂O		77.9	21.9	87.2	117.9	-8.8

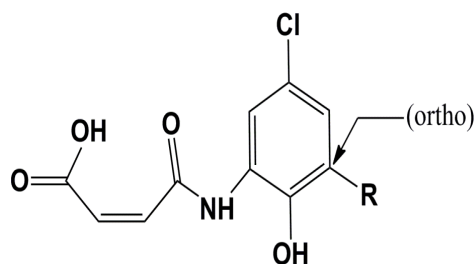
En analysant les résultats récapitulés dans les tableaux 3 et 5, on remarque que les valeurs de PA sont diminuées considérablement lors du passage de la phase gazeuse à la phase solution en raison des enthalpies de solvation élevées du proton. Par exemple, pour le composé E, les écarts moyens des PA entre la phase gazeuse et les solvants sont: 277,2 kcal/mol (pour EtOH), 294,49 kcal/mol (pour DMSO) et 288,8 kcal/mol (pour l'eau). Cela indique que les solvants polaires favorisent le processus de déprotonation.

Le tableau 5 montre également que les valeurs de PA en solution sont plus faibles que les valeurs BDE et AIP pour tous les composés, y compris l'acide ascorbique. Ce résultat met en évidence que le mécanisme SPLET (caractérisé par le descripteur PA correspondant à la première étape) domine, du point de vue thermodynamique, dans EtOH, DMSO et dans l'eau. D'autre part, les valeurs PA pour AA dans tous les solvants sont inférieures à celles du

composé A, ce qui indique que le AA (acide ascorbique) est plus réactif en solution. Par conséquent, la phase gazeuse et les 3 phases solution suivent toujours les mêmes tendances, à savoir que l'activité antioxydant de AA est supérieure à celle du composé A comme stipule les résultats expérimentaux [28].

III.2.2.3. Amélioration de l'activité antioxydant du composé A par l'ortho-substitution

Selon Najafi et al., la substitution en position ortho du groupement hydroxyle phénolique (voir figure ci-contre) a une influence notable sur les valeurs de BDE, PA et ETE par rapport à la position méta [54]. Afin d'améliorer l'activité antioxydant du composé A, on doit diminuer soit la valeur de BDE



en phase gazeuse ou la valeur de ETE en solution. L'atome d'hydrogène en position ortho du composé (A) a été remplacé par un groupement attracteur d'électrons COH (composé B) et groupements donneurs d'électrons Me (composé C), i-Pr (composé D), t-Bu (composé E).

Les valeurs BDE pour les composés A-E, sont données dans le tableau 3. Elles diminuent dans l'ordre suivant:

$$B(88.6) < A(75.4) < AA(73.9) < C(73.2) < D(72.6) < E(71.2).$$

D'après les données en phase gazeuse, la valeur la plus élevée de BDE est obtenue pour le substituant attracteur d'électrons COH; tandis que la valeur la plus faible est obtenue pour le substituant donneur d'électrons t-Bu. Ces résultats indiquent que la substitution en position ortho par des groupements donneurs d'électrons (par exemple, t-Bu) est recommandée pour la diminution de la BDE et par conséquent d'améliorer l'activité antioxydant du composé A. Nos résultats sont en accord avec des études antérieures sur des phénols substitués [55-58] et chromanes [59,68], où la méthylation, en particulier dans la position ortho de chromanol, conduisent à une stabilité inductive et stérique supplémentaire à l'état chromanoxyl, donc une augmentation de l'activité antioxydant.

Le milieu solvant implique une augmentation significative des valeurs absolues des BDE en raison de la solvation et les valeurs les plus faibles sont associés à l'eau. Par conséquent, les valeurs en phase solution et gazeuse, les BDE suivent toujours les mêmes tendances. On peut alors conclure que le solvant ne modifie pas l'ordre de la réactivité obtenu en phase gazeuse.

Comme nous avons conclu dans la section 3.2.2, le mécanisme de SPLET est plus favorisé pour tous les composés étudiés A-E et AA. Le pouvoir antioxydant de ces composés peut être classé en utilisant le descripteur ETE correspondant à la deuxième étape (voir Eq. 2b). En effet, la capacité antioxydante peut être reliée à la facilité pour former le radical phénoxy stable.

Le tableau 5 montre que les valeurs de descripteur ETE des composés A-E et AA suit l'ordre suivant:

dans EtOH : $E < D < C < A \approx AA < B$

dans DMSO : $E < D < C < A \approx AA < B$

dans H₂O : $E < D < C < A \approx AA < B$

Par conséquent, le composé E est avéré plus antioxydant que tous les autres dérivés A-D et aussi plus antioxydant que l'acide ascorbique. À notre avis, l'origine de la grande capacité antioxydant du composé E est due à l'effet inductif important du groupement t-Bu en comparaison avec Me, et le groupement i-Pr. En revanche, le composé B (R=CHO) est prévu pour être le composé le moins antioxydant puisque le groupement CHO exerce un effet attracteur d'électrons.

Afin de donner plus de clarifications sur l'effet de substitution sur le pouvoir antioxydant des composés A-E, nous avons calculé d'autres propriétés moléculaires, à savoir,

- les énergies HOMO/LUMO (voir figure 4),
- la dureté chimique η
- le moment dipolaire μ ,
- le coefficient de partage (indice de lipophile) log P.

