



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Larbi Tébessa-Tébessa



Facultés des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Sciences de la matière

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la matière

Filière : Chimie

Option : Chimie Organique

Thème

*ETUDE THEORIQUE DES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES
DES MOLECULES ORGANIQUES « DITHIAFULVALENES
VANILLEES »*

Présenté par

MEBARKIA ROUMAÏSSA

ZERIFI HAYETTE

Devant le jury :

EL Hassasna souhir **M. C. B** Université Larbi Tébessa-Tébessa **Présidente**

Hadjar Samah **M. C. B** Université Larbi Tébessa-Tébessa **Rapporteur**

Hafssi yasmina **M. C. B** Université Larbi Tébessa-Tébessa **Examinatrice**

23-06-2022

Note : Mention :



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Larbi Tébessa-Tébessa



Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Sciences de la matière

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la matière



Filière : Chimie

Option : Chimie Organique

Thème

**ETUDE THEORIQUE DES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES
DES MOLECULES ORGANIQUES « DITHIAFULVENES
VANILLEES »**

Présenté par

MEBARKIA ROUMAISSA

ZERIFI HAYETTE

Devant le jury :

EL Hassasna souhir	M. C. B	Université Larbi Tébessi-Tébessa	Présidente
Hadjar Samah	M. C. B	Université Larbi Tébessi-Tébessa	Rapporteur
Hafssi yasmina	M. C. B	Université Larbi Tébessi-Tébessa	Examinatrice

23-06-2022

Note : Mention :



Université Larbi Tébessi- Tébessa

Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie

Département ... *Science de la matière*

Filière : ... *Chimie*

Spécialité : ... *Chimie organique*

Année universitaire : 2021/2022



Formulaire de levée de réserves après soutenance d'un Mémoire de Master

Données d'identification du candidats (es) :

Nom et prénom du candidat : *Mebarkia Roumaïssa - Zerifi Hayette.*

Intitulé du Sujet : *Etude théorique des propriétés physico-chimiques de molécules organiques « Dithia fulvalènes ramifiées ».*

Données d'identification du membre de jury :

Nom et prénom : *El-Hassasna Souhir*

Grade : *MC B*

Lieu d'exercice : Université Larbi Tébessi – Tébessa-

Vu le procès-verbal de soutenance de la thèse sus citée comportant les réserves suivantes :

.....
.....
.....
.....

Et après constatation des modifications et corrections suivantes :

- *Faute d'orthographe*
- *Tableaux (Ajouter une colonne de résultats)*
- *Aggrandissement de images*

Je déclare en ma qualité de président de jury de soutenance que le mémoire cité remplit toutes les conditions exigées et permet au candidat de déposer son mémoire en vue de l'obtention de l'attestation de succès.

Le :

Président de jury de soutenance : (Nom/Prénom et signature)

El-Hassasna Souhir



Université Larbi Tébessi - Tébessa
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie
Département de Sciences de la matière
Filière : chimie
Année universitaire 2021/2022



Déclaration sur l'honneur de non-plagiat
(A joindre obligatoirement avec le mémoire)



Je, soussigné(e)
Nom et prénom : MEBARKIA ROUMAÏSSA
Régulièrement inscrit (e) : Master 02
N de carte d'étudiant : 34038564/15
Année universitaire : 2021/2022
Domaine : Sciences de la matière
Filière : chimie
Spécialité : chimie organique
Intitulé :

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité, je certifie également que je n'ai ni copié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité de plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de refaire sur un sujet différent.
- L'exclusion d'une année de Master.
- L'exclusion définitive.

ع/ رئيس المجلس الشعبي البلدي
بمقتضى القرار رقم 12/2022
تاريخ 12/07/2022



Fait à Tébessa, le : 12/07/2022

Signature de l'étudiant (e)

Amel



Université Larbi Tébessi- Tébessa
 Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie
 Département de Science de la Matière
 Filière : chimie
 Année universitaire 2021/2022



Déclaration sur l'honneur de non-plagiat
 (A joindre obligatoirement avec le mémoire)



Je, soussigné(e)
 Nom et prénom : Zerifi Hayette
 Régulièrement inscrit (e) : Mas
 N de carte d'étudiant : 34025906 / 17
 Année universitaire : 2021 / 2022
 Domaine : Science de la Matière
 Filière : chimie
 Spécialité : chimie organique
 Intitulé :

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité, je certifie également que je n'ai ni copié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité de plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de refaire sur un sujet différent.
- L'exclusion d'une année de Master.
- L'exclusion définitive.

(Handwritten signature and stamp)
 رئيس المجلس اشراف البيلقي
 امضاء و يتولى مهامه
 ماستر (اداري) اهليني

2022 12

Fait à Tébessa, le : 12/07/2022

Signature de l'étudiant (e)

(Handwritten signature)

الملخص

العمل المقدم في هذه المذكرة يخص دراسة مركبين تم دراستهما سابقا من نوع الثيافلان مصممين لتطبيقات مختلفة خاصة في المجال الكيميائي و البيولوجي .

الدراسة التي أجريناها على جزيئة الثيافلان هي دراسة نظرية أجريت اعتمادا على نظرية DFT مع اختيار برنامج Gaussian9 و استعمال دالة التبادل و الربط B3LYP بأساس 6-311G (d,p) و هذه الطريقة تستعمل لتحديد الخصائص البنوية و الالكترونية و الطاقة المرتبطة بالجزيئات المدروسة. كما تم إجراء دراسة مطيفية و دراسة عن نشاط مضادات الأوكسدة البيولوجية بواسطة طرق قبولية مثل QSAR

قسمنا هذا العمل إلى جزأين , في الجزء الأول قدمنا حوصلة حول جزيئة الثيافلان كما تطرقنا لكل المفاهيم و الطرق المعمول بها في النمذجة الجزيئية.

الجزء الثاني يتمثل في عرض النتائج المحصل عليها و التي تتمثل في الدراسة الالكترونية و البنوية بطريقة مقارنة للجزيئين المختارين.

الكلمات المفتاحية: ثنائي الثيافلان , Gaussian09, B3LYP, 6-311G (d,p), الخصائص البنوية و الالكترونية, النشاط البيولوجي.

Abstract

The work presented in this thesis concerns the study of two compounds of the dithiafulvene (DTF) type previously studied, intended for different applications, in particular in the chemical and biological fields.

The study we conducted on the molecule of Dithiafulvene (DTF) is a theoretical study carried out based on the DFT methodology with the selection of the Gaussian9 program and the use of the B3LYP exchange and binding function based on 6-311G (d,p) and this method makes it possible to determine the structural, electronic and energetic properties associated with the molecules studied. Also, a spectroscopic study and a study on the activity of biological antioxidants were carried out by biological methods such as QSAR.

This work is divided into two parts, in the first part we present bibliographical studies concerned generalities on the molecule of dithiafulvene (DTF). Then, we describe the notions of molecular modeling and their calculation methods.

The second part is the part of calculation, gathers the geometrical and electronic study of Two conformations of molecules of dithiafulvène (DTF) which we chose in a comparative way.

Key words:

Dithiafulvene (DTF), DFT, Gaussian09, B3LYP, 6-311G (d,p), structural and electronic properties, biological activity.

Résumé

Le travail présenté dans ce mémoire concerne l'étude de deux composés de type dithiafulvène (DTF) précédemment étudiés, destinés à différentes applications, notamment dans les domaines chimique et biologique.

L'étude que nous avons menée sur la molécule de dithiafulvène (DTF) est une étude théorique réalisée basée sur la méthodologie DFT avec la sélection du programme Gaussian9 et l'utilisation de la fonction d'échange et de liaison B3LYP basée sur 6-311G (d,p) et cette méthode permet de déterminer les propriétés structurales, électroniques et énergétiques associées aux molécules étudiées. Aussi, une étude spectroscopique et une étude sur l'activité des antioxydants biologiques ont été menées par des méthodes biologiques telles que QSAR.

Ce travail est divisé en deux parties, dans la première partie, nous présentons des études bibliographiques concernées généralités sur la molécule de dithiafulvène (DTF). Puis, nous décrivons les notions de la modélisation moléculaire et leurs méthodes de calculs.

La deuxième partie est la partie de calcul, regroupe l'étude géométrique et électronique de Deux conformations de molécules de dithiafulvène (DTF) que nous avons choisi de manière comparative.

Mots clés :

Dithiafulvène (DTF), DFT, gaussian9, B3LYP, 6-311G (d,p), propriétés structurales et électroniques, activité biologique.

Dédicace



Je dédie ce travail réalisé grâce à l'aide de dieu tout puissant:

A la source de la tendresse, ma mère pour l'affection et l'amour qui m'ont donné le courage et la force dans les moments les plus difficiles.

A mon père, qui m'a appris que la patience est le Secret du succès, pour son soutien moral et ses conseils les plus précieux qui m'ont servi dans ma vie et son encouragement sans limite.

A ma chère sœur "Saida" qui est toujours à côté de moi dans les rires comme dans les larmes.

A celui qui est tout le temps proche de moi, celui qui prend ma main et touche mon cœur, à "Amel" ma chère sœur, ma copine de mon chemin et mon bijou rare.

A mes chères frères: Hassene, Fares et abdraouf, pour le soutien moral.

A ma chère grand mère Aicha, que dieu lui donne une long vie.

A mes oncles et tantes et toute la famille « ZERIFI ».

A mes cousins et cousines sans oublier aucun.



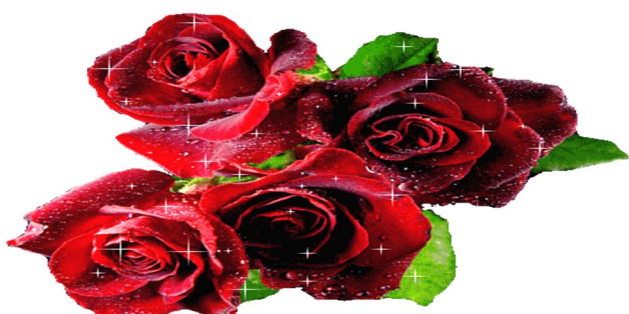
de fond de cœur

A mes chères amies: Djehen, Amani, Chahed, Hadil, Sonia, Abir, Tahani, Imen, Aziza, Anfel, Basma, kawther, warda, Nedjma, Nour el houda, Cherifa, Sara, khawla, Ismahan, Hadjer.

Je suis très heureuse de ces années passées avec vous des liens créés et de nouvelles amitiés, ainsi que pour tous les moments passés ensemble et ceux encore à venir.

A tout ceux qui me connaissent de près ou loin et qui ont une place dans mon cœur.

A tous ceux qui m'ont consacré temps, patience et conseils surtout dans le moment difficile.



HAYETTE



Dédicace

Je dédie ce mémoire à mon encadreur

Spécialement A mestrès chers parentes Ahmed chères et K

A mes chers frères

Spécialement mon frère Soufiane

A meschères sœurs et mes proches hazard meb et rawnek med

A tous les Membres de ma famille« MEBARKIA ».

En leur souhaitant une longue vie pleine de réussite, de santé et de bonheur

A mon très cher binôme HAYETTE

A mon amie proche H.H

A tous mes amis et camarades sans exception



ROUMAISSA

Remerciement

Avant tout nous remercions "**Allah**" tout puissant qui nous a donné le courage, la volonté et la force pour accomplir ce modeste travail. Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.

Nous remercions notre promotrice Dr. **HADJAR Samah**, pour l'honneur qu'elle nous a fait en dirigeant ce travail, nous la remercions infiniment pour sa grande patience, ses encouragements, son aide, durant la réalisation du présent travail. Atous ses conseils, l'extrême gentillesse et la grande disponibilité qu'elle a toujours fait preuve. Nous sommes extrêmement fiers d'avoir travaillé avec elle. Merci encore une fois madame.

Je tiens à remercier les membres du jury :

A Madame **ELHASSASNA Souhir**, Nous adressons nos remerciements les plus sincères pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider ce jury.

Nos vifs remerciements sont adressés à madame **HAFSSIYassmina** d'avoir accepté de juger ce travail.

Nos remerciements vont également aux enseignants qui ont accompagné pendant nos cursus universitaire spécialement monsieur le professeur **GOUASSMIA Abd Elkarim** pour l'assistance scientifique et morale tout au long de la période d'étude vraiment merci pour vous.

Nos très spéciaux remerciements reviennent à la famille et les amies pour leurs encouragements et leur compréhension.

Enfin Nous adressons nos sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A vous tous, un grand Merci.

SOMMAIRE

Résumé

Liste des figures

Liste des schémas

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale 1

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 3

Chapitre I: Méthodes de calculs

I-1-Introduction 5

I-2- La modélisation moléculaire..... 5

I-3- Les méthodes de la chimie quantique..... 7

I-3-1- Equation de Schrödinger 7

I-3-1-1-Formulation générale..... 7

I-3-1-2-L'approximation de Born-Oppenheimer 9

I-3-1-3- Méthode de Hartree-Fock 10

I-4- La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) 11

I-4-1- Approche de Kohn et Sham 11

I-4-2- Théorèmes de Hohenberg et Kohn 12

I-4-2-1- Premier théorème de Hohenberg et Kohn..... 12

I-4-2-2- Deuxieme théorème de Hohenberg et Kohn..... 12

I-5- Les avantages et les inconvénients de la méthode DFT 13

I-5-1- Les avantages.....	13
I-5-2- Les inconvénients	13
I-6- Formes approximatives utilisés en DFT	13
I-6-1- Approximation de la densité locale LDA	13
I-6-2- Approximation du gradient généralisé (GGA)	14
I-6-3- Les fonctionnels hybrides.....	15
I-6-3-1- Fonctionnelle hybride B3LYP	15
I-6-3-2- Base 6-31Get 6-311G	15
I-7- Les logiciels utilisés.....	16
I-8- Relations quantitatives structures activités (QSAR)	17
I-8-1- Définition	17
I-8-2- Principe	17
I-8-3- Outils et techniques de QSAR	18
I-8-3-1- Paramètres biologiques	18
I-8-3-2- Descripteurs moléculaires	19
I-8-3-3- Sélection des descripteurs	20
I-8-3-3-1- La sélection objective	20
I-8-3-3-2- La sélection subjective	21
I-8-3-4- Méthodes statistiques	21
I-8-4- Application de QSAR	22
I-8-5- Les propriétés QSAR qui caractérisant la structure moléculaire	22
I-8-5-1- Surface moléculaire (SAG).....	22
I-8-5-2- Le coefficient de partage Octanol/Eau	23

I-8-5-3- Polarisabilité et réfractivité molaire	23
I-8-5-4- La densité	24
I-8-5-5- Energie totale (ET)	24
I-8-5-6- Energie d'hydratation	24
I-8-5-7- Le moment dipolaire	25
I-8-5-8- La masse moléculaire (M).....	25
I-8-5-9- Poids moléculaire (MW)	25
I-8-5-10-Les énergies des orbitales frontières.....	25
I-8-5-10-1- L'énergie HOMO.....	25
I-8-5-10-2- L'énergie LUMO.....	25
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	27

Chapitre II : LES DITHIAFULVENES

II-1-Introduction.....	32
II-2-Propriétés et réactivités du DTF	33
II-3-Applications.....	37
II-3-1- Cellules solaires organiques	37
II-3-2- Fils moléculaires.....	38
II-3-3- Système accepteur-donneur	39
II-3-4- Complexation avec les métaux	40
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	41

Chapitre III : Partie de calcul

III-1-Introduction.....	47
III-2- Méthodologie de calculs	47

III-3- Résultats	49
III-3-1- Descriptions des structures moléculaires	49
III-3-2- Analyse spectroscopique.....	51
III-3-2-1-Spectres Infra rouge et fréquences de vibration.....	51
III-3-2-2-Les états de transitions et les spectres UV-VIS.....	52
III-3-2-3- Analyse spectroscopique RMN.....	54
III-3-3- La réactivité chimique des molécules	56
III-3-3-1- Les orbitales moléculaires frontières « OMF » et les descripteurs de réactivité.....	56
III.3.3. 2. Potentiel électrostatique moléculaire (MESP).....	
III-3-3-3- L'activité anti oxydante.....	62
III-3-3-4- Analyse QSAR.....	64
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	66
Conclusion générale.....	70

Liste des figures

Figure	Désignation	Page
CHAPITRE I		
Figure I. 1	Modèle de l'étude de relation structure activité	18
Figure I. 2	La liaison hydrogène.	24
CHAPITRE II		
Figure II. 1	Voltammogramme cyclique de DTF-CN mesuré dans l'acétonitrile. Reproduit avec l'autorisation de réf. 40. Copyright 1996 American Chemical Société.	35
Figure II. 2	Molécules conjuguées fonctionnalisées DTF utilisées pour les cellules solaires dispositifs.	38
Figure II. 3	OPE fonctionnalisés par DTF en tant que fils moléculaires.	39
Figure II. 4	Complexation du Poly(DTF) avec de l'or.	40
CHAPITRE III		
Figure III. 1	Les structure des molécules A et B.	47
Figure III. 2 (a,b)	La géométrie optimisée des molécules : a. MolA etb. Mol B.	50
Figure III. 3	a : Le spectre d'infrarouge de molécule A.	52
	b : Le spectre d'infrarouge de molécule B.	53
Figure III. 4 (a,b)	Les spectres théoriques d'absorption UV-VIS dans le DCM de molécules : a. MolA etb. Mol B.	54
Figure III. 5 (a,b)	Le spectre RMN ¹ H de molécules : a. MolA etb. Mol B.	55

Figure III. 6 (a,b)	Le spectre RMN ¹³ C de molécules : a. Mol A et b. Mol B.	57
Figure III. 7	les charges atomiques de Milliken calculées des molécules étudiées.	59
Figure III.8	a. Formes et énergies des orbitales frontières de la molécule Mol A. b. Formes et énergies des orbitales frontières de la molécule Mol B.	60 61
Figure III. 9	a: Carte de contour 3D MESP pour la molécule A. b: Carte de contour 3D MESP pour la molécule B.	62
Figure III. 10 (a,b)	Les charges atomiques des radicaux des molécules : a. Mol A et b. Mol B.	64

Liste des schémas

Schéma	Désignation	Page
CHAPITRE I		
Schéma I. 1	Organigramme de la structure moléculaire.	07
CHAPITRE II		
Schéma II. 1	(A) Réactions de transfert d'électron unique par étapes de TTF. (B) Stratégies générales d'intégration de l'unité DTF dans des systèmes π -conjugués.	33
Schéma II. 2	Formation de DTF par photolyse du 1, 2,3-thiadiazole.	34
Schéma II. 3	Dimérisation oxydative des DTF.	36
Schéma II. 4	(A) Mécanisme de dimerisation oxydative au DTF. (B) Résumé des réactivités des DTF avec divers électrophiles.	37
Schéma II. 5	(A) Dimérisation oxydative inhabituelle de phényl-DTF avec des orthosubstituants. (B) Sulfénylation vinylique C(sp ²)-H oxydative médiée par l'iode.	39
Schéma II. 6	Structure de l'unité DTF et l'unité TCNQ.	40
Schéma II. 7	Association Poly (DTF) – (TCNQ).	40

Liste des Tableaux

TABLEAU	Désignation	Page
CHAPITRE I		
Tableau I. 1	Types de données biologiques utilisées dans l'analyse QSAR.	19
CHAPITRE III		
Tableau III. 1	Les résultats obtenus de la géométrie moléculaire et l'énergie de stabilité en (Kcal/mol).	51
Tableau III. 2	Résultats expérimentaux et théoriques des fréquences de vibrations des molécules A et B.	53
Tableau III. 3	Les transitions électroniques des molécules A et B obtenus par la méthode B3LYP/6-3111G (d, p) en comparaison avec les données expérimentales.	55
Tableau III. 4	Résultats expérimentaux et théoriques obtenus après une analyse spectroscopique RMN ¹ H de Mol A et Mol B.	56
Tableau III. 5	Résultats expérimentaux et théoriques obtenus après une analyse spectroscopique RMN ¹³ C de Mol A et Mol B.	57
Tableau III. 6	Les descripteurs globaux de réactivité chimique des molécules étudiées.	59
Tableau III. 7	Les valeurs de calcul des radicaux.	64
Tableau III.8	Descripteurs moléculaires calculés par l'hyperchem08.	66

Liste des abréviations

CHAPITRE I	
ACP	Analyse en composantes principales
B3LYP	Becke 3-parameters Lee-Yang-Parr
D	Densité
DFT	Théorie de la fonctionnelle de densité
ET	Energie totale
GEA	approximation de l'expansion du gradient
GGA	Approximation du gradient généralisé GGA
HF	Hartree-Fock
LDA	Approximation de la densité locale
LSDA	Approximation de la densité locale de spin
MLR	Régression linéaire multiple
MNLR	régression non linéaire multiple
MR	La réfractivité molaire
MW	Poids moléculaire
MV	volume moléculaire
PW	Perdew et Wang
PLS	La régression par les moindres carrés partiels
QSAR	Relations quantitatives structures activités
SLR	Régression linéaire simple
VWN	Vosko, Wilk et Nusair
CHAPITRE II	
CTC	Complexe de transfert de charge
DTF	Dithiafulvène
HOMO	l'orbitale moléculaire occupée la plus élevée
ISE	énergie de stabilisation d'isomérisation
LUMO	l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse
P-DTF	poly-dithiafulvène
PhNCO	isocyanate de phényle
PV	photovoltaïques

TCNQ	<i>Tétracyanoquinodiméthane</i>
TFA	trifluoroacétique
TPA	triphénylamines
TTF	<i>Tétrathiafulvalène</i>
TTFV	tétrathiafulvalène vinylogues
UV-vis	ultra-violet visible
CHAPITRE III	
BDE	énergie de dissociation des liaisons
CHCl₃	chloroforme
DCM	Dichlométhane
FETs	Les transistors à effet de champ
GIAO	Orbitale atomique indépendante de la jauge Gauge-Independent Atomic Orbital
IEFPCM	integral equation formalism polarizable continuum model
IR	Infra rouge
Mol	Molécule
MEP	Potentiel électrostatique moléculaire
OMF	orbitales moléculaires frontières
TD-DFT	time dependent-DFT

INTRODUCTION
GENERALE

Introduction générale

La chimie des hétérocycles est une source inépuisable de nouveaux composés, compte tenu du nombre quasiment illimité de combinaisons entre carbone, hydrogène et hétéroatome qui confèrent à ces structures des propriétés chimiques, physiques et biologiques diverses. [1]

Les dithiafulvènes (DTF) sont des systèmes hétérocycliques qui font l'objet de nombreuses études en raison de leurs applications dans des domaines variés. Ils sont des molécules organiques conjuguées avec une excellente activité redox ; pouvant servir comme un bloc donneur d'électrons pour la construction de différents matériaux organiques à propriétés versatiles. [2]

Actuellement diverses méthodes de calculs sont en concurrence telle que, les méthodes HF, méthode DFT et méthode Hybride. Ses différentes méthodes sont disponibles sur des programmes aisément accessibles et facilement utilisables. La série de programmes GUASSIAN, remise à jour tous les deux ans, est la plus utilisée par les chimistes. Dans les méthodes de chimie quantique, la nature des grandeurs à calculer, les bases et les méthodes à utiliser sont déterminées de façon très simple par des mots clés au début du fichier de données. La contrepartie de cette simplicité est une certaine opacité dans les opérations effectuées pouvant laisser passer des erreurs graves, bien que le programme soit capable de diagnostiquer certaines d'entre elles. En toute état de cause, et quel que soit le programme utilisé, l'inadéquation de la méthode choisie au système étudié passera presque inaperçu. [3]

Dans notre recherche, nous avons appliqué les méthodes de modélisation moléculaire et les calculs QSAR qui sont utilisés dans de nombreux domaines ; ce qui nous a poussés à réaliser ce travail, dont l'objectif principal est l'étude des propriétés structurales et électroniques de deux nouveaux donneurs de type dithiafulvène (DTF) et de prédire leurs activités biologiques à partir d'une étude théorique comparative sur la base des résultats expérimentaux ; Ces nouvelles molécules DFT sont caractérisées par les méthodes spectroscopiques adéquates.

Nous avons mis en œuvre la méthode DFT (théorie de la fonctionnelle de densité) en choisissant le programme Gaussian9 associé avec Gaussview05 et en utilisant la fonctionnelle d'échange_ corrélation B3LYP à base de 6-311G.

Introduction générale

Ce travail est divisé en deux parties, dans la première partie, nous avons commencé par étude bibliographique qui résume, des généralités sur les notions de la modélisation moléculaire et leurs méthodes de calculs. Puis, nous décrivons les propriétés et la réactivité de DTF.

La deuxième partie est la partie de calcul, regroupe l'étude géométrique et électronique de la molécule que nous avons choisie et leur activité biologique.

Dans le premier chapitre : nous présentons des généralités qui concernent les méthodes de modélisation moléculaire et les logiciels utilisés pour les calculs, l'équation de Schrödinger et leurs solutions approximatives ensuite, nous rappellerons la théorie de DFT et QSAR ; les inconvénients et les avantages de ces méthodes.

Dans le deuxième chapitre : nous décrivons les propriétés et la réactivité de la molécule dithiafulvène, Nous présenterons aussi leur application variée.

Le troisième chapitre: méthodologie de calcul, Résultats et discussions. Dans ce chapitre nous faisons une étude théorique comparative dans le but de déterminer les propriétés électroniques et structurales de la molécule organique que nous avons choisie (les deux nouveaux donneurs de type dithiafulvène (DTF)) et l'activité biologique de cette molécule grâce à des méthodes spectroscopiques : IR, RMN1H et UV-Visible.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Bouterfife, Yasmine. *Essai de synthèse des hétérocycles dérivés de tétrathiafulvalène (TTF) précurseurs des matériaux moléculaires*. Diss. Université laarbi tebessi tebessa, 2019.
- [2] HAMANA, Haoua. *Synthèse et étude des 1, 3-dithiole Vanillés*. Diss. Université laarbi tebessi tebessa, 2020.
- [3] HALOUAN, Walid. *ETUDE THEORIQUE DES MOLECULES ORGANIQUES A BASE TTF*. Diss. Université laarbi tebessi tebessa, 2017.

CHAPITRE I

Méthodes de calculs

I.1.Introduction

L'ordinateur intervient actuellement dans le domaine de la chimie, c'est ce qu'on appelle : la chimie assistée par ordinateur (*Computational Chemistry*: en anglais) les applications de l'ordinateur peuvent être de différentes natures tel que l'élucidation et analyse des structures chimiques, traitement des informations chimiques ou encore la chimie théorique.[1]

Les méthodes théoriques utilisées pour l'obtention de modèles permettant de comprendre et de prédire la structure, les propriétés physico-chimiques et les interactions moléculaires sont connues sous le nom de «Modélisation Moléculaire».

La modélisation moléculaire est le terme générique regroupant les méthodes qui permettent de simuler le comportement d'un système de particules, elle exploite des lois de la chimie, de la physique et de la biologie dans des programmes informatiques spécifiques afin de calculer structures et propriétés d'entités chimiques et biochimiques (protéines, acides nucléiques, complexes moléculaires, solides, cristaux etc.).[2]

Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories [3] :

- ◆Les méthodes quantiques.
- ◆La mécanique moléculaire.
- ◆La dynamique moléculaire.

I.2.La modélisation moléculaire :

Grace au développement informatique de ces dernières années et à l'essor du calcul parallèle intensif en particulier, la modélisation moléculaire est devenue un véritable enjeu.

En effet les systèmes moléculaires qui sont amenés à être étudiés tendent à devenir de plus en plus complexes.

Cette complexité est bien sûr liée à la taille des molécules envisagées (plusieurs centaines de milliers d'atomes pour les molécules biologiques par exemple) ainsi qu'à la structure intrinsèque des atomes eux-mêmes, mais aussi au degré de précision exigé pour le calcul de certaines grandeurs physiques.[4]

On définit la modélisation moléculaire comme une application des méthodes théoriques et de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité.[5]

Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire elles peuvent être extrêmement complexes et demander des centaines d'heures de temps d'ordinateur, même sur un super-ordinateur. En plus, ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation de quantités

impressionnantes de nombres en quelques représentations graphiques facilement interprétables.

[6]

L'une des méthodes les plus utilisées ces dernières années c'est la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT (*Density Functional Theory*), ça permet le calcul de la structure électronique et la prédiction des propriétés physicochimiques de l'atome, des molécules et même des solides. [7,8]

La DFT est devenu rapidement très compétitive comparée aux méthodes ab-initio plus traditionnelles de type Hartree-fock et post-Hartree-fock car cette méthode n'est pas une méthode de résolution des équations de Schrödinger, seulement les méthodes HF malgré une précision quantitative meilleure, elles sont connues d'être très coûteuses en temps de calculs CPU et en mémoire. [9] De plus, elles ne sont applicables que sur des systèmes petits. Les méthodes DFT ; Contrairement aux méthodes HF; permettent de traiter des systèmes de taille importante (plusieurs dizaines d'atomes), Grâce à l'utilisation dans l'étude théorique de gros complexes inorganiques et organométalliques, elle est devenue l'outil principal des quanto chimistes et des théoriciens en général. [10,11]

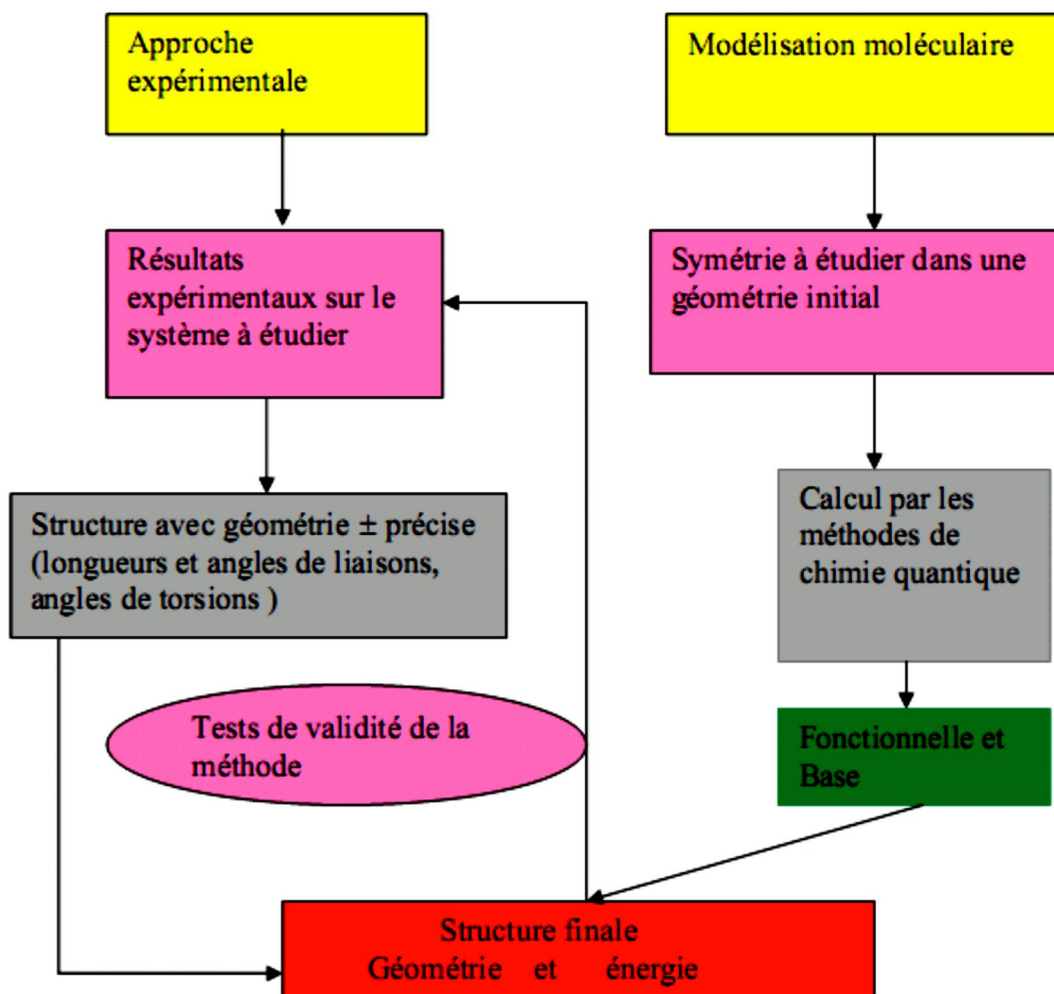


Schéma I.1 : Organigramme de la structure moléculaire.

I.3. Les méthodes de la chimie quantique:

I.3.1. Equation de Schrödinger:

I.3.1.1. Formulation générale:

Toute l'information que l'on peut obtenir sur un système constitué d'un ensemble de particules est contenue dans la fonction d'onde ψ du système. La fonction d'onde d'un système composé de N atomes et $2n$ électrons est obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps suivante [12] :

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (1)$$

Où E est l'énergie du système et \mathbf{H} est l'opérateur correspondant : l'hamiltonien du système.

ψ est la fonction d'onde du système, fonction des coordonnées des noyaux, des électrons et contient toute l'information du système, E est l'énergie totale. Les valeurs propres de \mathbf{H} sont les

valeurs observables de cette énergie et les fonctions d'onde correspondantes sont les fonctions propres associées.

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées par la résolution de l'équation de Schrödinger sont la géométrie moléculaire, et donc les stabilités relatives, les spectres de vibrations, les moments dipolaires et quadripolaires, les spectres électroniques et aussi des fonctions descriptives de la réactivité, telles que les charges atomiques et les fonctions de Fukui. Toutefois, la précision avec laquelle on peut espérer calculer ces quantités est très variable en fonction de la nature de ces propriétés. Cette équation ne peut en effet pas être résolue de manière exacte pour les systèmes moléculaires, et l'on doit donc effectuer un certain nombre d'approximations.

Pour un système traité comme étant composé de charges ponctuelles ($2n$ électrons et N noyaux), sans traitement relativiste, l'hamiltonien pour un système à couches fermées est donné par :

$$H = -\sum_{K=1}^{2n} \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_K^2 - \sum_{K=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A}{r_{KA}} + \sum_{K=1}^{2n} \sum_{l>K}^{2n} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 \cdot r_{Kl}} - \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2M_A} \nabla_A^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (2)$$

\hbar est la constante de Planck h divisée par 2π , m_e est la masse de l'électron, e est la charge de l'électron, M_A est la masse du noyau A , r_{KA} est la distance entre l'électron k et le noyau A , R_{AB} est la distance entre les noyaux de l'atome A et de l'atome B dont les charges nucléaires sont respectivement Z_A et Z_B . ∇_K^2 est le laplacien du $K^{ième}$ électron défini de la manière suivante :

$$\nabla_K^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_k^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_k^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_k^2} \quad (3)$$

Cet hamiltonien ne prend pas en considération les interactions entre les électrons et des champs extérieurs au système (par exemple RPE) ou entre les électrons et les spins nucléaires (par exemple RMN) ; elle est indépendante du temps.

On constate que l'équation de Schrödinger, basée sur cet hamiltonien, est difficilement applicable à des molécules polyatomiques ; on doit donc introduire des approximations telles que l'approximation de Born-Oppenheimer et l'approximation orbitale pour la résoudre.

On utilisera par la suite les notations en unité atomiques. Dans ce système d'unités $m_e = 1$; $\hbar = 1$, $e = 1$ et $4\pi\epsilon_0 = 1$. On assumera d'autre part que le système étudié est à couches fermées.

Grâce à l'utilisation des unités atomiques, l'hamiltonien se simplifie sous la forme :

$$H = -\sum_{K=1}^{2n} \frac{1}{2} \nabla_K^2 - \sum_{K=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{KA}} + \sum_{K=1}^{2n} \sum_{l>K}^{2n} \frac{1}{r_{kl}} - \sum_{A=1}^N \frac{1}{2.M_A} \nabla_A^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A \cdot Z_B}{R_{AB}} \quad (4)$$

I.3.1.2. L'approximation de Born-Oppenheimer :

L'approximation de Born-Oppenheimer (1927) [13] consiste à simplifier la résolution de l'équation de Schrödinger en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde. Cette approximation est basée sur le fait que les électrons étant plus légers que les noyaux (la masse d'un proton est égale à 1836 fois celle de l'électron), ils se déplacent plus rapidement et par conséquent réagissent instantanément à toute modification de la position des noyaux.

L'équation de Schrödinger peut ainsi être séparée en une partie nucléaire et une partie électronique. La fonction d'onde approchée du système, solution de cette équation, s'écrit alors sous la forme d'un produit de deux fonctions :

$$\Psi(\mathbf{R}, \mathbf{r}) = \Psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \cdot \Psi_N(\mathbf{R}) \quad (5)$$

Où $\Psi_N(\mathbf{R})$ est la fonction d'onde nucléaire et $\Psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R})$ la fonction d'onde électronique pour des positions données des noyaux figés. Les positions des électrons et des noyaux sont désignées respectivement par \mathbf{r} et \mathbf{R} .

L'hamiltonien dans ce cas s'écrit :

$$\hat{H} = \hat{H}_N + \hat{H}_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (6)$$

Où \hat{H}_N est l'opérateur nucléaire et \hat{H}_e l'opérateur électronique.

Par suite, l'équation de Schrödinger électronique s'écrit :

$$\hat{H}_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \Psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \varepsilon(\mathbf{R}) \Psi_e(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (7)$$

L'énergie de Born-Oppenheimer, pour un ensemble de positions \mathbf{R} des noyaux fixés est :

$$E(\mathbf{R}) = \varepsilon(\mathbf{R}) + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A \cdot Z_B}{R_{AB}} \quad (8)$$

Cette énergie permet, pour la totalité des positions des noyaux, de définir la surface d'énergie potentielle dite de Born-Oppenheimer dont le minimum de plus basse énergie correspond à la géométrie d'équilibre du système. Connaissant cette énergie, on peut résoudre l'équation nucléaire (9) et avoir ainsi accès aux constantes de force du système et à ses fréquences de vibration.

$$H = \left[-\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{M_A} \nabla_{R_A}^2 + E(\mathbf{R}) \right] \cdot \Psi_N(\mathbf{R}) = E_N \cdot \Psi_N(\mathbf{R}) \quad (9)$$

Cependant, l'équation ainsi formulée ne peut être résolue de manière exacte que pour les systèmes hydrogénoïdes. Pour un système polyélectronique, il est indispensable d'introduire de nouvelles approximations afin de décrire les électrons en interaction. Deux approches sont connues, la première fait appel à la fonction d'onde, l'autre à la densité électronique.

I.3.1.3. Méthode de Hartree-Fock:

L'approximation orbitalaire, introduite par Hartree en 1928 [14], consiste à écrire la fonction d'onde pour un système polyélectronique sous forme de produit de spin-orbitales monoélectroniques supposées normalisées.

$$\psi_e(\mathbf{1}, \mathbf{2}, \mathbf{3} \dots \dots \mathbf{n}_e) = \varphi(\mathbf{1}) \cdot \varphi(\mathbf{2}) \cdot \varphi(\mathbf{3}) \dots \dots \varphi_{ne}(\mathbf{n}_e) \quad (10)$$

Sachant que chaque spin-orbitale est le produit d'une fonction de position de l'électron ϕ_i et d'une fonction de spin $\eta_{(s_i)}$.

$$\varphi_i(\mathbf{n}_i) = \phi_{i(r_i)} \cdot \eta(s_i) \quad (11)$$

On associe à la fonction de spin $\eta_{(s_i)}$ deux formes : α pour le spin $(\frac{1}{2})$ et β pour le spin $(-\frac{1}{2})$.

Ce concept a été ensuite généralisé par Hartree et Fock [15] en écrivant la fonction d'onde sous forme d'un déterminant de Slater construit sur la base des fonctions d'onde de chaque électron pour satisfaire le principe de Pauli [16]. Il est possible, dans ce cas, d'évaluer la meilleure fonction d'onde, pour un tel système en minimisant, l'énergie à l'aide du principe variationnel.

$$\psi_{(e)}(\mathbf{1}, \mathbf{2}, \mathbf{3} \dots \dots \mathbf{n}_e) = \frac{1}{\sqrt{n_e!}} \begin{bmatrix} \varphi_1(\mathbf{1}) & \varphi_2(\mathbf{1}) \dots & \varphi_n(\mathbf{3}) \\ \varphi_1(\mathbf{2}) & \varphi_2(\mathbf{2}) \dots & \varphi_n(\mathbf{3}) \\ \varphi_1(\mathbf{n}_e) & \varphi_2(\mathbf{n}_e) \dots & \varphi_{ne}(\mathbf{n}_e) \end{bmatrix} \quad (12)$$

$\frac{1}{\sqrt{n_e!}}$ Est le facteur de normalisation

Nous citons ci-dessous les principaux avantages et inconvénients [17] des méthodes ab initio:

Inconvénients

- ◆ Les calculs peuvent être très longs.
- ◆ Méthode compliquée.