Les résultats sont récapitulés dans le tableau 6. De plus, nous avons calculé les densités de spin atomiques (ASDs) pour les radicaux phénoxy R-O[•] (voir figures 4 et 5).

Tableau 6: Valeurs de log P, énergies HOMO/LUMO (eV), dureté chimique η (eV) et moment dipolaire μ (Debye) pour les molécules neutres dans les 3 solvants.

Comp.	log P	Solvent	E _{HOMO}	E _{LUMO}	H	μ
A	2.03±0.56	EtOH	-6.503	-2.869	3.634	14.091
		DMSO	-6.495	-2.869	3.626	14.199
		Water	-6.491	-2.869	3.622	14.249
B	2.53±0.66	EtOH	-6.694	-2.970	3.724	10.303
		DMSO	-6.685	-2.966	3.719	10.384
		Water	-6.680	-2.964	3.716	10.422
C	2.49±0.57	EtOH	-6.436	-2.849	3.587	14.866
		DMSO	-6.429	-2.850	3.579	14.976
		Water	-6.426	-2.850	3.576	15.028
D	3.37±0.57	EtOH	-6.429	-2.845	3.584	15.137
		DMSO	-6.423	-2.847	3.576	15.245
		water	-6.420	-2.847	3.573	15.295
E	3.72±0.58	EtOH	-6.415	-2.838	3.577	15.338
		DMSO	-6.409	-2.840	3.569	15.444
		water	-6.407	-2.841	3.566	15.493

Les valeurs de log P pour tous les composés ont été calculés en utilisant le logiciel ACD [41] (voir le tableau 6). En général, les antioxydants lipophiles ont montré des propriétés de piégeage plus puissantes que les antioxydants hydrophiles, par exemple tocophérol (α -TOH) « Vitamine E » qui est un antioxydant soluble dans les graisses et sa distribution dans la membrane s'est révélée l'origine de l'amélioration de son pouvoir antioxydant [69]. On note que les composés ayant log P > 5 ont été considérés comme des composés ayant un caractère lipophile fort et une bonne pénétration à travers les membranes biologiques, mais faiblement solubles dans l'eau (faible hydrophile)[70]. Les valeurs de log P prédites pour tous les composés ont montré des propriétés lipophiles modérés avec des valeurs entre 2,03 et 3,72 unités, et la plus haute valeur de log P a été trouvée pour le composé E; tandis que la plus faible a été obtenu pour le composé A. Ceci signifie que le composé E est le plus soluble dans les graisses.

Le moment dipolaire moléculaire représente une mesure des propriétés électriques des liaisons et des densités de charge dans une molécule. Il constitue essentiellement un indice de réactivité qui est très important pour définir les propriétés biologiques particulièrement liés à l'interaction avec les sites actifs des enzymes. La valeur la plus élevée de ce descripteur a été trouvé pour le composé E (15,49 Debye dans l'eau), qui indiquent que le composé E est le composé le plus soluble dans les solvants polaires tels que l'eau.

III.2.2.4. Distributions des densités HOMO/LUMO et densités de spin atomiques (SDA)

Le pouvoir antioxydant est également lié à la distribution des densités HOMO/LUMO. HOMO représente la capacité d'une molécule à donner un électron et LUMO représente l'aptitude à accepter un électron. La différence entre les énergies HOMO et LUMO, appelée dureté chimique, représente la résistance d'une molécule au transfert d'électrons. La molécule caractérisée par une faible dureté est classée comme une espèce réactive [71,72]. Il se trouve, d'après le tableau 6, que le composé E a la dureté la plus faible (3.566 eV). Par conséquent, la promotion d'électrons de la HOMO vers la LUMO dans le composé E est relativement plus facile pour se produire en comparant avec les autres dérivés étudiés A-D. On note que les valeurs de la dureté (tableau 6) sont en accord total avec les valeurs de l'AIP (tableau 3), ce qui confirme que le composé E est le meilleur donneur d'électrons parmi les composés étudiés. Les distributions HOMO et LUMO pour les composés A-E, représentées dans la Figure 4, indique que la densité d'électrons de l'orbitale HOMO est délocalisée sur l'atome d'oxygène du groupement hydroxyle, sur le noyau phényle et sur la liaison N-H.