Avantages

- ◆ Donne des informations sur toutes les propriétés liées à la structure électronique.
- ◆ Estimation des données thermodynamiques de toutes les espèces (neutres, radicaux, ions et espèces excitées).
- ◆ Les méthodes peuvent donner des informations très fiables.
- ◆ On travaille à 0 K mais on peut également prendre en compte la température.

I.4. La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) :

La méthode DFT (*DensityFunctionalTheory*), développées depuis une dizaine d'années, tendent à concurrencer les méthodes HF et poste HF. Elles sont fondées sur des équations différentes dans lesquelles l'énergie est exprimée en fonction de la densité électronique totale. [1]

I.4.1. Approche de Kohn et Sham :

À l'image de la méthode de Hartree-Fock, l'approche de Kohn-Sham, utilisant le théorème de Hohenberg et Kohn, se base sur une résolution de problèmes mono électroniques. Afin de traiter les électrons d'un système non homogène. On considère un système fictif d'électrons indépendants sous un champ effectif moyen. Le potentiel V_{eff} choisi pour que la densité électronique du système fictif soit identique à celle du système réel.

La résolution de l'équation de Schrödinger dans cette théorie, fait intervenir des fonctions d'espace mono électroniques orthonormales, appelées orbitales de Kohn-Sham. La densité du système fictif est alors construite à partir d'une somme de probabilités mono électroniques.

Cette méthode permet une première évaluation de l'énergie cinétique électronique. La différence avec l'énergie cinétique électronique réelle est alors placée dans le terme qui reste inconnu, c'est à dire l'énergie d'échange et corrélation $E_{xc}[\rho(r)]$ qui se retrouve au niveau de l'expression de la fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn.

$$V_{effe}[\rho(r)] = V_{ext}(r) + V_{xc}[\rho(r)] + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' \quad (13)$$

$[V_{xc}[\rho(r)]]$ est le potentiel d'échange-corrélation, dérivée fonctionnelle de $E[\rho(r)]$ par rapport à la densité $\rho(r)$ et au potentiel électron-électron classique $\int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr'$.

La correction de l'énergie cinétique doit être intégrée au terme d'échange corrélation, en connectant le système d'électrons sans interactions avec le système réel ; ce qu'on appelle la connexion adiabatique [18]. Ce processus tient compte de la diminution de la densité électronique dans tout l'espace entraînée par la présence d'un électron en un point particulier. Ceci permet d'inclure avec précision les effets d'échange-corrélation dans l'énergie totale.

Ce potentiel effectif est utilisé dans les n équations de Schrödinger mono électroniques du système dont la résolution conduit à n fonctions d'ondes mono électroniques. Elles permettent d'accéder à la densité par sommation de leur carré.

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + V_{eff}(r) \right) \phi_i(r) = \epsilon_i \phi_i(r) \quad (14)$$

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^{n_e} |\phi_i(r)|^2 \quad (15)$$

La théorie de la fonctionnelle de la densité appliquée dans le cadre de l'approche orbitale de Kohn et Sham demeure exacte dans son formalisme. En effet, la partie inconnue.

Dans la fonctionnelle d'énergie $E[\rho(r)]$ a été réduite à une fonctionnelle universelle, puis à une énergie d'échange et corrélation $E_{xc}[\rho(r)]$, dont l'expression doit être approchée de sorte qu'elle offre une description aussi précise que possible du système [19].

I.4.2. Théorèmes de Hohenberg et Kohn

Le formalisme de base de la DFT est basé sur le théorème de Hohenberg-Kohn(1964). Cette approche s'applique pour tout système à plusieurs particules en interaction évoluant dans un potentiel externe. Elle repose sur deux théorèmes :

I.4.2.1. Premier théorème de Hohenberg et Kohn :

Premièrement, Hohenberg et Kohn ont montrés qu'il existe une correspondance biunivoque entre le potentiel extérieur et la densité électronique $\rho(r)$ permettant de représenter le premier comme une fonctionnelle de l'état fondamental de la deuxième.

Par conséquent, l'énergie totale du système à l'état fondamental est également une fonctionnelle unique universelle de la densité électronique, soit :

$$E = E[\rho(r)] \quad (16)$$

Ce théorème est à la base de la théorie de la fonctionnelle de la densité et explique l'appellation qui lui a été donnée. Ceci diffère de la méthode Hartree-Fock, dans laquelle l'énergie totale du système est fonction de la fonction d'onde. Une conséquence immédiate de ce théorème est que la densité électronique détermine de façon unique l'opérateur hamiltonien du système. Ainsi, en connaissant la densité électronique, l'opérateur hamiltonien peut être déterminé et à travers ce hamiltonien, les différentes propriétés du matériau peuvent être calculées.

I.4.2.2. Deuxième théorème de Hohenberg et Kohn :

Deuxièmement, Hohenberg et Kohn ont montrés que : pour un potentiel V^{ext} et un nombre d'électrons N donnés, l'énergie totale du système atteint sa valeur minimale lorsque la densité $\rho(r)$ correspond à la densité exacte de l'état fondamental $\rho_0(r)$:

$$E(\rho_0) = \min E(\rho) \quad (17)$$

La fonctionnelle de l'énergie totale de l'état fondamental s'écrit comme suit :

$$E[\rho(r)] = F[\rho(r)] + \int V^{\text{ext}}(r) \rho(r) d^3r \quad (18)$$

Où V^{ext} représente le potentiel externe agissant sur les particules et $F[\rho(r)]$ représente la Fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn, avec :

$$F[\rho(r)] = \langle \Psi | T + V^{\text{ext}} | \Psi \rangle \quad (19)$$

La connaissance de cette fonctionnelle permet de déterminer l'énergie totale et la densité de charge de l'état fondamental pour un potentiel externe donné, en utilisant le principe variationnel. Malheureusement, le théorème de Hohenberg et Kohn ne donne aucune indication de la forme de $F[\rho(r)]$ [20].

I.5. Les avantages et les inconvénients de la méthode DFT :

La méthode de la DFT possède des avantages et des inconvénients de différentes précisions et différentes détails numériques comme la vitesse et la durée de calcul et la mémoire de stockage d'information.

I.5.1. Les avantages :

- Donne l'information sur toutes les propriétés liées à la structure électronique.
- Les informations données sont très fiables.
- Son coût de calcul est bien moins important que celui des calculs Hartree-Fock[21].

I.5.2. Les inconvénients :

- Les calculs peuvent être très longs et ça prend du temps.

I.6. Formes approximatives utilisés en DFT :

Il existe de nombreuses formes approximatives de la fonctionnelle d'échange-corrélation. On peut les regrouper essentiellement en trois générations:

- * Approximation de la densité locale LDA (LDA= local density approximation en Anglais).
- * Approximation du gradient généralisé GGA (GGA= generalized gradient approximation en Anglais).
- * Fonctionnelles hybrides[1].

I.6.1 Approximation de la densité locale LDA :

L'approximation de la densité locale (LDA) proposée pour la première fois par Kohn et Sham (1965) repose sur l'hypothèse que les termes d'échange-corrélation ne dépendent que de la valeur locale de $\rho(\mathbf{r})$ c'est-à-dire qu'elle traite un système non homogène comme étant localement homogène. L'énergie d'échange-corrélation s'exprime alors de la manière suivante :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad (20)$$

Où $[\rho]$ représente l'énergie d'échange-corrélation d'un gaz d'électrons uniforme. Pour les systèmes magnétiques, la LDA doit être étendue à l'Approximation de la Densité Locale de Spin (LSDA : Local Spin Density Approximation), où l'énergie d'échange et corrélation est une fonctionnelle des deux densités de spin haut et bas :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho \uparrow, \rho \downarrow] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{xc}(\rho \uparrow(\mathbf{r}), \rho \downarrow(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad (21)$$

La LDA suppose que la fonctionnelle est purement locale. Cette énergie est divisée en deux termes :

$$\varepsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r})) = \varepsilon_x(\rho(\mathbf{r})) + \varepsilon_c(\rho(\mathbf{r})) \quad (22)$$

ε_x est l'énergie d'échange et ε_c est l'énergie de corrélation [22].

L'énergie d'échange pour un gaz homogène d'électrons (terme d'échange de Dirac [23]) symbolisé par S car reprise par Slater est connue exactement :

$$\varepsilon_x(\rho(\mathbf{r})) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3\rho(\mathbf{r})}{\pi} \right)^{1/3} \quad (23)$$

Pour l'énergie de corrélation $\varepsilon_c(\rho(\mathbf{r}))$ aucune forme analytique exacte n'est connue. Plusieurs paramétrisations ont été proposées, les plus élaborées sont celles de Perdew et Zinger [24] et Perdew et Wang [25], mais la fonctionnelle approchée la plus utilisée est celle proposée par Vosko et collaborateurs [26]. Elle est basée sur une interpolation des résultats de calculs Monte-Carlo quantiques très précis sur un gaz uniforme d'électrons réalisés par Ceperley et Alder [27].

I.6.2. Approximation du gradient généralisé (GGA) :

La première amélioration que l'on puisse apporter à la méthode LDA consiste à introduire le gradient de la densité dans l'expression de l'énergie d'échange-corrélation. En effet, le gradient de la densité permet de prendre en compte la variation de la densité au voisinage de chaque point. Cette technique est appelée approximation de l'expansion du gradient GEA (GEA = gradient expansion approximation en Anglais). Cependant, les premiers résultats obtenus avec ces méthodes ne permettent pas d'apporter l'amélioration, au contraire :

Les résultats sont encore moins bons que ceux de LSDA.

Les raisons sont notamment liées au fait qu'une fonctionnelle quelconque de type GEA ne vérifie pas les règles de somme, contrairement à la fonctionnelle LSDA. En revanche l'approximation du gradient généralisé GGA [28] qui introduit une combinaison entre les termes locaux et en gradient dans l'expression de l'énergie d'échange-corrélation. On écrit donc :

$$E_{xc}^{GGA} = \int \varepsilon_{xc}^{GGA}(\mathbf{p}(\mathbf{r}), \nabla \rho(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad (24)$$

Les fonctionnelles les plus répandues sont celles de A. D. Becke (B) [29] pour l'échange, et celle de J. P. Perdew (P) [30] et de Lee-Yang-Parr (LYP) [31] pour la corrélation, ainsi que celles de Perdew et Wang (PW) [32], avec les variantes 86 et 91, d'où finalement les mots-clés BLYP, BPW86 et BPW91. Avec ces méthodes, les résultats sont meilleurs qu'avec LSDA, notamment la surestimation des énergies de liaisons est fortement réduite.

I.6.3. Les fonctionnels hybrides :

De nombreuses fonctionnelles ont été développées depuis, tant pour l'échange que pour la corrélation. Parmi les plus connues et les plus utilisées on peut citer les fonctionnelles d'échange de Becke (B88) [29] et de Perdew et Wang (PW91) [33]. Pour la corrélation, on dispose, entre

autres, des fonctionnelles de Perdew (P86) [30], de Lee, Yang et Parr (LYP) [31] et de Perdew et Wang (PW91) [33]. Toutes ces fonctionnelles permettent une amélioration de l'estimation des énergies de liaison dans les molécules.

Il est important 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 ce sont les fonctionnelles dites «hybrides» [34] et la fonctionnelle de ce type actuellement la plus utilisée est celle connue sous l'acronyme B3LYP [35]. BLYP indique qu'il s'agit d'un calcul DFT avec la fonctionnelle d'échange de Becke (B88) et la fonctionnelle de corrélation de Lee-Yang-Parr, (LYP).

I.6. 3.1. Fonctionnelle hybride B3LYP :

La fonctionnelle hybride B3LYP (Becke 3-parameters Lee-Yang-Parr) est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale (VWN) et corrigée du gradient de Lee, Yang et Parr :

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x)E_X^{LDA} + a_0 E_X^{HF} + a_x E_X^{B88} + a_c E_C^{LYP} + (1 - a_c)E_C^{VWN} \quad (25)$$

Où les paramètres a_0 , a_x et a_c ont été ajustés respectivement à 0,20, 0,72 et 0,81 [35].

L'approche DFT possède l'avantage d'introduire les effets de corrélation électronique à un coût moindre par rapport aux méthodes *ab-initio* traditionnelles. Cependant, les résultats obtenus en DFT sont très dépendants des systèmes étudiés et de la qualité de la fonctionnelle d'échange corrélation utilisée. Ainsi, il est souvent nécessaire d'appuyer des calculs DFT par des calculs de type MP2 ou autre, quand cela est possible, afin de valider les résultats DFT.

I.6. 3.2. Base 6-31G et 6-311G :

La base 6-31G est constituée de deux familles de fonctions, une fonction de base approchée par 6 gaussiennes pour décrire les électrons de cœur et deux fonctions de base approchées respectivement par trois gaussiennes «interne» et une gaussienne «externe» pour décrire les électrons de valence [36].

Concernant la base 6-311G, chaque OA de cœur d'un atome est représentée par une gaussienne unique contractée composée de 6 primitives et chaque orbitale de valence par trois gaussiennes «interne» et une gaussienne «externe». Dans la base 6-311G, encore plus étendue, chaque orbitale de valence est représentée par cinq gaussiennes, réparties en trois groupes [31].

I.7. Les logiciels utilisés :

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

- ◆Construction, visualisation et manipulation des molécules.
- ◆Calculs
- ◆Sauvegarde des structures et gestion des fichiers
- ◆Etude des propriétés moléculaires [37].

Gaussian :

GAUSSIAN est un logiciel de chimie numérique, créé à l'origine par John Pople et sorti en 1970 (Gaussian 70) [36]. Il a été depuis sans cesse mis à jour [38,39]. Le nom vient de l'utilisation par Pople d'orbitales gaussiennes pour accélérer le calcul par rapport aux logiciels utilisant des orbitales de Slater. Ceci a facilité le développement de la chimie numérique, et plus tard Gaussian, Inc.

Gaussian 09[40] peut être utilisé pour modéliser un grand nombre de propriétés tels que:

- Les énergies de formation en utilisant un grand nombre de méthodes de calculs, incluant ceux de la mécanique moléculaire (AMBER, Dreiding, UFF). Et les méthodes semi-empirique (AM1, PM3,...), et *ab initio*(Hartree-Foc, PM2, PM4, ...). La théorie de la fonctionnelle de la densité (B3LYP, MPWPW91, B3PW91 ...)
- Les géométries d'équilibres ou d'états de transition (optimisée en coordonnées internes) la recherche de structure moléculaire ou cristalline.
- Les spectres de vibration, incluant IR, intensités Raman.
- Les propriétés magnétiques, incluant déplacements chimiques et constants de couplage RMN.
- Les spectres de molécules chirales : rotations optiques, VCD et ROA [41]

GaussView :

GaussView est une interface graphique complète pour rendre l'utilisation de Gaussian plus intuitive et visualiser les résultats[42].

Avec GaussView on peut construire les systèmes moléculaires qui nous concernent rapidement et efficacement, en utilisant la fonction de construction des molécules. On peut également l'utiliser pour mettre en place et lancer les calculs Gaussian, et pour visualiser les divers résultats.

Gauss View peut visualiser un large panneau de résultats de Gaussian, y compris:

- Structures optimisées.
- Orbitales moléculaires, avec la possibilité de les manipuler.
- Densités électroniques, potentiels électrostatiques et autres surfaces.
- Spectres IR et Raman, avec des modes normaux associés.

- Optimisation de géométrie animée, IRC (Coordonnées de Réaction Intrinsèques) et résultats de trajectoire.

I.8.Relations quantitatives structures activités (QSAR)

I.8.1.Définition :

Les méthodes QSAR sont basées sur l'hypothèse que l'activité ou la propriété d'un composé chimique est liée à sa structure, plus précisément cette approche affirme que l'activité et la structure d'un composé chimique sont liées d'un certain algorithme mathématique, cela est basé sur le postulat de base « les composés chimiques similaires ont des activités similaires ». De plus, lorsque les paramètres moléculaires sont exprimés par des chiffres, on peut proposer une relation mathématique, ou relation quantitative structure activité, entre les deux.

Par définition, Une QSAR est un modèle mathématique qui associe un ou plusieurs paramètres quantitatifs dérivés de la structure chimique, à une mesure quantitative d'une activité [43].

I.8.2.Principe :

Le principe d'une étude QSAR (**Figure I .1**), consiste à trouver une relation mathématique reliant de manière quantitative une activité biologique, mesurée pour une série de composés similaires dans les mêmes conditions expérimentales, avec des descripteurs moléculaires à l'aide des méthodes statistiques. L'objectif de ces études est d'analyser les données structurales afin de détecter les facteurs déterminants pour l'activité ou la propriété étudiée. Pour ce faire, différents types de méthodes statistiques peuvent être employées.

L'expression mathématique obtenue peut alors être utilisée comme moyen prédictif de l'activité étudiée pour de nouvelles molécules ou des molécules pour lesquelles les données expérimentales ne sont pas disponibles.

Séries des composés chimiques

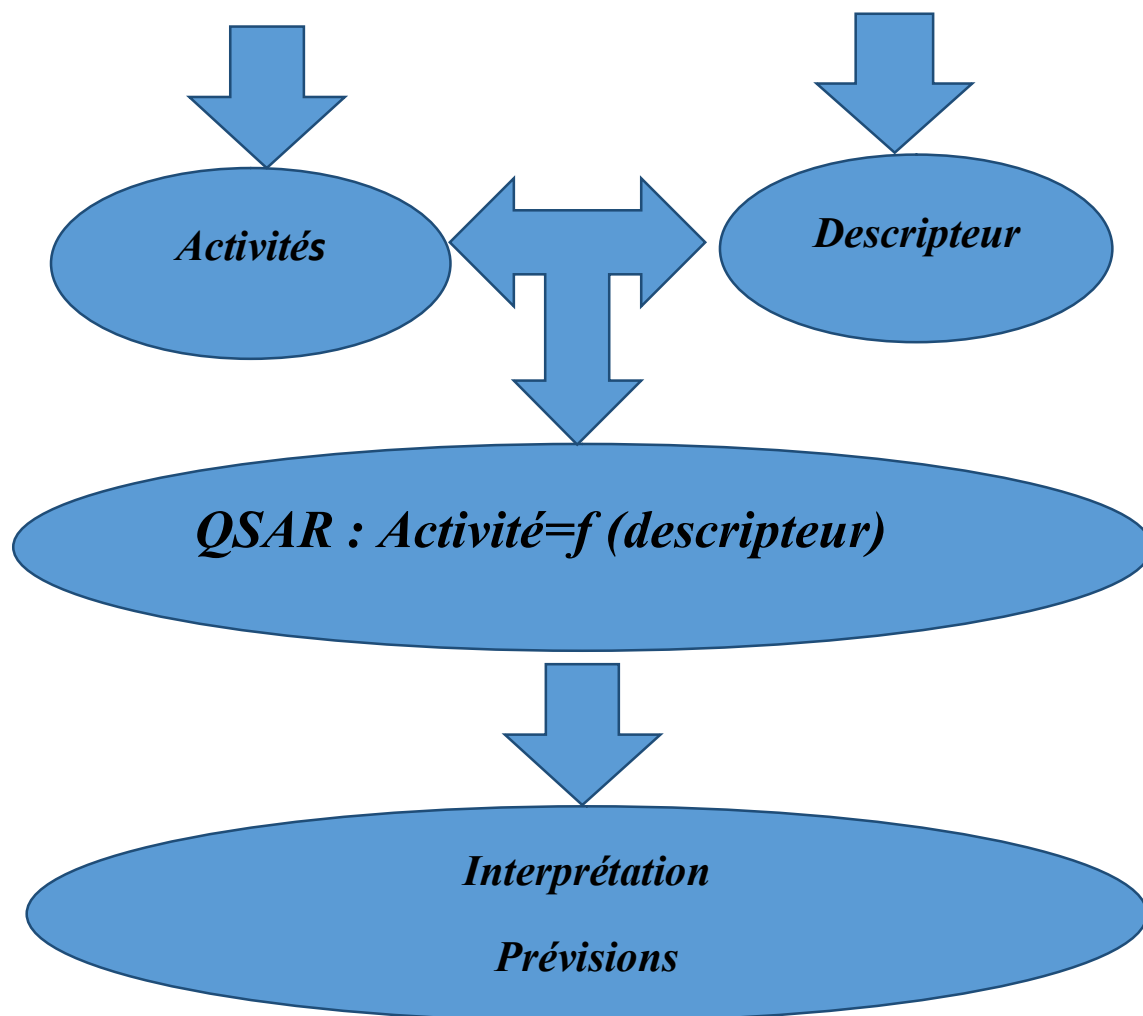


Figure I.1 : Modèle de l'étude de relation structure activité

I.8.3. Outils et techniques de QSAR :

I.8.3.1. Paramètres biologiques :

Les données biologiques sont habituellement exprimées sur une échelle logarithmique en raison de la relation linéaire entre la réponse et le logarithme de dose dans la région centrale de la courbe de log dose-réponse. Les logarithmes inverses de l'activité ($\log 1/C$) sont également utilisés pour obtenir des valeurs mathématiques plus élevées lorsque les structures sont biologiquement très efficaces. Des exemples de données biochimiques ou biologiques, utilisés dans l'analyse QSAR, sont décrits dans le tableau [44].

Tableau I.1: Types de données biologiques utilisées dans l'analyse QSAR.

Source d'activité	Paramètres biologiques

1-Récepteurs isolés	
Constante de vitesse	Log K
Constante de Michaelis-Menten	Log 1/K _m
Constante d'inhibition	Log 1/K _i
2-Systèmes cellulaires	
Constante d'inhibition	Log 1/IC ₅₀
Résistance croisée	Log CR
Données biologiques in vitro	Log 1/C
Mutation de gène	Log TA ₉₈
3-Systèmes in vitro	
Facteur de bioconcentration	Log BCF
Vitesses de la réaction in vivo	Log I (induction)
Vitesses pharmacodynamiques	Log T (clairance totale)

I.8.3.2.Descripteurs moléculaires :

Les descripteurs moléculaires sont des propriétés numériques qui peuvent être calculées à partir de la table de connectivité d'une molécule ou d'une représentation planaire (2D) de la structure. Ils sont appuyés sur les éléments présents, les charges partielles, la nature des liaisons, mais n'exploitent pas les coordonnées atomiques spatiales [45]. Nous pouvons calculer ainsi:

*des propriétés physiques : polarisabilité, charge totale, réfractivité moléculaire, masse, densité, coefficient de partage eau/octanol (log P) ...

*des approximations d'aires de surfaces : surface de Van der Waals, surface accessible au solvant de chaque atome en relation éventuellement avec une autre propriété atomique comme la réfractivité ou la contribution au log P à vérifier les doublures.

*le dénombrement des atomes, liaisons et pivots ;

*des indices de formes et de connectivité : indices de Kier et Hall ;

*des descripteurs topologiques : matrices de distance et de connectivité ;

*les dénombrements de fonctions pharmacophoriques : donneurs, accepteurs de liaison hydrogène, polaire (donneur et accepteur), positif, négatif, hydrophobe et autres ... ;

*les descripteurs de charges partielles : charge partielle positive (négative) totale, aire de la surface de Van der Waals positive (négative), aire de la surface de Van der Waals polaire (hydrophobe), ... ;

*les indices de Hansch : r, s et p.

I.8.3.3.Sélection des descripteurs :

La recherche de l'ensemble des descripteurs qui forment le bon modèle, exprimant l'activité biologique avec un coût raisonnable de calcul, constitue l'étape déterminante, car le calcul de tous les modèles possibles n'est pas pratique eu égard au nombre élevé des descripteurs (plus de 1600 descripteurs).

Afin d'éviter la formation de modèles dus à la chance un contrôle rigoureux est exigé sur la taille de l'ensemble des descripteurs. Ainsi, l'approche rationnelle de la sélection des variables permet d'éviter les redondances, de diminuer le coût calculatoire et de trouver les meilleurs sous-ensembles de descripteurs. La procédure de sélection des variables peut être divisée en deux étapes [46].

Sélection objective

Sélection subjective

I.8.3.3.1 La sélection objective :

Elle consiste à la sélection des variables en réduisant le nombre de descripteurs sans faire participer la variable dépendante (la réponse biologique) afin de diminuer les corrélations entre les descripteurs.

La suppression d'un descripteur, ayant un pourcentage élevé de valeurs identiques pour l'ensemble des composés, aura lieu au début de la sélection. Il en est de même pour les descripteurs fournissant des informations superflues. Ensuite, le coefficient de corrélation (R) entre les descripteurs est calculé par paires. Un des deux descripteurs est supprimé si leur combinaison possède un coefficient de détermination supérieur au seuil requis ($R > 0.90$). Cette valeur numérique de R est le seuil utilisé pour toutes les applications de sélection en réduisant le nombre de descripteurs sans pour autant perdre de l'information [47].

I.8.3.3.2 La sélection subjective :

***Introduction progressive :**

Cette méthode consiste à incorporer, une à une, les variables au modèle en sélectionnant à chaque étape la variable dont la corrélation partielle avec la grandeur modélisée est la plus élevée [48].

***Elimination progressive :**

Cette méthode consiste en l'établissement du modèle avec l'ensemble des descripteurs pour ensuite ne garder que ceux qui permettent l'obtention d'un modèle ayant une bonne corrélation [48].

***Sélection pas à pas :**

C'est la combinaison des deux méthodes citées précédemment. Les variables sont incorporées une à une dans le modèle par sélection progressive. Cependant, à chaque étape, on vérifie que les corrélations partielles des variables précédemment introduites sont encore significatives [49].

I.8.3.4.Méthodes statistiques :

Par définition, la statistique est « la science dont l'objet est de recueillir, de traiter et d'analyser des données issues de l'observation de phénomènes dans lesquels le hasard intervient (phénomène aléatoire) ». Par conséquent, l'objectif principal de la statistique est de maîtriser au mieux l'incertitude pour extraire des informations utiles des données, par l'intermédiaire de l'analyse des variations dans les observations. En outre, l'analyse des données est utilisée pour décrire, comprendre et gérer les phénomènes étudiés, faire des prévisions et prendre des décisions [50].

Les techniques statistiques ou chimio-métriques constituent la base mathématique de la construction d'un modèle QSAR. L'élaboration de ce modèle n'est pas une chose facile. La première difficulté réside dans la différence d'échelles existant entre les données à corrélérer.

La structure étant à une échelle moléculaire alors que les activités /propriétés à prédire sont à une échelle macroscopique. Un des problèmes importants réside également dans le traitement de données. En fait, de nombreux outils existent et il s'agit de trouver le moyen le plus adapté pour obtenir un modèle fiable à partir des données disponibles [51].

Les principaux outils statistiques pour obtenir un modèle sont :

- Régression linéaire simple (SLR)
- Régression linéaire multiple (MLR)
- La régression non linéaire multiple (MNLR)
- Analyse en composantes principales (ACP)
- La régression par les moindres carrés partiels (PLS)

I.8.4.Application de QSAR :

Il existe un grand nombre d'applications des modèles QSAR en milieu industriel, dans le domaine de la recherche universitaire, en économie, en prévision météorologique etc. [52].

Un petit nombre d'utilisations potentielles sont énumérées ci-dessous [52] :

- L'identification rationnelle des nouvelles pistes avec une activité pharmacologique, biocide ou pesticide.

- L'optimisation de l'activité pharmacologique, biocide ou pesticide.
- La conception rationnelle de nombreux autres produits tels que les agents tensio-actifs, les parfums, les colorants et les produits chimiques fins.
- L'identification des composés dangereux aux premiers stades du développement du produit ou le criblage des inventaires des composés existants.
- La conception de la toxicité et des effets secondaires dans les nouveaux composés.
- La prédiction de la toxicité pour l'homme par une exposition délibérée, occasionnelle et professionnelle.
- La prédiction de la toxicité pour les espèces environnementales.
- La sélection de composés ayant des propriétés pharmacocinétiques optimales, que ce soit la stabilité ou la disponibilité dans les systèmes biologiques.
- La prédiction d'une variété de propriétés physico-chimiques des molécules (qu'il s'agisse de produits pharmaceutiques, de pesticides, de produits personnels, de produits de chimie fine, etc.).
- La prédiction du devenir des molécules libérées dans l'environnement.
- La rationalisation et la prédiction des effets combinés des molécules, que ce soit dans des mélanges ou des formulations.

La caractéristique clé du rôle des technologies *in silico* dans tous ces domaines est que les prédictions peuvent être faites à partir de la seule structure moléculaire.

I.8.5. Les propriétés QSAR qui caractérisent la structure moléculaire :

I.8.5. 1. Surface moléculaire (SAG) :

C'est une enveloppe entourant les atomes localisés à la périphérie, qui explique la surface de contact Ligand-Récepteur c'est-à-dire l'affinité de liaison L-R [53,54]. L'HyperChem permet de calculer la surface grille (SAG), c'est une méthode de grille où une méthode plus rapide plus approximative; quel que soit la zone accessible au solvant ou la surface de van der Waals [55].

Dans cette théorie, chaque atome de la molécule est représenté par une sphère. La surface extérieure de toutes les sphères atomiques définit la surface de Van der Waals [56].

I.8.5. 2. Le coefficient de partage Octanol/Eau :

Le transport, le passage à travers les membranes et l'activité pharmacologique d'une molécule peuvent être conditionnés par son partage entre une phase lipidique et une phase aqueuse, c'est-à-dire son caractère hydrophile. Celui-ci peut être quantifié par le coefficient de partage Octanol Eau, noté ($\log P$), qui mesure la solubilité différentielle d'un soluté dans ces deux solvants non miscibles [57]. C'est une mesure importante pour l'identification de la similarité

médicamenteuse, selon la règle de Lipinski, les médicaments délivrés par voie orale doivent avoir des valeurs de log P supérieures ou égales à -2 et inférieures ou égales à 5) [58].

Il est défini par la formule suivante :

$$\text{Log P} = \log [\text{Octanol}] / [\text{H}_2\text{O}] \quad (26)$$

[Octanol] et [H₂O] sont les concentrations du soluté dans l'Octanol et l'eau.

Les composés qui ont les valeurs de log P > 0 sont dites lipophiles, et les composés qui ont les valeurs de log P < 0 sont dites hydrophiles. Si le Log P est positif et très élevé, cela exprime le fait que la molécule est plus soluble dans l'Octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile, et inversement, si le Log P est négatif cela signifie que la molécule est hydrophile. Un Log P nul signifie que la molécule est aussi soluble dans un solvant que dans l'autre.

I.8.5. 3. Polarisabilité et réfractivité molaire :

La polarisabilité d'une molécule est définie par la capacité de son système électronique de se déformer par un champ électrique externe, elle joue un rôle important dans la modélisation de nombreuses propriétés moléculaires et des activités biologiques [59].

Une molécule très polarisée peut donner des attractions fortes avec d'autres molécules. La polarisabilité d'une molécule peut également améliorer sa solubilité aqueuse [60].

La réfractivité molaire (MR) est un critère important dans la mesure des facteurs stériques. Elle est généralement désignée comme une simple mesure du volume occupé soit par un atome individuel ou par un groupe d'atomes [61]. La réfractivité molaire est particulièrement importante dans une situation où le substituant possède les électrons π ou les doublets électroniques libres.

La réfractivité molaire est donnée par la relation suivante :

$$MR = (n^2 - 1) / (n^2 + 2) \cdot MW/d \quad (27)$$

Où

n : indice de réfraction.

MW : masse moléculaire.

d: densité.

MW/d : volume.

(n² - 1) / (n² + 2) : facteur correctif.

La détermination expérimentale de la polarisabilité basée sur l'équation de Lorentz-Lorentz. Cette équation établit une relation entre l'indice de réfraction d'une molécule et sa polarisabilité (α). La forme générale de cette équation est donnée par :

$$MR = (n^2 - 1) / (n^2 + 2) \cdot MW/d = 4\pi/3N\alpha \quad (28)$$

I.8.5. 4. La densité : notée (d), en (kg/m^3), est liée à la masse et la taille de la molécule. C'est le rapport du poids moléculaire MW au volume moléculaire MV [50]:

$$d = MW/MV \quad (29)$$

I.8.5. 5. Energie totale (ET) :

Pour une molécule isolée à l'état fondamental, l'énergie totale calculée, notée E_t , mesurée en eV, peut être utilisée comme descripteur moléculaire quantique. Cette énergie approximative a été calculée pour une conformation optimisée de la géométrie la plus stable dont la structure d'énergie est minimale. [62]

I.8.5. 6. Energie d'hydratation :

La liaison hydrogène (ou liaison H) est de type électrostatique (charge partielle, dipôle) et stérique entre deux groupements d'une même molécule ou de deux molécules voisines. La liaison hydrogène joue un rôle primordial dans la solubilité des molécules médicamenteuses et leurs interactions avec les récepteurs biologiques [63].

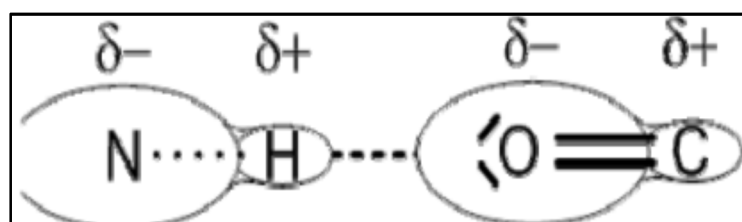


Figure I.2: La liaison hydrogène.

I.8.5.7. Le moment dipolaire : noté μ , mesuré en debye (D), mesure la polarité nette moléculaire, et décrit la séparation de charge dans une molécule où la densité d'électrons est partagée inégalement entre les atomes. L'existence d'un moment dipolaire dans une molécule a son origine dans la différence d'électronégativité entre les atomes. La densité électronique est plus élevée au voisinage de l'atome le plus électronégatif. Ceci entraîne une dissymétrie dans la répartition des électrons de liaison. Ainsi, plus le moment dipolaire d'une molécule est élevé, plus la dissymétrie dans la molécule est importante [50].

I.8.5. 8. La masse moléculaire (M):

Est le rapport entre la masse d'une molécule et l'unité de masse des atomes « uma » (équivalente à un douzième, soit $1/12$, de la masse d'un atome de carbone 12), elle est donc sans unité.

Elle peut être obtenue par l'addition de la masse atomique de chaque atome de la molécule multipliée par leur indice numérique dans la formule brute ou mesurée expérimentalement par spectrométrie de masse [64].

I.8.5. 9.Poids moléculaire (MW) :

Le descripteur de poids moléculaire a été utilisé comme descripteur dans des systèmes tels que le transport étudié où la diffusion est le mode de fonctionnement [65,66]. Le poids moléculaire est corrélé avec la taille de la molécule.

Les composés de poids moléculaire élevé sont susceptibles de montrer une toxicité élevée comme la promiscuité des composés est également susceptible d'augmenter [67]. De plus, l'autorisation systémique d'un composé est inversement proportionnelle au poids moléculaire [59].

I.8.5.10.Les énergies des orbitales frontières, jouent un rôle majeur dans de nombreuses réactions chimiques et dans les mécanismes réactionnels. Les énergies de ces orbitales sont des paramètres très populaires dans la chimie quantique et dans les études RQSA [68, 69] :

I.8.5.10. 1. L'énergie HOMO, notée EHOMO, mesurée en eV, est le niveau d'énergie le plus élevé dans la molécule qui contient des électrons, il est directement lié au potentiel d'ionisation. Lorsqu'une molécule agit comme une base de Lewis (un doublet d'électrons donneur) dans la formation d'une liaison, les électrons sont alimentés à partir de cette orbite. Il mesure la nucléophilie d'une molécule et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque par des électrophiles [70].

I.8.5.10.2. L'énergie LUMO, notée ELUMO, mesurée en eV, est le niveau d'énergie le plus bas dans la molécule qui ne contient pas d'électrons, il est directement lié à l'affinité d'électron. Lorsqu'une molécule agit comme un acide de Lewis (un doublet d'électrons accepteur) dans la formation de liaisons, des doublets d'électrons entrants sont reçus dans cette orbite. Il mesure l'électrophilicité d'une molécule et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque par les nucléophiles [70].

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] HALOUAN, Walid. *ETUDE THEORIQUE DES MOLECULES ORGANIQUES A BASE TTF*. Diss. Universite laarbi tebessi tebessa, 2017.
- [2] Leach, Andrew R., and Andrew R. Leach. *Molecular modelling: principles and applications*. Pearson education, 2001.
- [3] D. Liotta. *Advances in Molecular Modeling*, 1, Ed. JAI Press, 1988.
- [4] Audouze, Christophe. "Vers une parallélisation par bandes en chimie quantique." *Laboratoire de Mathématique, UMR CNRS 8628*.

- [5] LAZREG, Abbassia. *Calculs théoriques de quelques acides aminés et étude de l'interaction entre un cation et ces biomolécules*. Diss. 2018.
- [6] J. Debord, 2004. Introduction à la modélisation moléculaire, 37-41.
- [7] C. Corminboeuf, F. Tran, J. Weber, *Journal of Molecular Structure: Theochem*. 762, 2006.
- [8] Skylaris, Chris-Kriton. *The Computational Modelling of Heavy Atom Chemistry*. Diss. University of Cambridge, 1999.
- [9] Bounhas, Rima. *Approche qualitative de la relation structure activité dans des dérivés bioactives de 1, 2, 3-triazine*. Diss. 2014.
- [10] Chermette, H. "Density functional theory: a powerful tool for theoretical studies in coordination chemistry." *Coordination chemistry reviews* 178 (1998): 699-721.
- [11] M. Roger, L. Belkhiri, P. Thuéry, Thérèse. Arliguie, M. Fourmigué, A. Boucekine, M. Ephritikhine *Organometallics*. 24, 2005, 4941.
- [12] (a) Schrödinger, E. *Ann. Phys.* **1926**, 79, 361. (b) Schrödinger, E. *Ann. Phys.* **1926**, 79, 489.
- [13] Born, Max, and J. Robert Oppenheimer. "On the quantum theory of molecules." *Сборник статей к мультимедийному электронному учебно-методическому комплексу по дисциплине «Физика атома и атомных явлений»/отв. ред. Шундалов МБ; БГУ, Физический факультет* (1927).
- [14] a) Hartree, Douglas R. "The wave mechanics of an atom with a non-Coulomb central field. Part I. Theory and methods." *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*. Vol. 24. No. 1. Cambridge university press, 1928.
- b) Hartree, D. R. "The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central field. part iii. term values and intensities in series in optical spectra." *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*. Vol. 24. No. 3. Cambridge University Press, 1928.
- [15] a) Fock, Vladimir. "Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems." *Zeitschrift für Physik* 61.1 (1930): 126-148.
- b) V. Fock, *Z. Phys.*, 62 (1930) 795..
- c) J. C. Slater, *Phys. Rev.*, 48 (1930) 35.
- d) J. C. Slater, *Adv. Quantum Chem.*, 6 (1972) 1.
- [16] Rivail, J. L. "Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes, inter-Editions." *Editions du CNRS: Paris* (1989).
- [17] G.J. Kearley et B. Nicola, *J. Phys. IV*, 10, 237, **2000**.

- [18] T. Epstein, *The Variation Method in Quantum Chemistry*, Academic Press: New-York, 1974
- [19] NEBBACHE, Nadia. *Analyse de la structure électronique et du mode de liaison dans des clusters octaédriques de métaux de transition à l'aide de calculs quantiques*. Diss. 2013.
- [20] Hohenberg, P. and Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review B*, 136, 864-871. <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>, (1964)
- [21] Grisolia, Maricarmen. *Étude de structure électronique et de processus dynamiques de systèmes chimiques complexes*. Diss. Toulouse 3, 2010.
- [22] Samira, Chelli. *Etude des propriétés structurales, électroniques, thermiques et thermodynamiques des alliages ternaires BaxSrl-xS, BaxSrl-xSe et BaxSrl-xTe*. Diss. Université Badji Mokhtar, 2015.
- [23] Dirac, Paul AM. "Note on exchange phenomena in the Thomas atom." *Mathematical proceedings of the Cambridge philosophical society*. Vol. 26.No. 3. Cambridge University Press, 1930.
- [24] Perdew, J.P. and Zunger, A. Self-Interaction Correction to Density-Functional Approximations for Many-Electron Systems. *Physical Review B*, (1981), 23, 5048-5079
- [25] Perdew JP, Wang Y. Accurate and simple analytic representation of the electron-gas correlation energy. *Phys Rev B* 1992; 45(23): 13244.
- [26] S. J. Vosko, L. Wilk, M. Nussair, *Can. J. Phys*, 1980, 58, 1200.
- [27] Ceperley, David M., and Berni J. Alder. "Ground state of the electron gas by a stochastic method." *Physical review letters* 45.7 (1980): 566.
- [28] Perdew, John P., Kieron Burke, and Matthias Ernzerhof. "Generalized gradient approximation made simple." *Physical review letters* 77.18 (1996): 3865.
- [29] Becke, Axel D. "Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior." *Physical review A* 38.6 (1988): 3098.
- [30] Perdew, John P. "Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas." *Physical Review B* 33.12 (1986): 8822.
- [31] Lee, Chengteh, Weitao Yang, and Robert G. Parr. "Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density." *Physical review B* 37.2 (1988): 785.
- [32] Perdew, John P., Kieron Burke, and Yue Wang. "Erratum: Generalized gradient approximation for the exchange-correlation hole of a many-electron system [*Phys. Rev. B* 54, 16 533 (1996)]." *Physical Review B* 57.23 (1998): 14999.
- [33] Perdew, John P., P. Ziesche, and H. Eschrig. "Electronic structure of solids' 91." (1991).