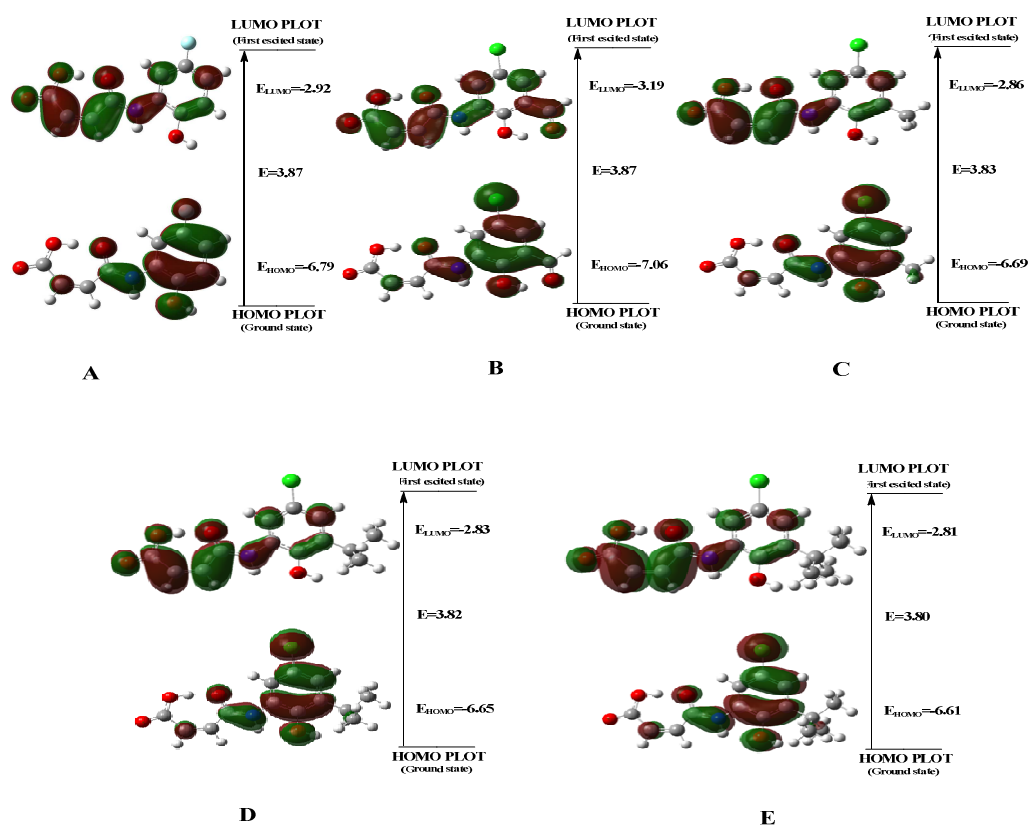


Figure4: Distributions HOMO/LUMO pour les composés A-E en phase gazeuse.

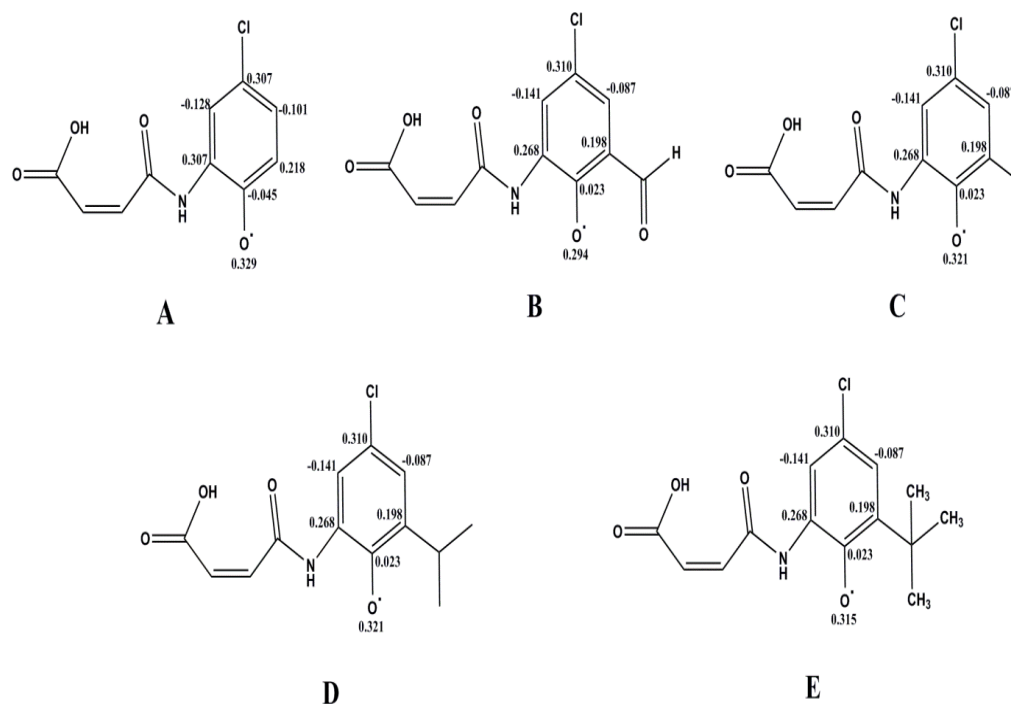


Figure 5: Densités de spin atomiques pour radicaux phénoxy A-E en phase gazeuse.

Afin de donner une idée plus précise sur la réactivité des sites OH et expliquer les différences dans les valeurs de BDE, la distribution des densités de spin sur les atomes des radicaux R-O• ont été calculées en gazeuse (figure 5). La densité de spin atomique (ASD) correspond à la stabilité de tous les radicaux, qui sont les produits finaux de toutes les réactions des composés de la trois mécanismes antioxydants HAT, SPLET et SET-PT.

L'analyse des valeurs des ASD, dans tous les radicaux, montre que la densité de spin est répartie sur l'atome d'oxygène phénoxy et les atomes de carbone du cycle aromatique, ce qui indique que la densité de spin n'est pas localisée sur l'atome oxygène phénoxy, mais elle est délocalisée sur le cycle aromatique. Ce résultat montre que les radicaux phénoxy A-E sont stables et les composés neutres correspondants A-E sont des antioxydants puissants. Les valeurs ASD calculés dans un milieu solvant (EtOH, DMSO et de l'eau) donnent la même les mêmes conclusions.