- [34] J. Harris, R.O. Jones, *J. Phys.* 41, 170, (1974).
- [35] Becke, A.D. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *Journal of Chemical Physics*, 98, (1993), 5648-5652.
- [36] Hehre, W., et al. "Gaussian 70, quantum chemistry program exchange program no. 236." *University of Indiana, Bloomington, IN* (1970).
- [37] Reims, Atelier thématique "Modélisation des propriétés de molécules : pratique du logiciel Gaussian" URCA-ROMEO, **2008**.
- [38] David Young, *Computational Chemistry*, Wiley-Interscience, Appendix A.2.4, p 336, Gaussian, **2001**.
- [39] Sir John A. Pople, *Journal of Computational Chemistry*, Wiley Interscience, vol. 25 n°9 **2004**.
- [40] G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, J. R. C. M.A. Robb, V.G. Zakrzewski, J.A. Montgomery, R.E. Stratmann, S. D. J.C. Burant, J.M. Millam, A.D. Daniels, K.N. Kudin, M.C. Strain, O., J. T. Farkas, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Menucci, C. Pomelli, C., S. C. Adamo, J. Ochterski, G.A. Petersson, P.Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, A. D. R. D.K. Malick, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J. Cioslowski, J.V. Ortiz, G. L B.B. Stefanov, A. Liashenko, P. Pikorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R.L., D. J. F. Martin, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzales, P. M. W. G. M. Challacombe, B.G. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, J.L. Andres, M. and E. S. R. Head-Gordon J.Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT 2009
- [41] Mlle Imane LAKEHAL. Synthèse et étude théorique d'imines et de diamides
28/7/2016
- [42] GaussView, Gaussian. "Inc. (Carnegie Office Parck-Building 6 Pittsburgh PA 151064 USA), Copyright© 2000-2003 Semichem."
- [43] Hansch, Corwin, and Eric J. Lien. "Structure-activity relations in antifungal agents. A survey." *Journal of Medicinal Chemistry* 14.8 (1971): 653-670.
- [44] Hansch, Corwin, et al. "Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with Hammett substituent constants and partition coefficients." *Nature* 194.4824 (1962): 178-180.
- [45] Fujita, Toshio, Junkichi Iwasa, and Corwin Hansch. "A new substituent constant, π , derived from partition coefficients." *Journal of the American Chemical Society* 86.23 (1964): 5175-5180.
- [46] Kalivas, John H., ed. *Adaption of simulated annealing to chemical optimization problems*. Elsevier, 1995.

- [47] KHAIRELINE, Kraim. *études de QSAR sur des activités biologiques utilisant des produits d'origines naturels*. Diss. Université 8 mai 1945 de Guelma, 2009.
- [48] Cornillon, Pierre, and Eric Matzner-Lober. *Régression: théorie et applications*. Springer, 2007.
- [49] Borcard, Daniel. "Régression multiple." *Bio-2042, Département de sciences biologiques, Université de Montréal, Montréal (in French)* (2009).
- [50] Chtita, Samir. *Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. Recherche de nouveaux médicaments*. Diss. Université Moulay Ismaïl, Meknès, 2017.
- [51] SEBAA, Zoulikha. *Etude computationnelle de la relation structure-activité dans des séries de composés hétérocycliques à intérêt thérapeutique*. Diss. Université Mohamed Boudiaf des Sciences et de la Technologie-Mohamed Boudiaf d'Oran.
- [52] Puzyn, Tomasz, et al. "Nanomaterials—the next great challenge for QSAR modelers." *Recent advances in QSAR studies*. Springer, Dordrecht, 2010. 383-409.
- [53] Kubinyi, Hugo, Gerd Folkers, and Yvonne C. Martin, eds. *3D QSAR in Drug Design: Volume 2: Ligand-Protein Interactions and Molecular Similarity*. Vol. 2. Springer Science & Business Media, 1998.
- [54] Abhilash Thakur. Mamta Thakur, Total QSAR study on Phenyl Acridine Derivatives in Reference to DNA Binding Affinity, 3rd International conference on Medical, Biological and Pharmaceutical Sciences, **2013**.
- [55] HyperChem help
- [56] Ivanciuc, Ovidiu, Teodora Ivanciuc, and Alexandru T. Balaban. "Design of topological indices. Part 10. Parameters based on electronegativity and covalent radius for the computation of molecular graph descriptors for heteroatom-containing molecules." *Journal of chemical information and computer sciences* 38.3 (1998): 395-401.
- [57] Taylor P.J. Hydrophobic Properties of Drugs, In Quantitative Drug Design .Pergamon Press, Oxford (UK), 4, (1990), 241–294.
- [58] Lipinski, Christopher A., et al. "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings." *Advanced drug delivery reviews* 23.1-3 (1997): 3-25.
- [59] D. A. Smith, H. van de Waterbeemd, D. K. Walker, John Wiley & Sons., Wiley Inter Science (Online Service). Pharmacokinetics and metabolism in drug design. Weinheim: Wiley.
- [60] L. B. Kier, Molecular Orbital Theory in Drug Research, Academic Press. New

York. NY. USA, (1981).

[61] Leo, Albert, Corwin Hansch, and David Elkins. "Partition coefficients and their uses." *Chemical reviews* 71.6 (1971): 525-616.

[62] P.W. Atkins and J. de Paula, —Atkins' Physical Chemistry, 7th ed., Oxford University Press, Oxford, 2002.

[63] Done, R. "G. Mîndril I. St nculescu." *Anal.Univ. Buc. Chimie, XVI* 1 (2007): 6-83.

[64] Belaidi, S., N. Melkemi, and D. Bouzidi. "Molecular geometry and structure-property relationships for 1, 2-dithiole-3-thione derivatives." *Int. J. Chem. Res* 4 (2012): 134-139.

[65] Wang, Junmei, et al. "Fast approaches for molecular polarizability calculations." *The Journal of Physical Chemistry A* 111.20 (2007): 4443-4448.

[66] Y. Madhu, *Bioinformation* . 7, 388-392 (2011).

[67] Leeson, P. D. & Springthorpe, B. The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry. *Nat. Rev. Drug Discov.* 6, (2007):881-890

[68] Fukui, Kenichi. "Theory of orientation and stereoselection." *Orientation and Stereoselection*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1970. 1-85.

[69] Franke, Rainer. "Theoretical drug design methods." *Pharmacochemistry library* 7 (1984).

[70] P.W. Atkins and J. de Paula, —Atkins' Physical Chemistry, 7th ed., Oxford University Press, Oxford, 2002.

CHAPITRE II

Les Dithiafulvènes

II.1. Introduction :

Les composés hétérocycliques contenant du soufre ont trouvé de nombreuses applications dans les matériaux modernes synthétiques, biologiques et chimie médicale. Parmi le grand nombre d'hétérocycles à base de soufre, le tétrathiafulvalène (TTF, voir **schéma II.1A**) se distingue comme le système le plus connu et le plus étudié en la littérature. [1-3]

Depuis les travaux de Wudl et de ses collègues sur le TTF au début des années 1970, [4,5] d'énormes efforts de recherches ont été consacrés au sujet des matériaux π conjugués fonctionnels à base de TTF et des dispositifs moléculaires. TTF contient deux cycles 1,3-dithiole non aromatiques qui peuvent être transformés séquentiellement en cycles ditholium aromatiques lors de l'oxydation. En raison de cette propriété, TTF montre une excellente capacité de don d'électrons et a été largement utilisé comme donneur d'électrons π dans de nombreux matériaux π -conjugués et dispositifs électroniques moléculaires.

La demi-structure du TTF, le 1,4-dithiafulvène (DTF, **Schéma II.1B**), est également un groupe fonctionnel organique très intéressant. La molécule DTF mère non substituée est le 2-méthylène-1,3-dithiole, qui a été étudié que théoriquement dans la littérature ancienne en termes de ses propriétés structurales et thermochimiques. [6,7] Basé sur calculs de déplacement chimique indépendant du noyau (NICS) et d'énergie de stabilisation d'isomérisation (ISE), Nielsen et Sauer ont proposé que le cycle 1,3-dithiole dans le DTF non substitué se comporte de manière similaire à celui du TTF, ce qui fait également du DTF un bon donneur organique d'électrons π . [8] De nombreuses recherches ont été menées sur dérivés de DTF, dans lesquels le motif 1,3-dithiole est lié à d'autres groupes fonctionnels par π -conjugaison. L'extension π dans divers dérivés DTF améliore non seulement leur stabilité, mais aussi enrichit leur accessibilité synthétique, leurs propriétés électroniques et activités redox. Pour ces raisons, les DTF fonctionnalisés, comme le TTF et ses dérivés ont également été largement utilisés comme blocs de construction moléculaires dans les matériaux organiques conjugués. Conceptuellement, le groupe DTF peut être intégré dans des systèmes moléculaires π -conjugués à travers trois motifs de connexion principaux, comme illustré dans le **Schéma (II.1B)**. Dans les motifs I et II, le groupe DTF est directement connecté à une unité π -conjuguée via des liaisons covalentes (par exemple, C – Cliaison) à la position vinyldène, tandis que dans le motif III π -extension est obtenu par fusion du cycle 1,3-dithiole avec d'autres structures conjuguées. Lorsque plusieurs groupes DTF sont connectés à une unité π de manière conjuguée, les systèmes résultants dans de nombreux des cas peuvent être considérés comme des analogues π -étendus de TTF (souvent appelés ex-TTF), qui ont attiré énormément d'attention dans le domaine de la chimie TTF.

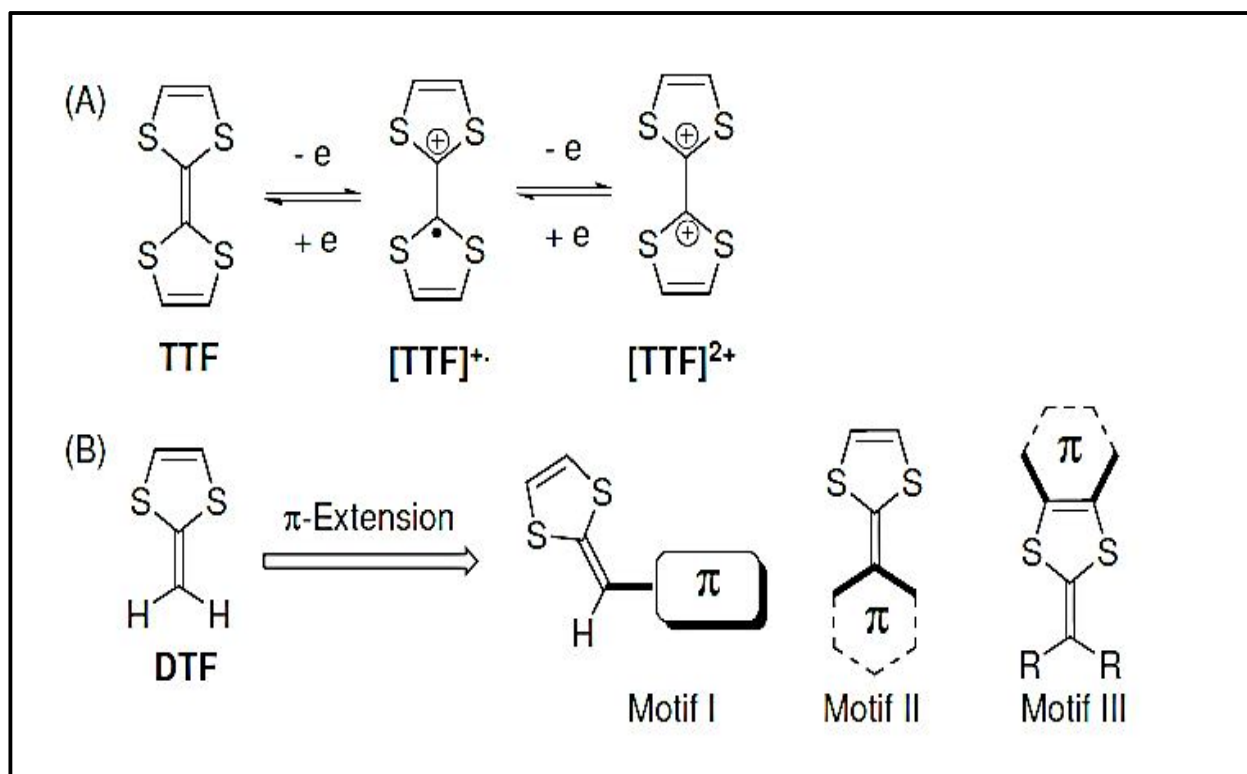


Schéma II.1 : (A) Réactions de transfert d'électron unique par étapes de TTF. (B) Stratégies générales d'intégration de l'unité DTF dans des systèmes π-conjugués.

II.2. Propriétés et réactivités du DTF:

Le DTF est connu depuis longtemps comme un hétérocycle riche en électrons qui peut facilement libérer un électron lors de l'oxydation. Dans leur article de 1958, Kirmse et Horner [9] ont rapporté que le DTF 4 (**Schéma II. 2**) pouvait être oxydé en un sel rouge-violet, et ils ont attribué cette observation à une réaction de dimérisation oxydative. En 1974, Mayer et Kröber [10] ont examiné l'oxydation d'une série de DTF à substitution diaryle (5, **Schéma II. 3**) et élucidé les structures des produits oxydés comme (6) basé sur des analyses d'absorption élémentaire et UV-Vis. Un mécanisme détaillé y a été proposé, suggérant l'oxydation de DTF génère d'abord un cation radicalaire qui se dimérise ensuite pour former un sel de dication stable. Le groupe aryle attaché à la position vinyloxy du DTF facilite le transfert d'électrons pour former l'intermédiaire cationique radicalaire, tandis que la présence d'un proton vinylique est essentielle pour que l'étape d'élimination donne un dication stable.

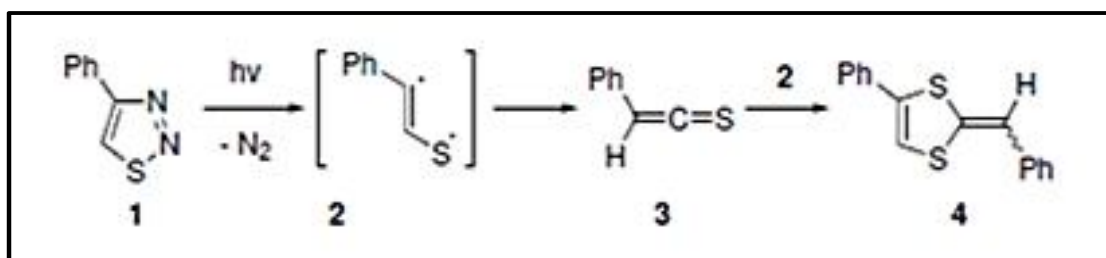


Schéma II. 2 : Formation de DTF par photolyse du 1,2,3-thiadiazole.

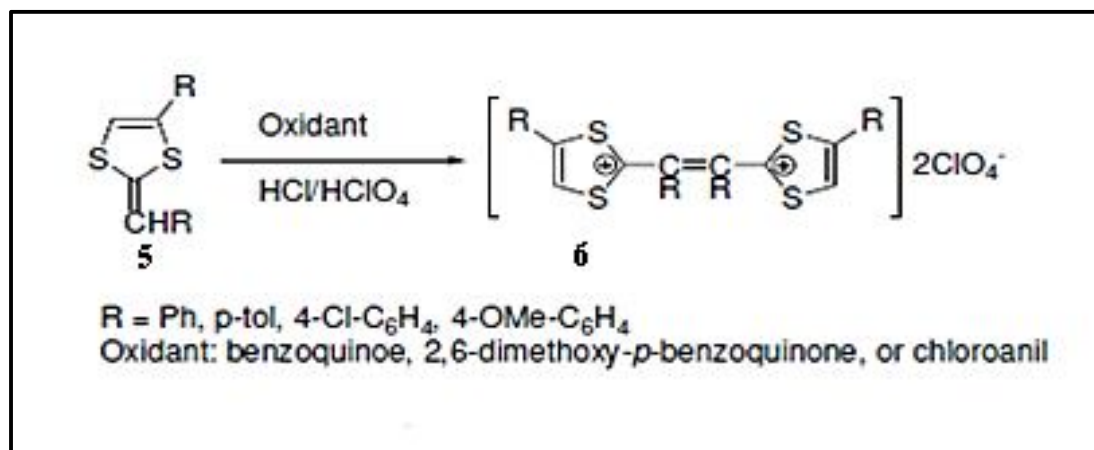


Schéma II. 3 : Dimérisation oxydative des DTF.

Mayer et Kröber [10] ont également souligné que cette réaction de dimérisation a « un intérêt préparatif et permet d'accéder aux butadiènes riches en électrons et aux nouveaux hétérocycles. La dimérisation oxydative du DTF peut être induite par une variété d'oxydants tels que (BrC₆H₄)₃SbCl₆, [11,12] I₂, [13,14] Br₂, [15,16] et AgBF₄. [17-19] Les conditions électrochimiques se sont également avérées promouvoir les réactions de dimérisation du DTF, offrant des vinologues du TTF (TTFV) en tant que produits. [20-23] En 1996, Hapiot et al. [24] enquêtés le mécanisme de dimérisation oxydative du DTF au moyen de analyse voltamétrique (CV). Leurs études ont montré qu'un seul électron transféré génère d'abord une espèce de cation radicalaire, qui forme rapidement un dimère protoné (voir Schéma II.4.A). Ce la dication protonée se déprotonne ensuite lentement en TTFV, qui est rapidement oxydé en un dication TTFV stable à un potentiel inférieure à celle du DTF de départ. La figure (II.1) illustre le cycle voltammogramme d'un phényl-DTF substitué par para-CN (DTF-CN) mesuré à une faible vitesse de balayage (0,2 V/s). Au premier balayage anodique, un pic irréversible apparaît à +0,74 V dû à l'oxydation de DTF. Après le premier balayage cathodique inverse, une nouvelle onde réversible paire émerge à des potentiels beaucoup plus bas, ce qui correspond à la Produit TTFV résultant de la dimérisation oxydative. [24] En effet, la dimérisation oxydative s'est avérée être la

réactivité la plus utile du DTF à des fins de synthèse. Au cours des dernières décennies, une grande variété d'analogues de TTF π -étendus et apparentés des polymères conducteurs ont été préparés grâce à cette approche de formation de liaison C – C oxydative facile. [25,26]

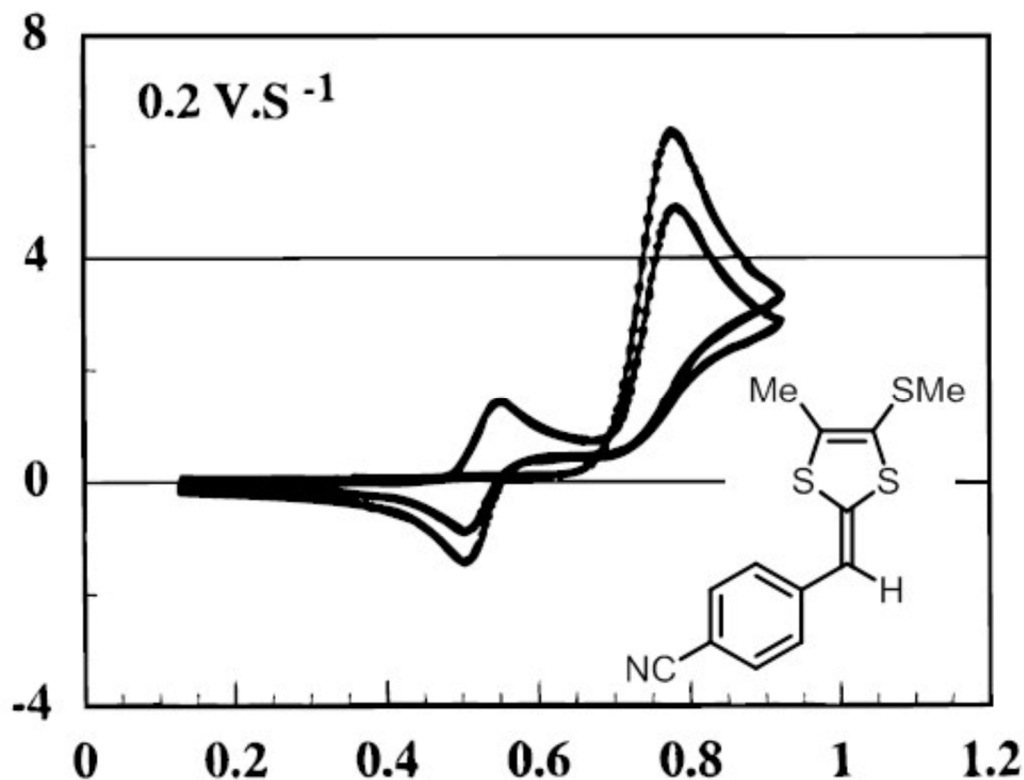


Figure (II.1) : Voltammogramme cyclique de DTF-CN mesuré dans l'acétonitrile. Reproduit avec l'autorisation de réf. 40. Copyright 1996 American Chemical Society.

D'autres réactivités du DTF ont également été rapportées dans la littérature, dont un résumé est décrit dans le schéma (II .4B). Dans la plupart de ces réactions, le proton vinyldène du DTF est déplacé par divers groupes électrophiles. Hartzler dans son article de 1971 [27] considérait les benzylidènedithioles (c'est-à-dire les phényl-DTF) comme quasi aromatiques systèmes, qui peuvent être décrits par le schéma de résonance illustré dans le schéma (II .4B). En tant que telle, la liaison exo-anneau C = C peut agir comme un nucléophile sensible à diverses réactions de substitution, y compris bromation, [28] addition à un sel de diazonium, [29] nitrosylation, [29] et formylation avec du chlorure d'oxalyle.

Le [30] DTF peut également être facilement protoné par un acide fort. Par exemple, notre groupe a récemment observé un échange H/D facile lorsque les DTF étaient traités avec l'acide

trifluoroacétique (TFA) en présence d'un excès de D₂O. La liaison C=C activée du DTF peut également subir des réactions de cycloaddition. Par exemple, la réaction entre le DTF et l'isocyanate de phényle (PhNCO) a d'abord conduit à un intermédiaire β-lactame, qui a été puis transformé en un produit DTF à fonctionnalité amide. [31] DTF s'est avéré subir une réaction de clivage photo-oxydante en présence de fullerène C₆₀ et d'air. [32, 33] Dans cette réaction, la photo-excitation de C₆₀ a d'abord induit la formation d'oxygène singulet, qui a ensuite réagi avec la liaison C=C pour cliver le DTF en l'aldéhyde correspondant et la 1,3-dithiol-2-one.

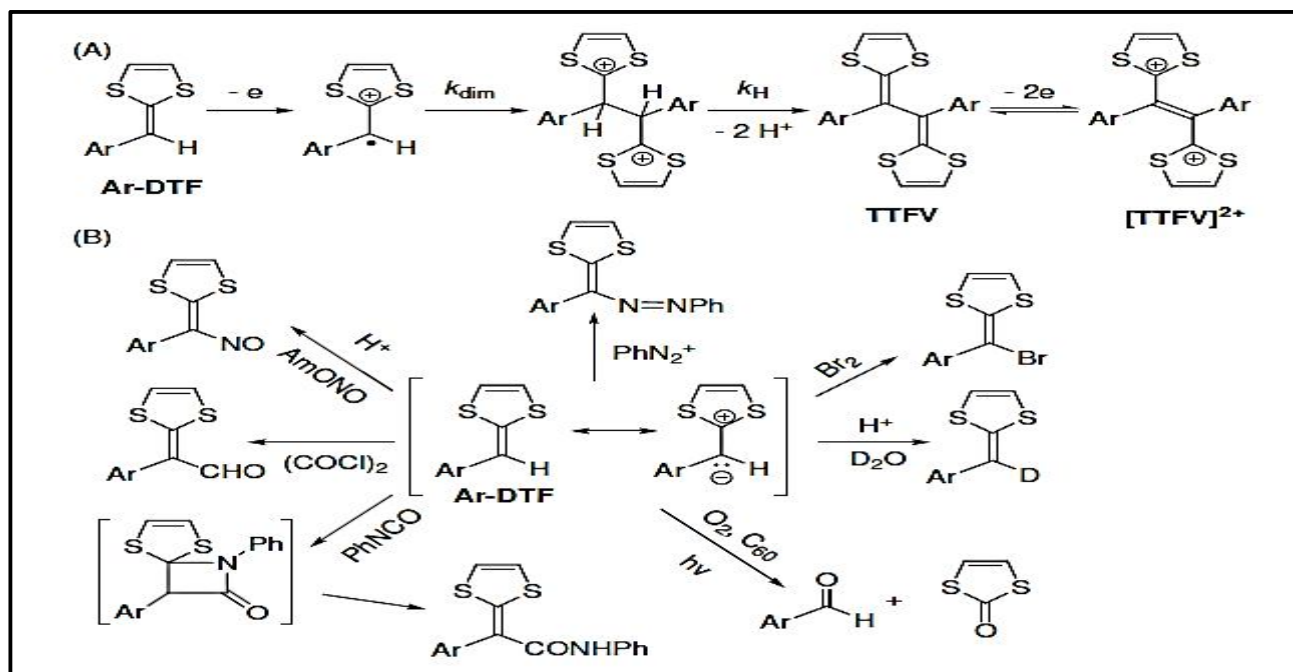


Schéma II.4 :(A) Mécanisme de dimerisation oxydative au DTF. (B) Résumé des réactivités des DTF avec divers électrophiles

Récemment, certaines réactivités uniques du DTF ont été découvertes. Bouzan et al. observé que lorsqu'un phényl-DTF portant un ortho substituant (par exemple, CH₃ ou Br) a été soumis à de l'iodone conditions de couplage oxydatif, le produit résultant obtenu une structure dispiro-tricyclique inhabituelle comme les composés 7a/b montré dans le schéma (II .5A).[34,35] Il a été proposé que la présence d'un ortho-substituant entrave l'étape de déprotonation dans un mécanisme de dimérisation oxydative, permettant ainsi à Na₂ S₂O₃ réagir avec l'intermédiaire de dicationprotonée pendant l'étape de traitement. Ce a également été constaté que le groupe DTF directement lié à un π-étendu le groupe aryle, tel que l'anthracène [35] et le pyrène, [36] peut devenir inerte à la dimérisation oxydative en raison du fort effet de résonance qui stabilise l'intermédiaire cationique radicalaire. De telles propriétés sont en ligne avec un nouveau type de

réactions de sulfénylation vinylique médiées par l'iodone récemment divulguées par Fu et ses collaborateurs. [37] Comme montré dans le schéma (II .5B), DTF substitués par 1-naphtyle et 9-anthryle 8 ont d'abord été oxydés par l'iode et les cations radicaux résultants, au lieu de subir une dimérisation oxydative, a réagi avec le 1,3,4- thiadiazole-2-thiols 9 pour former des produits à substitution thiadiazolyle 10 en bons rendements.

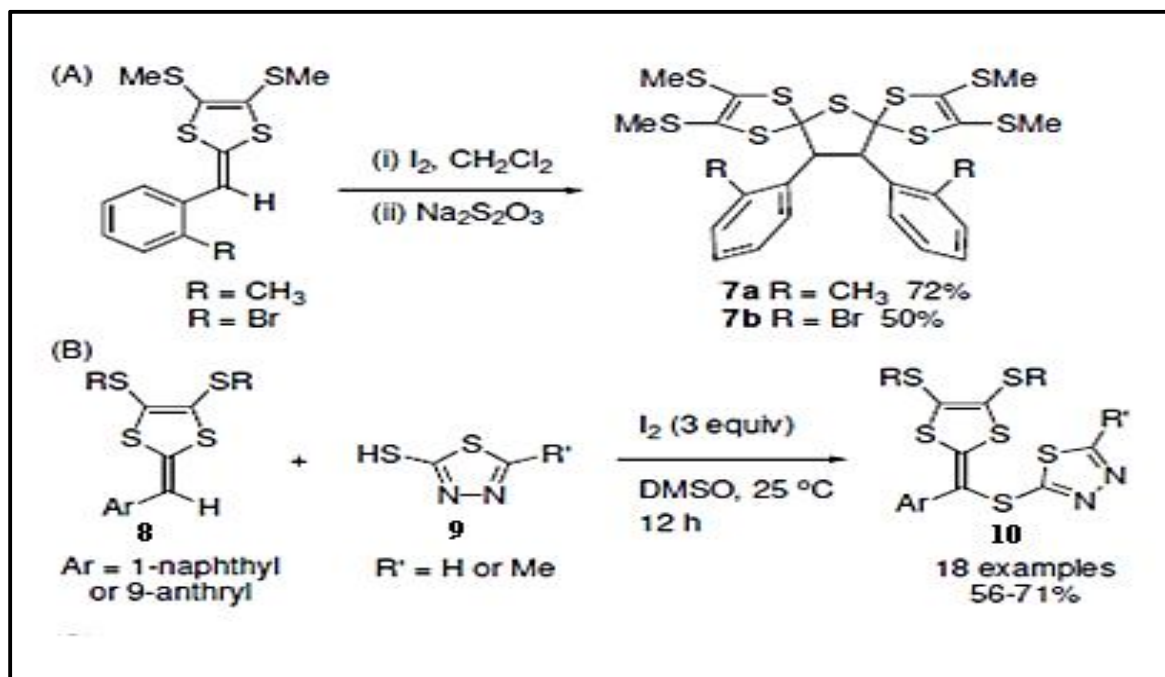


Schéma II .5 : (A) Dimérisation oxydative inhabituelle de phényl-DTF avec des orthosubstituants. (B) Sulfénylation vinylique C(sp²)-H oxydative médiée par l'iode.

II.3.Applications :

II.3.1. Cellules solaires organiques :

Le groupe DTF peut être appliqué en tant que donneur d'électrons actif groupe dans divers systèmes π -conjugués pour améliorer les performances optoélectroniques. Par exemple, En 2008, Leriche et ses collaborateurs [38] ont synthétisé un groupe de triphénylamines fonctionnalisées par le DTF (TPA) (11a/b, figure II.2). Ces composés étaient testés en tant que semi-conducteurs organiques dans des transistors à effet de champ organique (OFET) et des dispositifs photovoltaïques (PV). Le composé 11b était trouvé pour montrer une mobilité de trou ($3,2 \times 10^{-4} \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$) qui est environ un ordre de grandeur supérieur à celui de 11a en raison de π -empilement plus fort à l'état solide. Le composé 11b a également été associé au fullerène C₆₀ (accepteur d'électrons) pour former une bicouche cellule solaire à hétérojonction. La cellule

solaire a donné une conversion de puissance efficacité (η) de 0,11 %, mais la stabilité de l'appareil était médiocre.

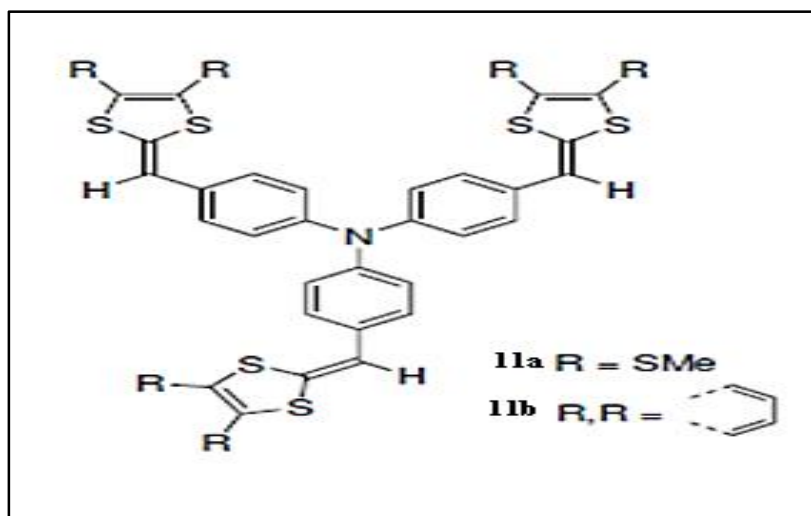


Figure II.2 : Molécules conjuguées fonctionnalisées DTF utilisées pour les cellules solaires dispositifs.

II.3.2. Fils moléculaires :

De nombreux oligomères et polymères π -conjugués linéaires peuvent présenter conductance moléculaire et sont donc utiles comme fils moléculaires pour divers dispositifs électroniques et optoélectroniques à l'échelle nanométrique. [39-43] Depuis 2006, Nielsen et ses collègues [44-48] ont continuellement synthétisé une classe d'oligo (phénylèneéthynylène) fonctionnalisés par DTF (OPE); par exemple, les composés 12-14 illustrés dans **Figure (II.3)**. Ces composés ont été soumis à une analyse complète caractérisation de la conductance moléculaire par différentes méthodes, y compris la microscopie à force atomique à sonde conductrice (CP) (AFM) sur des monocouches auto-assemblées (SAM), des expériences de rupture de jonction contrôlées mécaniquement (MCBJ) sur des molécules uniques et des expériences de rupture de jonction par microscopie à effet tunnel (STM-BJ) sur des molécules uniques, afin de comprendre leur comportement de fil moléculaire et relations structure-propriété connexes. [49,50] Dans ces études, l'analyse CP-AFM a révélé que la conductance moléculaire de ces fils OPE tend augmenter avec l'augmentation du nombre de groupes DTF orthogonalement placés le long des fils.

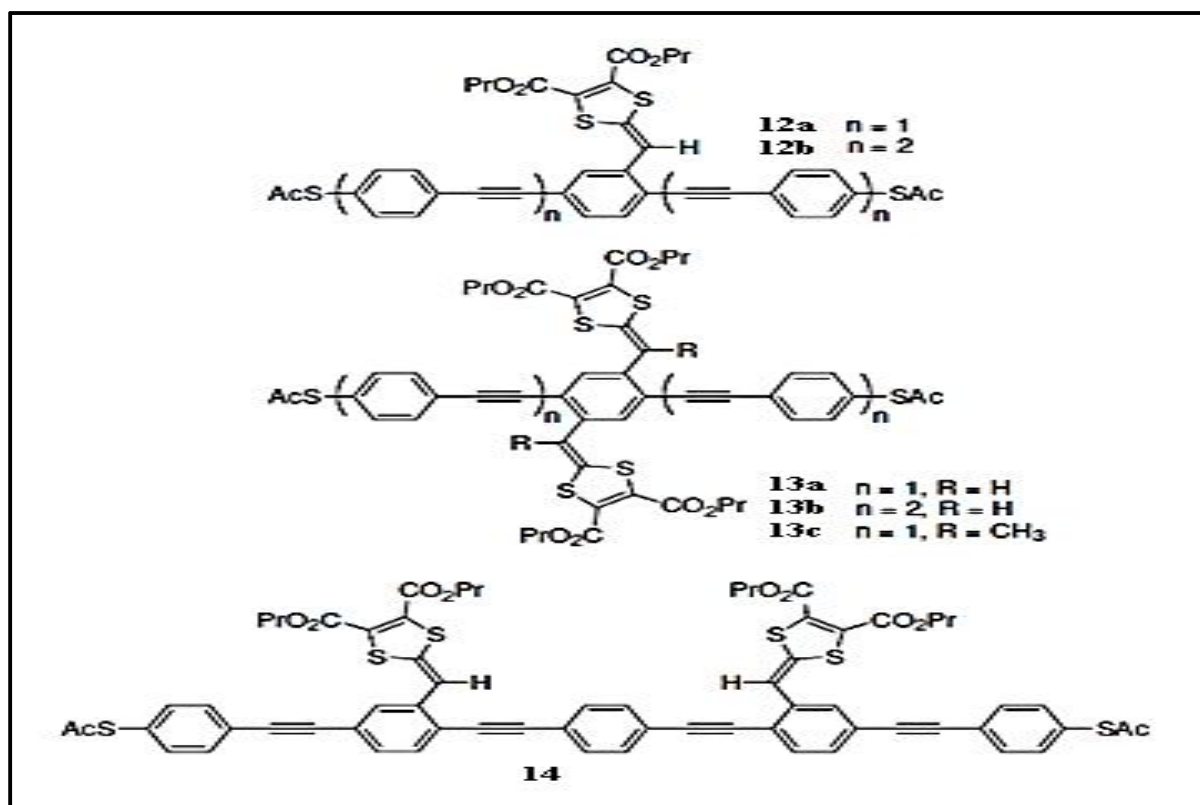


Figure II.3 : OPE fonctionnalisés par DTF en tant que fils moléculaires.

II.3.3. Système accepteur-donneur :

La réaction entre la molécule accepteur d'électron du dithiafulvène (DTF) et la molécule donneur du tétracyanoquinodiméthane (TCNQ) permet la formation d'un complexe de transfert de charge (**Schéma II.6**) suite au transfert d'électrons qui se produit de l'orbitale moléculaire occupée la plus élevée (HOMO) du donneur à l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (LUMO) de l'accepteur.[51]

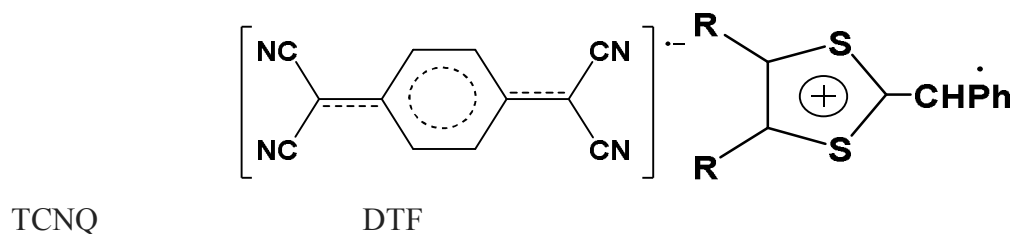


Schéma II.6: Structure de l'unité DTF et l'unité TCNQ.

Aussi, K. Naka et Coll. ont montré [52] le poly-dithiafulvène (P-DTF) forme des complexes de transfert de charge (CTC) avec le (TCNQ) avec une stœchiométrie 1/1, (**Schéma II.7**), sous la forme de films transformables et solubles dans les solvants organiques courants.

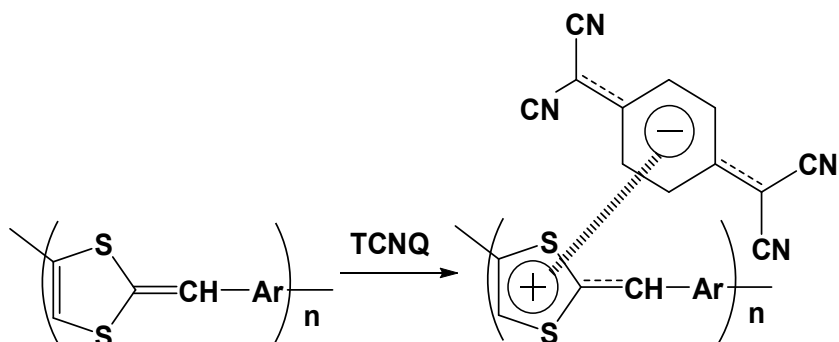


Schéma II.7: Association Poly (DTF) – (TCNQ).