III.2.2.5. Docking moléculaire

Le docking moléculaire est une méthode de choix pour visualiser les effets des composés A-E sur l'enzyme XO afin d'obtenir une idée plus claire sur leurs activités biologiques. Un modèle moléculaire en trois dimensions a été créé pour évaluer le docking des composés A-E dans le XO. Les ligands avec l'énergie libre (ΔG) la plus faible ont été considérés comme les résultats les plus appropriés (l'énergie faible signifie une liaison forte entre le ligand et le récepteur). Les résultats obtenus (figures 6A-E) montrent que tous les composés A-E se lient au site actif de XO, qui forment plusieurs liaisons hydrogène avec les résidus polypeptides.

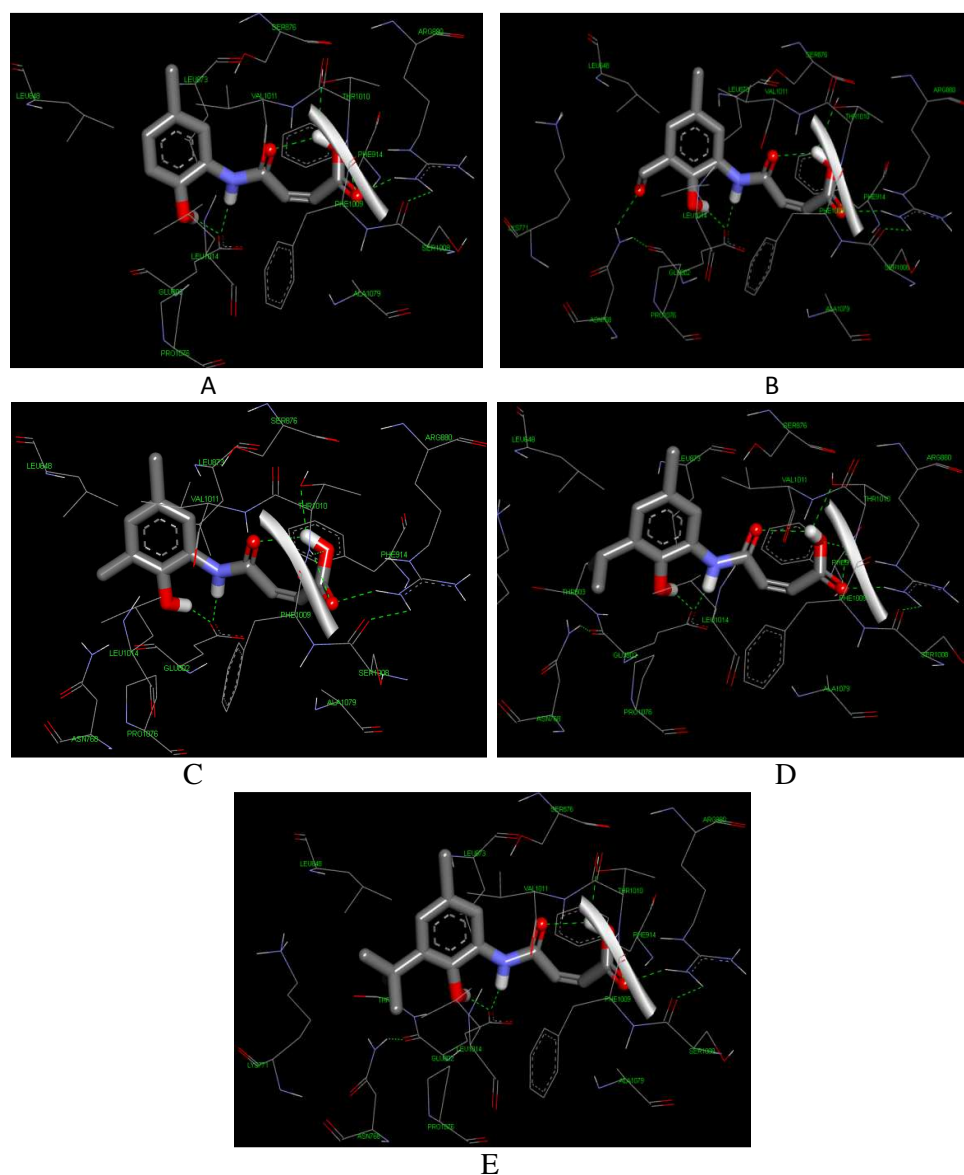
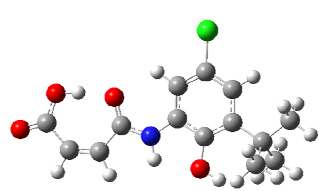


Figure 6: Docking des ligands A-E dans le site actif de la protéine XO.

Par exemple, une liaison hydrogène a été trouvée (distance C=O ... H = 1,879 Å), entre l'atome d'oxygène du composé E et l'atome d'hydrogène du résidu Arg880. L'atome O1 du groupe acide carboxylique du composé E forme une liaison hydrogène (distance C=O ... H = 2,017 Å) avec l'atome d'hydrogène du résidu Thr1010. Il est fort intéressant de noter que tous les composés présentent des affinités puissantes vers le site actif de XO qui est due à une interaction avec le résidu E802. Sur la base des scores de docking (voir tableau 7), l'ordre d'activité décroissante des composés A-E est le suivant: E < D < B < C < A < HPA. Par conséquent, le composé E est prévu pour être le système le plus actif puisqu'il se caractérise par l'énergie de liaison la plus basse ($\Delta G = -9,28$ kcal/mol).

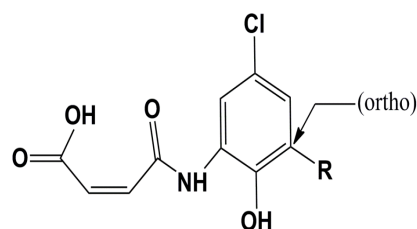
Tableau 7: Résultats de docking des composés A-E au niveau du site actif de la xanthine oxydase.



Comp.	ΔG (kcal/mol)	Ki (μM)	Amino Acids	H-bond Å
A (R=H)	-7.9	1.72	GLU802 GLU802 ARG880 THR1010	2.158 1.953 1.822 2.025
B (R=COH)	-8.4	0.65	GLU802 GLU802 ARG880 THR1010 ASN768	2.008 1.837 1.950 2.109 2.230
C (R=Me)	-8.4	0.68	GLU802 GLU802 ARG880 THR1010	2.127 1.861 1.823 2.137
D (R=i-Pr)	-9.1	0.21	GLU802 GLU802 ARG880 THR1010	2.206 1.783 1.895 2.248
E (R=t-Bu)	-9.3	0.11	GLU802 GLU802 ARG880 THR1010	2.181 1.797 1.879 2.017
HPA (Référence)	-6.1	38.05	ARG880 THR1010	1.833 1.961

III.3. Conclusion

L'activité antioxydant des composés A-E a été étudiée en utilisant la méthode B3LYP/6-311++G(2d,2p). Les valeurs numériques des descripteurs caractérisant cette activité, à savoir, BDE, PA, ETE, IP et PDE, ont été calculées en phase gazeuse et en présence de solvants (EtOH, DMSO et H₂O) afin de mettre en évidence le mécanisme de réaction la plus favorisé dans chaque milieu.



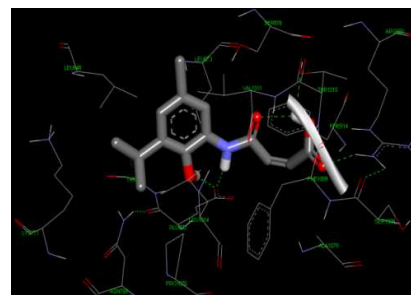
R = H	A	Expérimental
R = COH	B	Théorique
R = Me	C	Théorique
R = <i>i</i>-Pr	D	Théorique
R = <i>t</i>-Bu	E	Théorique

Les résultats obtenus en phase gazeuse montrent que le mécanisme HAT est le plus favorisé thermodynamiquement car les valeurs de BDE sont considérablement plus faibles que les valeurs de PA et AIP et le classement obtenu est le suivant: E < D < C < AsA < B, indiquant que le composé E (pour lequel un groupement *t*-Bu est présent en position ortho) est prédit pour être le système antioxydant le plus puissant.

Les calculs effectués en solution montrent que le mécanisme SPLET est le plus favorisé car les valeurs PA sont beaucoup plus faibles que les valeurs de BDE et AIP. L'activité antioxydant des composés étudiés A-E a été classée en fonction des valeurs de ETE et la séquence obtenue est la suivante : E < D < C < AA ≈ A < B dans tous les solvants, ce qui indique que le composé E est prédit pour être un puissant piègeur des radicaux libres et mérite une investigation plus poussée à l'échelle de l'expérience.

Le pouvoir antioxydant du composé E en phase gazeuse et en solution a été également justifié par le calcul de la densité de spin sur l'atome d'oxygène du radical phénoxy, le calcul de l'écart HOMO-LUMO comme un indice de réactivité, le moment dipolaire comme un indicateur de solubilité dans les solvants polaires et le coefficient de partage log P, comme un descripteur de la solubilité dans les graisses.

L'activité antioxydant élevée du composé E par rapport aux autres dérivés A-D a été également expliquée en utilisant la méthode du docking moléculaire. En effet, un complexe ligand-récepteur stable ($\Delta G = -9,28$ kcal/mo, $K_i=0.11$) est formé entre le ligand E et l'enzyme XO.



Composé E (R=*t*-Bu)