II.3.4.Complexation avec les métaux :

Il a été récemment montré que des formes colloïdales stables de nano-composites peuvent être produites entre un polymère de dithiafulvène oxydé et des particules colloïdales d'or de taille étroite de l'ordre de 6 nm (**Figure II.4**), formées par réduction du composé, acide chloraurique: HAuCl_4 . [53]



Figure II.4: Complexation du Poly(DTF) avec de l'or.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Bryce, Martin R., and Lynne C. Murphy. "Organic metals." *Nature* 309.5964 (1984): 119-126.
- [2] Jørgensen, T., T. K. Hansen, and J. Becher. "Chem. Soc. Rev." (1994): 41.
- [3] Nielsen, Mogens Brøndsted, Christian Lomholt, and Jan Becher. "Tetrathiafulvalenes as building blocks in supramolecular chemistry II." *Chemical Society Reviews* 29.3 (2000): 153-164.
- [4] Wudl, Fred, Darold Wobschall, and Earl J. Hufnagel. "Electrical conductivity by the bis (1, 3-dithiole)-bis (1, 3-dithiolium) system." *Journal of the American Chemical Society* 94.2 (1972): 670-672.
- [5] Coffen, David L., et al. "Tetrathioethylenes." *Journal of the American Chemical Society* 93.9 (1971): 2258-2268.
- [6] Kao, James, et al. "A systematic approach to calculate molecular properties of organosulfur compounds containing the carbon-sulfur (Csp²-S) bond." *Journal of the American Chemical Society* 107.19 (1985): 5323-5332.
- [7] Benassi, Rois, and Ferdinando Taddei. "Ground-state molecular stabilization of substituted ethylenes. A theoretical *ab-initio* thermochemical study." *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 572.1-3 (2001): 169-183.
- [8] Nielsen, Mogens Brøndsted. "The 1, 3-dithiol-2-ide carbanion." *Organic & Biomolecular Chemistry* 19.27 (2021): 5999-6006.
- [9] Kirmse, Wolfgang, and Leopold Horner. "Über Lichtreaktionen VIII. Photolyse von 1.2. 3-Thiodiazolen." *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 614.1 (1958): 4-18.
- [10] Mayer, R., and H. Kröber. "Oxydative Dimerisierung von 1, 4-Dithiafulvenen (2-Methylen-1, 3-dithiolen)." *Journal für Praktische Chemie* 316.6 (1974): 907-912.
- [11] Ohta, Akira, and Yoshiro Yamashita. "Oxidative intramolecular cyclization of 2, 2'-bis (1, 4-dithiafulven-6-yl)-3, 3'-bithienyls affording novel bis (1, 3-dithiole) electron donors." *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* 17 (1995): 1761-1762.
- [12] Yamashita, Yoshiro, Masaaki Tomura, and M. Badruz Zaman. "Synthesis and properties of novel tetrathiafulvalene vinylogues." *Chemical Communications* 16 (1998): 1657-1658.
- [13] Müller, Harald, Fouad Salhi, and B. Divisia-Blohorn. "Bis-substituted tetrathiapentalenes— Novel building blocks for extended tetrathiafulvalenes and conducting polymers." *Tetrahedron letters* 38.18 (1997): 3215-3218.

[14]Müller, Harald, Fouad Salhi, and B. Divisia-Blohorn. "Bis-substituted tetrathiapentalenes— Novel building blocks for extended tetrathiafulvalenes and conducting polymers." *Tetrahedron letters* 38.18 (1997): 3215-3218.

[15]Lakshmikantham, M. V., Michael P. Cava, and Patrick J. Carroll. "Novel oxidative rearrangement of o-xylene- α , α' -diylidenebis (4, 5-dicarbomethoxy-1, 3-dithiole)." *The Journal of Organic Chemistry* 49.4 (1984): 726-728.

[16]Frère, Pierre, et al. "Electrochemically induced intramolecular cyclization of 1, 2-bis (1, 4-dithiafulven-6-yl) benzenes." *Tetrahedron letters* 35.13 (1994): 1991-1994.

[17]Guerro, Michel, et al. "Redox-active dithiafulvenyldiphenylphosphine as a mono-or bidentate ligand: intramolecular coupling reaction in the coordination sphere of a metal carbonyl fragment." *Inorganic chemistry* 44.9 (2005): 3347-3355.

[18]Guerro, Michel, et al. "New redox active ligands involving a tetrathiafulvalene vinylogue backbone." *Tetrahedron* 64.22 (2008): 5285-5290.

[19]Gontier, Elodie, et al. "Pyridyldithiafulvenes as Precursors of Coordination-Driven Self-Assembled Redox Active Macrocycle." *Organic Letters* 12.10 (2010): 2386-2389.

[20]Frère, Pierre, et al. "Electrochemically induced intramolecular cyclization of 1, 2-bis (1, 4-dithiafulven-6-yl) benzenes." *Tetrahedron letters* 35.13 (1994): 1991-1994.

[21]Benahmed-Gasmi, Amina, et al. "Oxidative dimerization of 2-(1, 4-dithiafulven-6-yl) thiophenes: an alternative route towards extensively π -conjugated tetrathiafulvalene analogs." *Tetrahedron letters* 36.17 (1995): 2983-2986.

[22]Lorcy, D., et al. "Electrochemical synthesis of extended TTF." *The Journal of Organic Chemistry* 60.8 (1995): 2443-2447.

[23]Hascoat, Philippe, et al. "Formation of Attractive π -Redox Cyclophanes." *The Journal of Organic Chemistry* 62.17 (1997): 6086-6089.

[24]Hapiot, Philippe, et al. "Mechanism of dimerization of 1, 4-dithiafulvenes into TTF vinylogues." *The Journal of Physical Chemistry* 100.35 (1996): 14823-14827.

[25]Inagi, Shinsuke, Kensuke Naka, and Yoshiki Chujo. "Functional polymers based on electron-donating TTF and derivatives." *Journal of Materials Chemistry* 17.39 (2007): 4122-4135.

- [26]Zhao, Yuming, et al. "Tetrathiafulvalene vinylogues as versatile building blocks for new organic materials." *Pure and Applied Chemistry* 84.4 (2012): 1005-1025.
- [27]Hartzler, Harris D. "2-Benzylidene-1, 3-dithioles. Remarkably rapid Wittig reaction." *Journal of the American Chemical Society* 93.19 (1971): 4961-4962.
- [28]Guerro, Michel, and Dominique Lorcy. "A simple route to novel functionalized tetrathiafulvalene vinylogues." *Tetrahedron letters* 46.33 (2005): 5499-5502.
- [29]Lakshmikantham, M. V., and Michael P. Cava. "Some novel transformations of 1, 4-dithiafulvenes." *The Journal of Organic Chemistry* 46.16 (1981): 3246-3249.
- [30]Sarhan, Abdelwareth AO, and Carsten Bolm. "Light-Induced Synthesis of π -Extended Tetrathiafulvalenes Incorporating Ferrocenes: An Efficient Route for the Synthesis of Electron-Donor Materials." *Synthesis* 2009.06 (2009): 1000-1006.
- [31]Giguere, Jean-Benoit, and Jean-Francois Morin. "Super extended Tetrathiafulvalene: Synthesis, Optoelectronic Properties, Fullerenes Complexation, and Photooxidation Study." *The Journal of Organic Chemistry* 80.13 (2015): 6767-6775.
- [32]Spies, H., K. Gewalt, and R. Mayer. "Zur Reaktion von Natriumphenylacetylid mit Schwefel oder Selen und Heterokumulenen." *Journal für Praktische Chemie* 313.5 (1971): 804-810.
- [33]Mulla, Karimulla, and Yuming Zhao. "When dithiafulvenyl functionalized π -conjugated oligomers meet fullerenes and single-walled carbon nanotubes." *Journal of Materials Chemistry C* 1.33 (2013): 5116-5127.
- [34]Bouzan, Stephen, Louise N. Dawe, and Yuming Zhao. "Bromophenyl substituted dithiafulvenes and tetrathiafulvalene vinylogues: synthesis, structure, and electronic properties." *Tetrahedron Letters* 54.35 (2013): 4666-4669.
- [35]Woolridge, Kathleen, et al. "Aryl-substituted dithiafulvenes: synthesis, electronic properties, and redox reactivity." *Tetrahedron Letters* 55.46 (2014): 6362-6366.
- [36]Khadem, Mohammadreza, et al. "A Macrocyclization of 1, 8-Bis (dithiafulvenyl) pyrenes." *Organic letters* 18.10 (2016): 2403-2406.

- [37]Fu, Huimin, Bangtun Zhao, and Weimin Zhu. "Elemental iodine mediated synthesis of thiadiazole-based dithiafulvalene donors via C (sp²)–S formation." *Tetrahedron Letters* 60.2 (2019): 124-128.
- [38]Alévêque, Olivier, et al. "Star-shaped conjugated systems derived from dithiafulvenyl-derivatized triphenylamines as active materials for organic solar cells." *Solar energy materials and solar cells* 92.9 (2008): 1170-1174.
- [39]Bumm, L. A., et al. "Are single molecular wires conducting?." *Science* 271.5256 (1996): 1705-1707.
- [40]Yaliraki, S. N., M. Kemp, and Mark A. Ratner. "Conductance of Molecular Wires: Influence of Molecule– Electrode Binding." *Journal of the American Chemical Society* 121.14 (1999): 3428-3434.
- [41]Leary, Edmund, et al. "Incorporating single molecules into electrical circuits. The role of the chemical anchoring group." *Chemical Society Reviews* 44.4 (2015): 920-942.
- [42]Perrin, Mickael L., Enrique Burzurí, and Herre SJ van der Zant. "Single-molecule transistors." *Chemical Society Reviews* 44.4 (2015): 902-919.
- [43]Xiang, Dong, et al. "Molecular-scale electronics: from concept to function." *Chemical reviews* 116.7 (2016): 4318-4440.
- [44]Sørensen, Jakob Kryger, et al. "Synthesis of oligo (phenyleneethynylene)-tetrathiafulvalene cruciforms for molecular electronics." *Organic Letters* 8.6 (2006): 1173-1176.
- [45]Vestergaard, Mikkel, et al. "Synthesis and characterization of cruciform-conjugated molecules based on tetrathiafulvalene." *The Journal of Organic Chemistry* 73.8 (2008): 3175-3183.
- [46]Jennum, Karsten, et al. "Synthesis of oligo (phenyleneethynylene) s with vertically disposed tetrathiafulvalene units." *Synthesis* 2011.04 (2011): 539-548.
- [47]Jennum, Karsten, and Mogens Brøndsted Nielsen. "Tetrathiafulvalene-based cruciform molecules." *Chemistry letters* 40.7 (2011): 662-667.
- [48]Schou, Simon Stubbe, et al. "On the Phosphite-Mediated Synthesis of Dithiafulvenes and π -Extended Tetrathiafulvalenes." *Synlett* 24.02 (2013): 231-235.
- [49]Wei, Zhongming, et al. "Molecular Heterojunctions of Oligo (phenylene ethynylene) s with Linear to Cruciform Framework." *Advanced Functional Materials* 25.11 (2015): 1700-1708.

[50]Parker, Christian R., et al. "A comprehensive study of extended tetrathiafulvalene cruciform molecules for molecular electronics: synthesis and electrical transport measurements." *Journal of the American Chemical Society* 136.47 (2014): 16497-16507.

[51]Foster, Roy. "Organic charge-transfer complexes." (1969).

[52] Naka, Kensuke, Takashi Uemura, and Yoshiki Chujo. "Chem. Soc. Ewv. Chem. Soc. Ewv. 20, 335, 1991." *Polymer journal* 32.5 (2000): 435-439.

[53]Uemura, Takashi, Kensuke Naka, and Yoshiki Chujo. "Functional macromolecules with electron-donating dithiafulvene unit." *New Synthetic Methods*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2004.81-106.

CHAPITRE III

Partie de calcul

III.1. Introduction :

1,4-Dithiafulvenes (DTF) en raison de leurs excellentes propriétés de don d'électrons ont été de plus en plus utilisés au cours des dernières années comme composants actifs dans les matériaux et dispositifs optoélectroniques organiques tels que les capteurs chimiques, les interrupteurs moléculaires, non optiques linéaires, les cellules photovoltaïques, les transistors à effet de champ (FETs), et donneurs des électrons π . [1-4] Cependant, les DTF généralement ne sont pas connus comme des molécules bioactives. Donc, l'addition des composés naturels bioactifs au DTF pourra donner la propriété thérapeutique à ces matériaux.

Dans ce contexte, la synthèse des nouveaux DTF contient des sites actifs connus par leur efficacité anti-oxydante tels que les hydroxyles, les sulfonyles et les amines... etc., nous emmène à un nouveau domaine d'application de ces matériaux, en parlant donc de l'activité biologique.

Les molécules étudiées dans ce mémoire sont dérivées de DTF vanillées, synthétisées et identifiées au laboratoire des matériaux organiques et hétérochimie à l'université Cheikh Larbi Tebessi par Melle. H. Hammana [5] qui sont présentées dans la figure III.1(a, b).

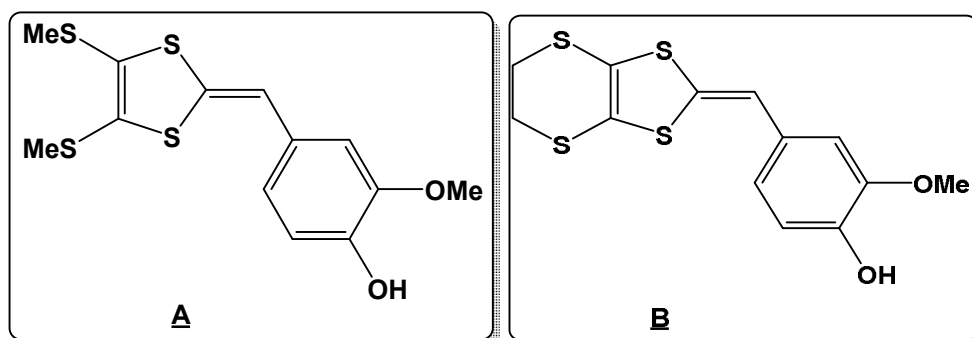


Figure III.1: Les structure des molécules A et B.

Nomenclature et abréviation

La molécule A: 6-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-2,3-diméthylthio-1,4-dithiafulvène (mol A).

La molécule B: 6-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-2,3-éthylènedithio-1,4-dithiafulvène (mol B).

Dans ce chapitre, on a fait une étude théorique comparative dans le but d'investiguer les propriétés physico-chimiques des molécules A et B et examiner leurs activités biologiques.

III.2.Méthodologie de calculs:

Tous les calculs sont effectués avec le logiciel Gaussian 09[6]. La construction de la molécule initiale et la visualisation de la molécule optimisée a été faite avec Gaussview5. Les modèles moléculaires des structures ont obtenus à l'état fondamental et dans la phase gazeuse.

A l'aide de DFT (*densityfunctionaltheory*) avec la méthode hybride B3LYP et la base

6-311G(d,p), une recherche conformationnelle a été réalisée pour trouver la géométrie la plus stable de la molécule. Cette dernière a utilisé pour calculer les propriétés électroniques tels que les charge atomiques, le moment dipolaire, les orbitales moléculaire frontières (HOMO-LUMO), les charges atomiques, les descripteurs de réactivité chimiques.

L'analyse spectroscopique a été réalisée avec la même méthode. On a calculé les fréquences de vibration pour trouver le spectre IR. Avec la méthode TD-DFT (*time dependent-DFT*), les spectres UV-VISIBLE ont été obtenu dans le dichlométhane (DCM) en appliquant le model IEFPCM (*integralequationformalism polarizable continuum model*). La méthode Gauge-Independent Atomic Orbital (GIAO)[7]a été utilisé pour calculer les déplacements chimiques (δ) des spectres RMN ^1H et ^{13}C , la référence relative est TMS dans le chloroforme (CHCl_3).

Pour évaluer la propriété anti-oxydante des molécules. On a calculé l'énergie de dissociation de la liaison O-H (BDE), ensuite on calculer les différents descripteurs moléculaires par analyse QSAR tels que log P, polarisabilité, surface moléculaire, volume, réfractivité molaire.

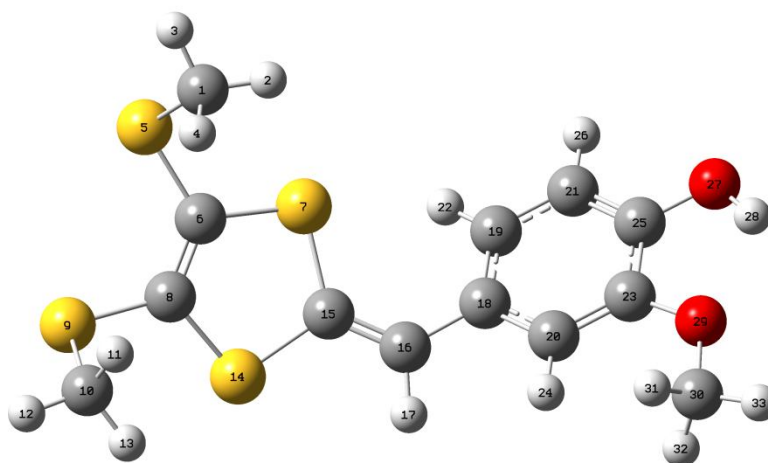
III.3. Résultats :

III.3.1. Descriptions des structures moléculaires :

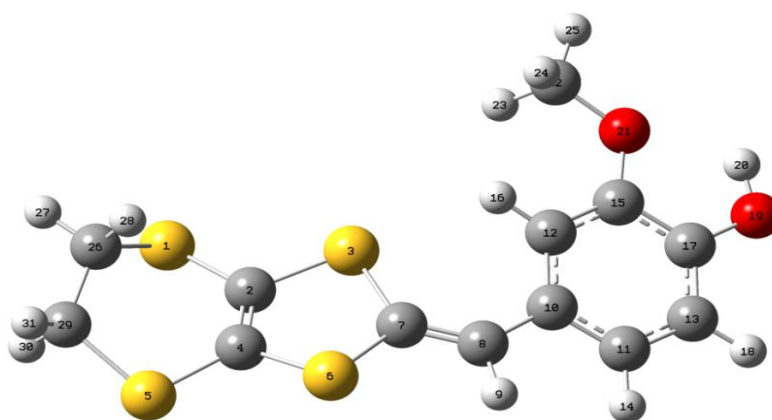
Les structures optimisées (les plus stables) des deux molécule (molA et molB) sont obtenues en utilisant la méthode B3LYP/ 6-311G (d,p). L'énergie de stabilité (Kcal/mol) et les paramètres géométriques calculés : longueurs de liaison (Å), les angles dièdres (°) obtenus sont résumés dans le **tableau III.1** :

Tableau III.1 : Les résultats obtenus de la géométrie moléculaire et l'énergie de stabilité en (Kcal/mol).

Energie (kcal /mol)	Mol A		Mol B	
		-1410142.265		-1409383.407
DonnéesExpérimental	Paramètre géométrique			
	Longueur des liaisons (Å)			
1.347 1.471 / /	Mol A		Mol B	
	C ₁₅ =C ₁₆	1.348	C ₇ =C ₈	1.348
	C ₁₆ -C ₁₈	1.459	C ₈ -C ₁₀	1.458
	C ₈ =C ₆	1.35	C ₄ =C ₂	1.344
	O ₂₉ ...H ₂₈	2.08	H ₂₀ ...O ₂₁	2.08
44.6°	Angle dièdre			
	C ₁₅ =C ₁₀ -C ₁₈ -C ₂₀	158.16°	C ₇ =C ₈ -C ₁₀ -C ₁₁	160.92°
	C ₁₅ =C ₁₀ -C ₁₈ -C ₁₉	22.29°	C ₇ =C ₈ -C ₁₀ -C ₁₂	19.36°



-a-



-b-

Figure III.2(a,b) :La géométrie optimisée des molécules : a. MolA etb. Mol B.

D'après les résultats obtenus, on a cité les remarques suivantes :

- Mol A est plus stable que Mol B.
- Mol A et Mol B ont des longueurs des liaisons similaires et très proches aux données expérimentales.
- La distance entre $O_{29}...H_{28}$ et $O_{20}...H_{21}$ (2.08 \AA) permet la création de la liaison hydrogène.
- Selon les résultats de l'angle dièdre, les structures des deux molécules sont incurvées. Mol A est peu plus tordu que Mol B.

III.3.2. Analyse spectroscopique :

L'élucidation des structures chimiques des molécules a été réalisée expérimentalement par une analyse spectroscopique au laboratoire des matériaux organiques et hétérochimie à l'université Cheikh Larbi Tebessi.