Références de l'application II

- [1] N.F. Boyd and V. McGuire, *Free Radic. Biol. Med*, 10 (1991) 185-190.
- [2] R. Nelson, Dietary iron and colorectal cancer risk, *Free Radic Biol Med*, 12 (1992)161-168.
- [3] P. Knekt, A. Reunanen, H. Takkunen, et al, *Int J Cancer*, 56 (1994) 379-82.
- [4] G.S. Omenn, G.E. Goodman, M.D. Thornquist, et al, *N Engl J Med* 334 (1996)1150-1155.
- [5] R.A. Riemersma, D.A. Wood, M.F. Oliver, et al, *Lancet*, 337 (1991) 1-5.
- [6] J.T. Salonen, K. Nyyssönen, H. Korpela, et al, *Circulation*, 86 (1992)803-811.
- [7] D.A. Street, G.W. Comstock, R.M. Salkeld, et al, *Circulation*, 90 (1994)1154-1161.
- [8] L.H. Kushi, A.R. Folsom, R.J. Prineas, et al, *N Engl J Med*, 334 (1996)1156-62.
- [9] F. Radical, M. Of, A. In, C. Upon, *Free Radic Biol Med*, 10 (1991)137-148.
- [10] D. Steinberg, Antioxidants and atherosclerosis. A current assessment, *Circulation* 84 (1991)1420-1425.
- [11] D.R. Janero, *Free Radic Biol Med*, 11(1991)129-144.
- [12] H.N. Hodis, W.J. Mack, L. LaBree, et al, *JAMA* 273 (1995) 1849-1854.
- [13] K. Hensley , D.A. Butterfield , M. Mattson, M. Aksenova , M. Harris , J.F. Wu , R. Floyd, J. Carney, *Proc West Pharmacol Soc*, 38 (1995)113-120.
- [14] K. Hensley, J.M. Carney, M.P. Mattson, M. Aksenova, M. Harris, J.F. Wu, R.A. Floyd, Butrerfield DA, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, 91(1994) 3270-3274.
- [15] D.A. Butterfield, L. Martin, J.M. Carney, K. Hensley, *Life Sci*, 91(1995) 217-228.
- [16] DA. Butterfield, *Chem Res Toxicol*, 10 (1994) 495-506.
- [17] R. Sultana, DA. Butterfield, *Proteomics-Clinical Applications* 2 (2008) 685-696.
- [18] C. Rice-Evans, *Biochem. SOC. Symp*, 61 (1995)103-116.
- [19] M. José Pérez-Ortiz, P. Tranque, M. Burgos, CF. Vaquero, J. Liopis, *J. Mol Pharmacol* ,72 (2007) 407-17
- [20] T. Ardan, J. Kovaceva, J. Cejková, *Acta Histochemica*, 106 (2004) 69-75
- [21] H. Cao , J.M. Pauff , R. Hille , *J.Biol.Chem.* 285(2010) 28044-28053.
- [22] H.C. Lin, S.H. Tsai, C.S. Chen, et al, *Biochem Pharmacol* ,75 (2008)1416-1425.
- [23] C.J. King, *Chemtech*, 22:5(1992).
- [24] V.B. Luzhkov, *Chem. Phys.*, 314 (2005) 211-217.
- [25] A. Galano, G. Mazzone, R. Alvarez-Diduk, T. Marino, J. Raul Alvarez-Idaboy, N. Russo, *Annu Rev Food Sci Technol*, 7 (2016)335-52.

- [26] L. Estevez, R.A. Mosquera, *J. Phys. Chem. A*, 112 (2008) 10614-10623.
- [27] B. Rojano, J. Saez, G. Schinella, J. Quijano, E. Velez, A. Gil, R. Notario, *J. Mol. Struct.* 877 (2008)1-6.
- [28] M. Sirajuddin, Nooruddin, S. Ali, V. McKee, S. Zeb Khan, K. Malook, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 134 (2015) 244-250.
- [29] P. Mulder, HG. Korth, KU. Ingold, *Helv. Chim. Acta*, 88 (2005)370-374.
- [30] MJ. Frisch, GW. Trucks, HB. Schlegel, GE. Scuseria, MA. Robb, JR. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, GA. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, Hratchian HP, Izmaylov FA, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery Jr JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas O, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ, Gaussian Inc., Wallingford, CT, (2009).
- [31] A.D. Becke, *J Chem Phys*, 98 (1993)1372.
- [32] C. Lee, W. Yang, RG. Parr, *Phys Rev B*, 37 (1988)785-789.
- [33] M. Guerra, R. Amorati, GF. Pedulli, *J. Org. Chem.*, 69 (2004)8737-8744.
- [34] Y. Fu, R. Liu, L. Liu, Q-X. Guo, *J. Phys. Org. Chem.*,17 (2004) 282-288.
- [35] E.G. Bakalbassis, A.T. Lithoxoidou, A.P. Vafiadis, *J Phys Chem A.*, 107 (2003) 8594-8606.
- [36] E.G. Bakalbassis, A.T. Lithoxoidou, A.P. Vafiadis, *J Phys Chem A.*, 110 (2006)11151-11159.
- [37] E. Klein, V. Luke, *Chem Phys.*, 330 (2006)515-525.
- [38] S. Miertu, E. Scrocco, J. Tomasi, *Chem Phys.*, 55(1981)117-129.
- [39] S. Miertu, J. Tomasi, *Chem Phys.*, 65 (1982) 239-24.
- [40] E. Silla, J.L. Pascual-Ahuir, J. Tomasi, R. Bonaccorsi, *J Comput Chem.*, 8 (1987) 778-787,.
- [41] ADC/Chemsketch log plug-in (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canada), 2012 <http://www.acdlabs.com>.
- [42] G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M.F. Sanner, R.K. Belew, D.S. Goodsell, A.J Olson, *J Comput Chem*, 16 (2009) 2785-2791.

- [43] G.M. Morris, D.S. Goodsell, R.S. Halliday, et al, *J Comput Chem.*, 19 (1998)1639-1662.
- [44] Dassault Systèmes BIOVIA, Discovery Studio Modeling Environment, Release 4.5, San Diego: Dassault Systèmes, (2015).
- [45] F.F. Jian, P.S. Zhao, Z.S. Bai, L. Zhang, *Struct Chem.*, 16 (2005)635-639.
- [46] K. Hassanzadeh, K. Akhtari, H. Hassanzadeh, et al, *Food Chem.*, 164 (2014)251-258.
- [47] P. Mulder, O.W. Saastad, D. Griller, *Journal of the American Chemical Society*, 110(1988) 4090-4092.
- [48] A.J. Colussi, F. Zabel, S.W. Bensonf, *Int J Chem Kinet*, 9 (1977)161-178.
- [49] D.J. DeFrees, Jr. R. J. McIver, W.J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 3334-3338.
- [50] J.A. Walker, W. Tsang, *J. Phys. Chem.*, 94(1990) 3324-3327.
- [51] I.W.C.E. Arends, R. Louw, P.J. Mulder, *J. Phys. Chem.*, 97(1993)7914-7925.
- [52] J. Lind, X. Shen, T.E. Eriksen, G. Merenyi, *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990) 479-482.
- [53] F.G. Bordwell, J.P. Cheng, Jr. J.A. Harrelson, *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (1988) 1229-1231.
- [54] M. Najafi, M. Zahedi, E. Klein, *Chem.* 978 (2011) 16-28.
- [55] A.L.A. Bentes, R.S. Borges, W.R. Monteiro, L.G.M. de Macedo, CN. Alves, *Molecules*, 16 (2011)174-1760.
- [56] J.S. Wright, E.R. Johnson, G.A. Dilabio, *J. Am. Chem. Soc.*, 123 (2001) 1173-1183.
- [57] E. Klein, V. Lukeš, *J. Phys. Chem. A.*, 110 (2006) 12312-12320.
- [58] R. Bosque, J. Sales, *J. Chem. Inf. Comp. Sci.*, 43 (2003) 637-642.
- [59] D.D.M. Wayner, E. Luszyk, KU. Ingold, P. Mulder, *J. Org. Chem.*, 61 (1996) 6430-6433.
- [60] E.T. Denisov, *Polym. Degard. Stab.*, 49 (1995) 71-75.
- [61] S. Tafazoli, J.S. Wright, P.J. O'Brien, *Chem. Res. Toxicol.*, 18 (2005)1567-1574.
- [62] M. Navarrete, C. Rangel, J.C, Corchado, J. Espinosa-Garcia, *J. Phys. Chem. A.*, 109 (2005) 4777- 4784.
- [63] M. Navarrete, C. Rangel, J. Espinosa-Garcia, J.C. Corchado, *J. Chem. Theory Comput.*, 1 (2005) 337-344.
- [64] M. Najafi , K.H. Mood, M. Zahedi, E. Klein,*Comput.Theor. Chem.*, 969 (2011) 1-12.
- [65] M. Wijnmans, D.A. Pratt, L. Valgimigli, G.A. DiLabio, G.F. Pedulli, N.A. Porter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 42 (2003)4370-4373.
- [66] V.W. Bowry, K.U. Ingold, *Acc. Chem. Res.*, 32 (1999) 27-34.
- [67] R. Amorati, F. Ferroni, M. Lucarini, G.F. Pedulli, L. Valgimigli, *J. Org.Chem.* 67 (2002) 9295-9303.
- [68] G.W. Burton, T. Doba, E.J. Gabe, L. Hughes, F.L. Lee, L. Prasad, K.U. Ingold, *J. Am.*

- Chem. Soc.* 107 (1985) 7053-7065.
- [69] H. Massaeli, S. Sobrattee, G.N. Pierce, *Free Radical Biology and Medicine*, 26 (1999) 1524-1530.
- [70] M.A. Bakht, M.S. Yar, S.G. Abdel-Hamid, S.I. Al Qasoumi, A. Samad, *Eur. J. Med. Chem.*, 45 (2010) 5862-5869.
- [71] R.G. Parr, L. Von Szentpály and S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 1922-1924.
- [72] R.G. Parr and R.G. Pearson, *Am. Chem. Soc.*, 105 (1983) 7512-7516.
- [73] G. Wang, Y. Xue, L. An, Y. Zheng, Y. Dou, L. Zhang, Y. Liu, *Food Chemistry*, 171 (2015) 89-97.

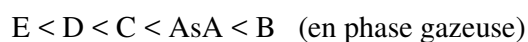
Conclusion Générale

Dans ce travail, nous avons mené une étude théorique des propriétés structurales et spectroscopiques de quelques systèmes d'intérêt thérapeutique en utilisant les méthodes quanto-chimiques. L'étude structurale consiste à déterminer les conformations et les géométries les plus stables et de comparer les géométries optimisées avec les données cristallographiques (RX) disponibles. L'étude des propriétés spectroscopiques consiste à prédire les spectres IR, UV-VISIBLE et RMN ^1H et RMN ^{13}C en utilisant les approches quantiques appropriées et également de comparer les spectres calculés avec les spectres expérimentaux disponibles et établir des corrélations linéaires entre eux. Le calcul des constantes de couplage permet de mettre en évidence les stéréoisomères les plus stables.

Dans la première application, nous avons étudié les propriétés structurales et spectroscopiques du dérivés **cis/trans** du tétrahydrochroméno [4,3-b] quinoléine par les méthodes DFT. Le niveau de calcul B3LYP/6-31G(d) semble être adéquat pour l'optimisation de la géométrie étant donné que les paramètres géométriques (longueurs et angles de liaison) calculés pour le système de référence **1-cis** sont en bon accord avec les données rayons X. Les déplacements chimiques RMN ^{13}C et les constantes de couplage, calculés avec la méthode B3LYP/6-31G(d), sont en bon accord avec les spectres RMN expérimentaux. De plus, d'excellentes corrélations linéaires ont été obtenues entre les déplacements chimiques calculés et expérimentaux ($R > 0.99$, $SD < 2.30$). En comparant avec la méthode B3LYP, la nouvelle fonctionnelle WP04 s'est avérée plus précise et plus fiable pour la prédiction des déplacements chimiques RMN ^1H . Les fréquences vibratoires calculées au niveau B3LYP, sont en bon accord avec les spectres FT-IR expérimentaux disponibles et les pics spectraux ont été attribués sur la base des distributions d'énergie potentielle PED. Bien que les spectres UV-visible expérimentaux ne sont pas disponibles pour les composés étudiés, les bandes d'absorptions ont été estimées avec la méthode TD-DFT/B3LYP/6-31G(d) et la longueur d'onde d'absorption maximale correspond à la transition électronique de la HOMO vers la LUMO avec une contribution de l'ordre de 94% (pour **1-cis**) et 90% (pour **2-cis**). Enfin, en se basant sur la visualisation du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) et les scores du docking moléculaire, nous avons pu conclure que l'absence du groupement méthyle en position **2** du composé **2-cis** tétrahydrochroméno[4,3-b]quinoline pourrait justifier l'activité anti-cancer de ce composé.

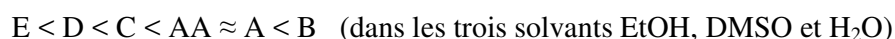
Dans la deuxième application, nous avons étudié l'activité antioxydant du composé A 4- 5-chloro-2-hydroxyphenyl amino)-4-oxobut-2-enoic acid et de ses quatre dérivés B-E en

utilisant la méthode B3LYP/6-311++G(2d,2p) et nous l'avons comparé avec celle de l'acide ascorbique AsA. Les valeurs numériques des descripteurs caractérisant cette activité, à savoir, BDE (*Bond Dissociation Enthalpy*), PA (*Proton Affinity*), ETE (*Electron Transfer Enthalpy*), IP (*Ionisation Potential*) et PDE (*Proton Dissociation Enthalpy*), ont été calculées en phase gazeuse et en présence de trois solvants (EtOH, DMSO et H₂O) afin de mettre en évidence le mécanisme réactionnel le plus favorisé dans chaque milieu. Les résultats obtenus en phase gazeuse montrent que le mécanisme HAT (*Hydrogen Atom Transfer*) est le plus favorisé thermodynamiquement car les valeurs de la BDE sont considérablement plus faibles que les valeurs de PA et IP et le classement suivant a été obtenu est:



Ce classement indique que le composé E (pour lequel le groupement électro-donneur t-Bu est présent en position ortho) est prédit pour être le système antioxydant le plus puissant.

Les calculs effectués en solution (EtOH, DMSO et H₂O) montrent que le mécanisme SPLET (*Single Proton Loss followed by Electron Transfer*) est le plus favorisé car les valeurs de PA sont nettement plus faibles que les valeurs de BDE et IP. Le pouvoir antioxydant des composés étudiés A-E a été classé en se basant sur les valeurs de la ETE et l'ordre obtenu est comme suit:



ce qui indique que le dérivé E (R=t-Bu) est prédit pour être un puissant piègeur des radicaux libres instables (espèces oxygénées réactives ROS).

Le pouvoir antioxydant du composé E en phase gazeuse et en solution a été également justifié par le faible densité de spin sur l'atome d'oxygène du radical phénoxy, le faible gap HOMO-LUMO comme indice de la forte réactivité, le moment dipolaire élevé comme indicateur de la solubilité dans les solvants polaires et le coefficient de partage (indice de lipophile) élevé log P, comme un descripteur de la solubilité dans les graisses.

L'activité antioxydant élevée du composé E par rapport aux autres dérivés A-D a été également expliquée en utilisant la méthode du docking moléculaire. En effet, un complexe ligand-récepteur stable ($\Delta G = -9,28$ kcal/mol) est formé entre le ligand E et l'enzyme XO (xanthine oxydase). En conclusion, les différents calculs effectués montrent que le dérivé E

possède une activité antioxydant remarquable et mérite une investigation adéquate à l'échelle expérimentale.

Les résultats obtenus dans ce travail montrent clairement la fiabilité des méthodes quantiques, en particulier les méthodes DFT, dans l'étude des propriétés structurales et spectroscopiques (IR, UV-Visible, RMN ^{13}C et ^1H) des composés cycliques et hétérocycliques d'intérêt pharmacologique et comme perspectives possibles à ce travail, nous envisageons:

- D'étudier les propriétés structurales et spectroscopiques pour d'autres composés biologiquement actifs (anti-cancer, anti-bactérien, anti-tumoral, anti-inflammatoire,...).
- D'étudier l'aspect cinétique de l'activité antioxydant en calculant les constantes de vitesse des réactions chimiques impliquées dans l'activité de piégeage des radicaux libres (ROS).