III.3.2.1. Spectres Infra rouge et fréquences de vibration :

Les fréquences de vibrations calculées des deux molécules sont présentées dans le **tableau.III.2**. Les résultats montrent que les valeurs théoriques et expérimentales sont très similaires.

Tableau III.2 : résultats expérimentaux et théoriques des fréquences de vibrations des molécules A et B.

Exp v	Theo A	Theo B
3040 cm⁻¹ R-CH-AR	3131 R-CH-ar	3053R-CH-ar
3300 -OH	3773 -OH	3771-OH
1620-1680 C=C aromatic	1545 C=C aromatique	1556-1651 C=C aromatique
1170 ether C-O	1172 ether C-O	1181ether C-O
690 C-S	856 C-S	617-665C-S
2960 C-H aliphatique	3050 C-H	3011 C-H
790-890 C-H aromatique tri substitute déformation	828-867 C-H aromatique tri substitute	745-812C-H aromatique tri substitute
Plus 3000 C-H aromatique	3190-3202 C-H aromatique	3011-3213 C-H aromatique
1100 C-C localisé	1182 C-C localisé	1154 C-C localisé

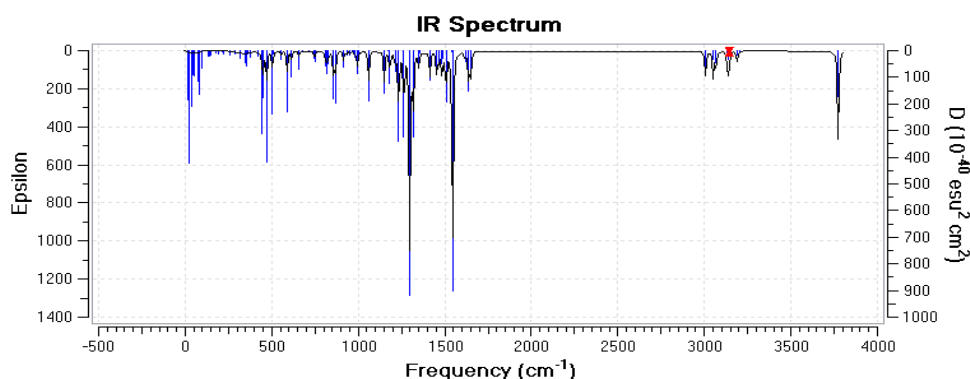


Figure III.3.a : Le spectre d'infrarouge de molécule A.

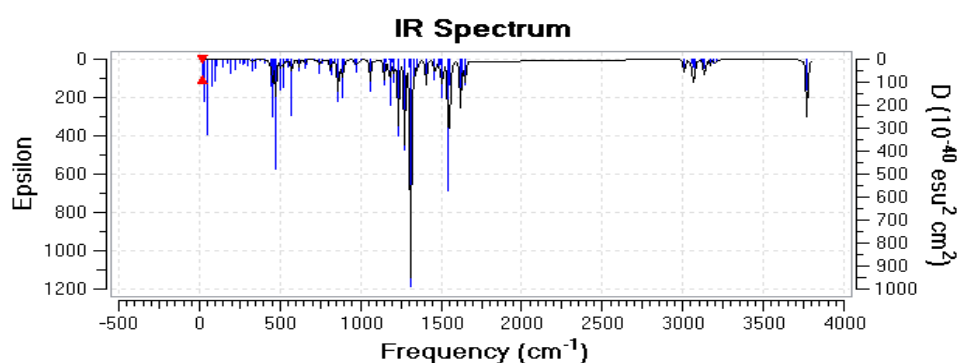


Figure III.3.b : Le spectre d'infrarouge de molécule B.

III.3.2.2. Les états de transitions et les spectres UV-VIS :

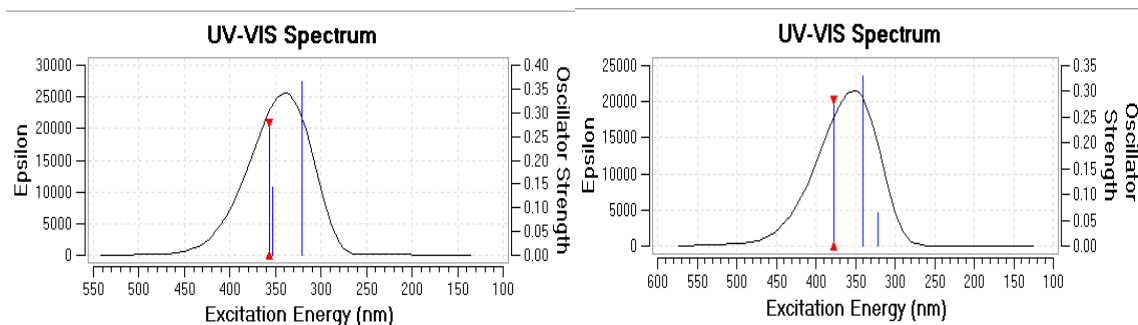
On a appliqué la méthode TD-B3LYP/6-3111G (d,p) pour trouver les spectres théoriques UV/VIS et les transitions électroniques correspondantes. Le solvant choisi est le dichlorométhane (DCM). Les résultats sont mentionnés dans le tableau III.3.

Les longueurs d'onde varient entre 356 nm et 321 nm (mol A) et entre 377 nm et 321 nm (Mol B). Selon la contribution des orbitales frontières, les transitions électroniques s'effectuent entre (HOMO, LUMO), (HOMO, LUMO+1), (HOMO, LUMO+2). Les transitions sont de type π, π^* et n, π^* .

Tableau III.3 : les transitions électroniques des molécules A et B obtenus par la méthode B3LYP/6-3111G (d,p) en comparaison avec les données expérimentales.

	Mol A		Mol B	
	EXP	Theo	EXP	Theo
λ (nm)	$\lambda_1=306.75$ $\lambda_2=279.48$ $\lambda_3=236.62$	$\lambda_1=356.79$ $\lambda_2=353.32$ $\lambda_3=321.4$	$\lambda_1=305.125$ $\lambda_2=277.143$ $\lambda_3=242.078$	$\lambda_1=377.06$ $\lambda_2=340.27$ $\lambda_3=321.90$
Energied'excitation (ev)	E ₁ =3.47 E ₂ =3.50 E ₃ =3.85		E ₁ =3.28 E ₂ =3.64 E ₃ =3.85	
Force d'oscillateur (f) (ev)	f ₁ =0.2786 f ₂ =0.1422 f ₃ =0.3659		f ₁ =0.2835 f ₂ =0.3282 f ₃ =0.0635	
Contribution Majeur (%)*	H → L (59 %) H → L+1 (81 %) H → L+2 (72 %)		H → L (72 %) H → L+1 (48 %) H → L+2 (57 %)	

* H: HOMO, L: LUMO



-a--b-

Figure III.4. (a, b) : Les spectres théoriques d'absorption UV-VIS dans le DCM de molécules :
a. MolA etb. Mol B.

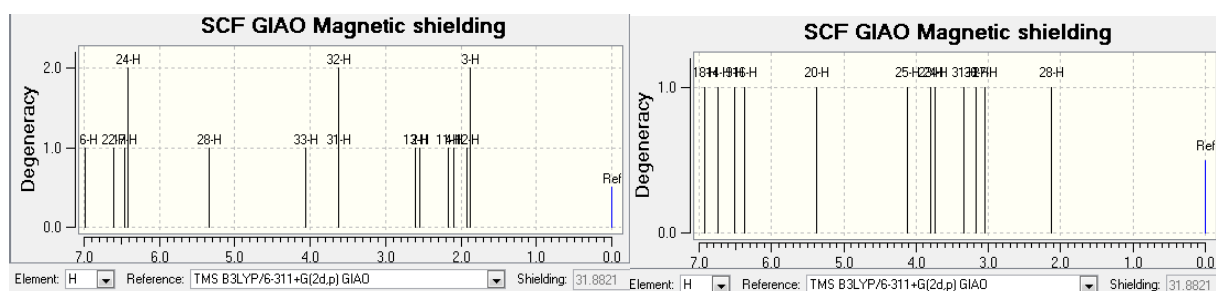
III.3.2. 3. Analyse spectroscopique RMN :

Les **tableaux III.4** et **III.5** présentent les résultats de calcul de analyse spectroscopique RMN ¹H et RMN ¹³C qui sont en accord avec les données expérimentales. La différence est inférieure à 1 ppm pour RMN ¹H tandis que en RMN ¹³C est inférieure à 70 ppm.

Tableau III.4 : résultats expérimentaux et théoriques obtenus après une analyse spectroscopique RMN ¹H de Mol A et Mol B.

Mol A	Mol B
-------	-------

Exp	Theo	Exp	Theo
6.2 ppm Ha	6.4 ppm H17	6.52ppm (-CH=C)Ha	6.50 ppm H9
7.4 ppm Hd	6.4 ppm H24	7.4 ppm Hd	6.3 ppm H16
6.4 ppm Hb	6.6 ppm H22	7.8 ppm Hc	6.9 ppm H18Hc 6.7 ppm H14Hb
7.9 ppm Hc	6.9 ppm H26	3.9 ppm CH3-O	3.7 ppm H24 3.8 H23 4.1 H25
4 ppm CH3-O	4 ppm CH3-O H33	3.4 ppm (-CH2-CH2-S)	2.1 ppmH28 3 ppm H27 3.1 ppm H30 3.3 ppm H31
2.4 ppm CH3-S-S-CH3	2.5 ppm H13 2.5 ppm H 2 2.1 ppm H 11 2.1 ppm H 4 1.9 ppm H12 1.8 ppm H3	9.9 ppm H-O	5.3 ppmH20
9.9 ppm H-O	5.3 ppm H-OH 28		

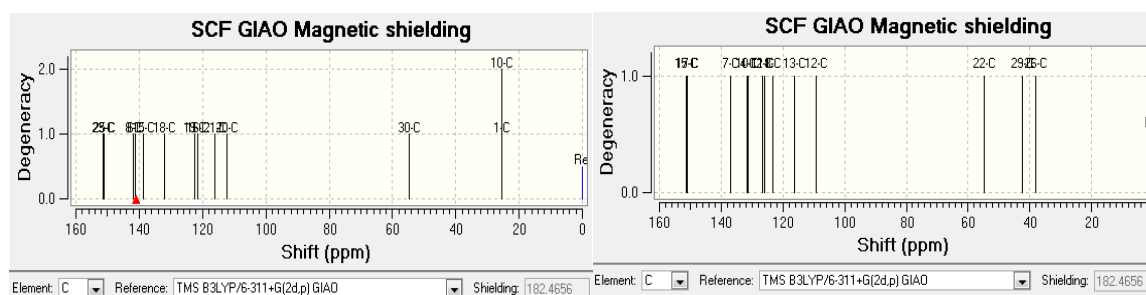


-a--b-

Figure III.5 (a,b) :Le spectre RMN ^1H de molécules : a. MolA etb. Mol B.

Tableau III.5 :résultats expérimentaux et théoriques obtenus après une analyse spectroscopique RMN¹³C de Mol A et Mol B.

MOL A		MOL B	
Exp	Theo	Exp	Theo
20 ppm S-CH3	25 ppm S-CH3	C26-C29(CH2) 30 ppm	42 ppm 38 ppm
190 ppm C8-C6	141 ppm	190 ppm C7	137ppm
125 à 148 ppm 6 C de cycle	112 à 151 ppm 6C de cycle	6 atom de C de noyaubenzenique entre 112 ppm à 148ppm	109ppm 116ppm 126ppm 131ppm 151.01ppm 151.32ppm
45 ppm =CH	121 ppm =CH	45 ppm =CH	123 ppm =CH
67 ppm O-CH3	54 ppm O-CH3	67 ppm O-CH3	54 ppm O-CH3
110 ppm C=CH	138 ppm C=CH	C quaternaire du 1.3 dithio 131ppm	126ppm



-a--b-

Figure III. 6 (a,b) :Le spectre RMN¹³Cde molécules : a. MolA etb. Mol B.

III.3.3. La réactivité chimique des molécules :**III.3.3.1. Les orbitales moléculaires frontières « OMF » et les descripteurs de réactivité :**

Les OMF donnent une information sur le gap énergétique entre l'HOMO (*highest occupied molecular orbital*) et le LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*).

L'HOMO considéré comme un nucléophile (donneur des électrons) et LUMO est un électrophile, c'est un accepteur des électrons. La réactivité de la molécule relie directement à l'OMF. Une molécule avec un faible écart énergétique est devenue plus réactive et plus molle, tandis que la molécule avec un grand écart énergétique est devenue plus stable et plus dure. [8]

Dans ce contexte, en utilisant les résultats OMF calculées par la méthode B3LYP/6-311G (d,p) des molécules optimisées, on a calculé les descripteurs de réactivité chimique, on cite :

Gap énergétique $\Delta E = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$

Potentiel d'ionisation $I = -E_{\text{HOMO}}$

Affinité électronique $A = -E_{\text{LUMO}}$

Electronégativité $\chi = (I + A) / 2$

La dureté chimique $\eta = (I - A) / 2$

La mollesse chimique $S = 1 / \eta$

Le moment dipolaire μ .

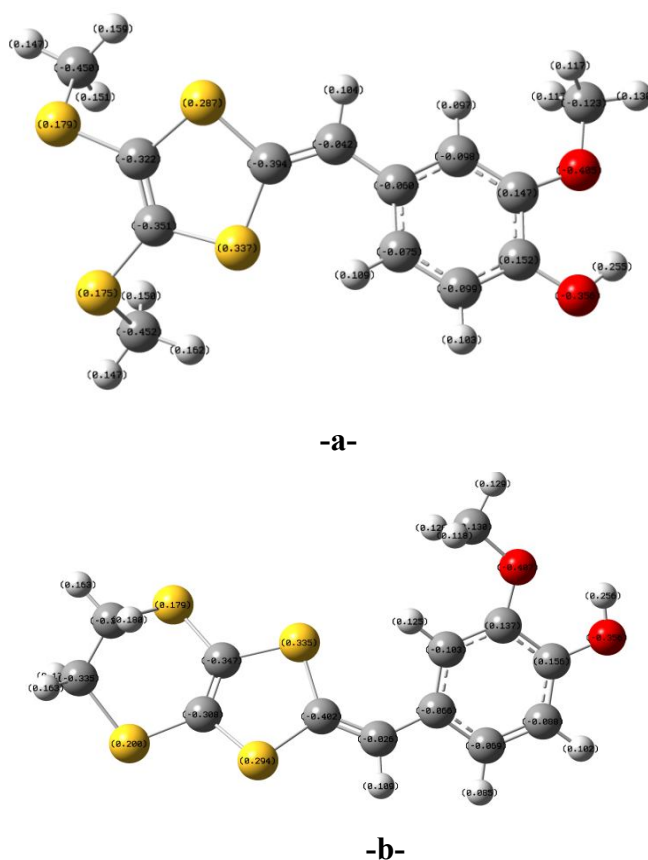
Le **tableau III.6** contient les résultats obtenus. La molécule B présente une réactivité peu plus élevée comparée à molécule A. ΔE et le potentiel d'ionisation sont inférieurs à ceux de mol A.

Ça signifie que Mol B peut s'oxyder plus rapidement que Mol A. Les valeurs de l'électronégativité et le moment dipolaire indiquent que Mol A est plus polaire que Mol B.

Les charges atomiques de Milliken sont aussi calculées et illustrées dans la **figure III. 7(a,b)**, qui indiquent les sites positifs et négatifs des molécules et par conséquent connaître les sites électrophiles et nucléophiles.

Tableau III.6 : les descripteurs globaux de réactivité chimique des molécules étudiées.

Descripteurs de réactivité	Energie (eV)	
	Mol A	Mol B
E_{HOMO}	-5.09	-4.96
E_{LUMO}	-1.06	-1.08
ΔE	4.03	3.87
I	5.09	4.96
A	1.06	1.08
H	3.07	3.02
X	2.01	1.93
S	0.49	0.51
μ	4.96	4.47

Figure III.7 (a,b) : les charges atomiques de Milliken calculées des molécules étudiées:
a. Mol A et b. Mol B.

La **figure III.8 (a. b)** expose les énergies et les formes des orbitales frontières HOMO, HOMO-1, LUMO, LUMO+1 des deux molécules, On remarque que l'HOMO et L'HOMO-1 sont localisées sur le cycle benzénique, les doubles liaisons C=C et les hétéroatomes (oxygène et soufre). Les types des orbitales sont π liant et n (doublet libre).

Les orbitales LUMO sont trouvés essentiellement sur le benzène et les doubles liaisons. Le LUMO+1 est bien localisé sur la partie de DTF, dans ce cas, les types des orbitales sont π anti-liant.

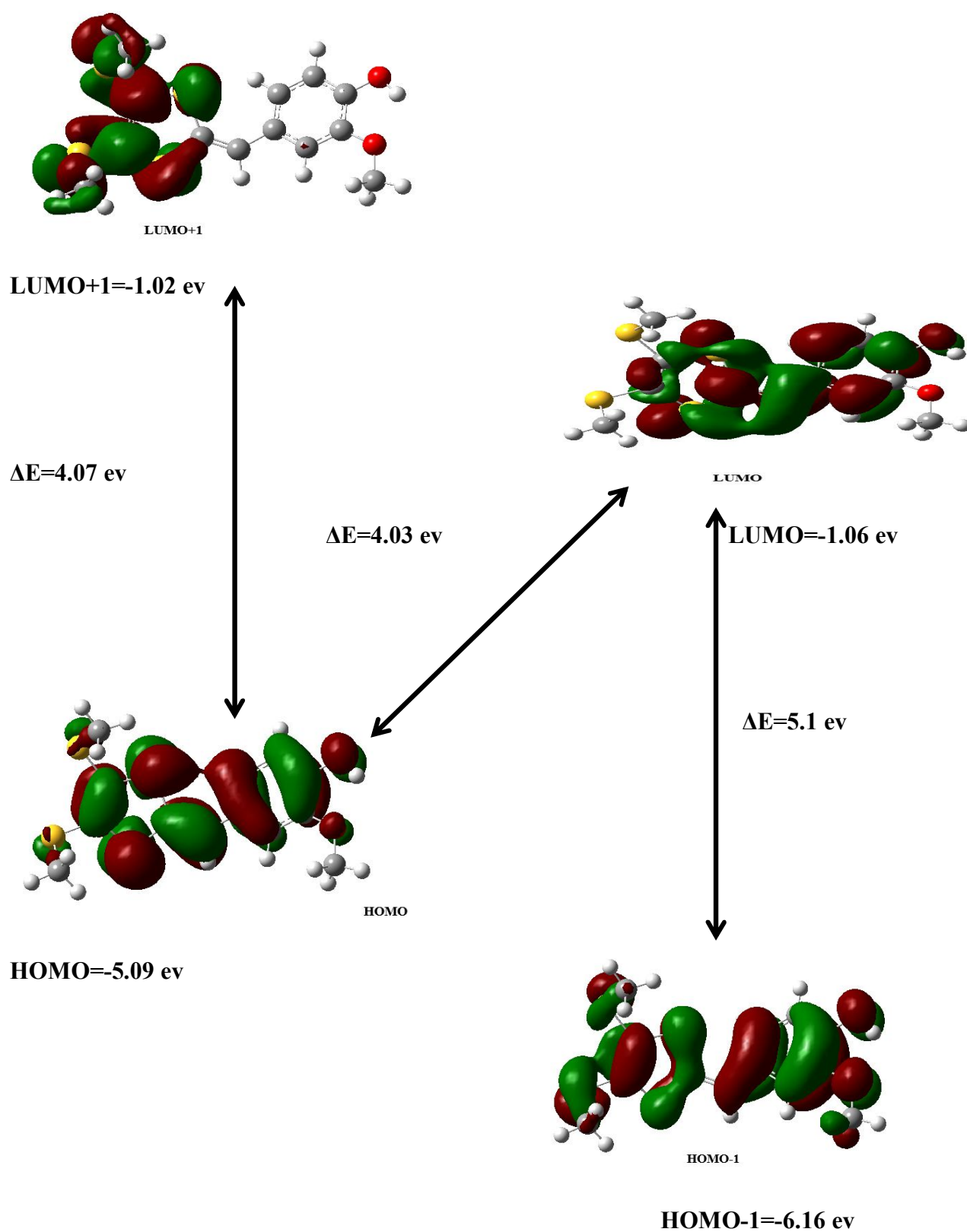


Figure III. 8 : a. Formes et énergies des orbitales frontières de la molécule Mol A.

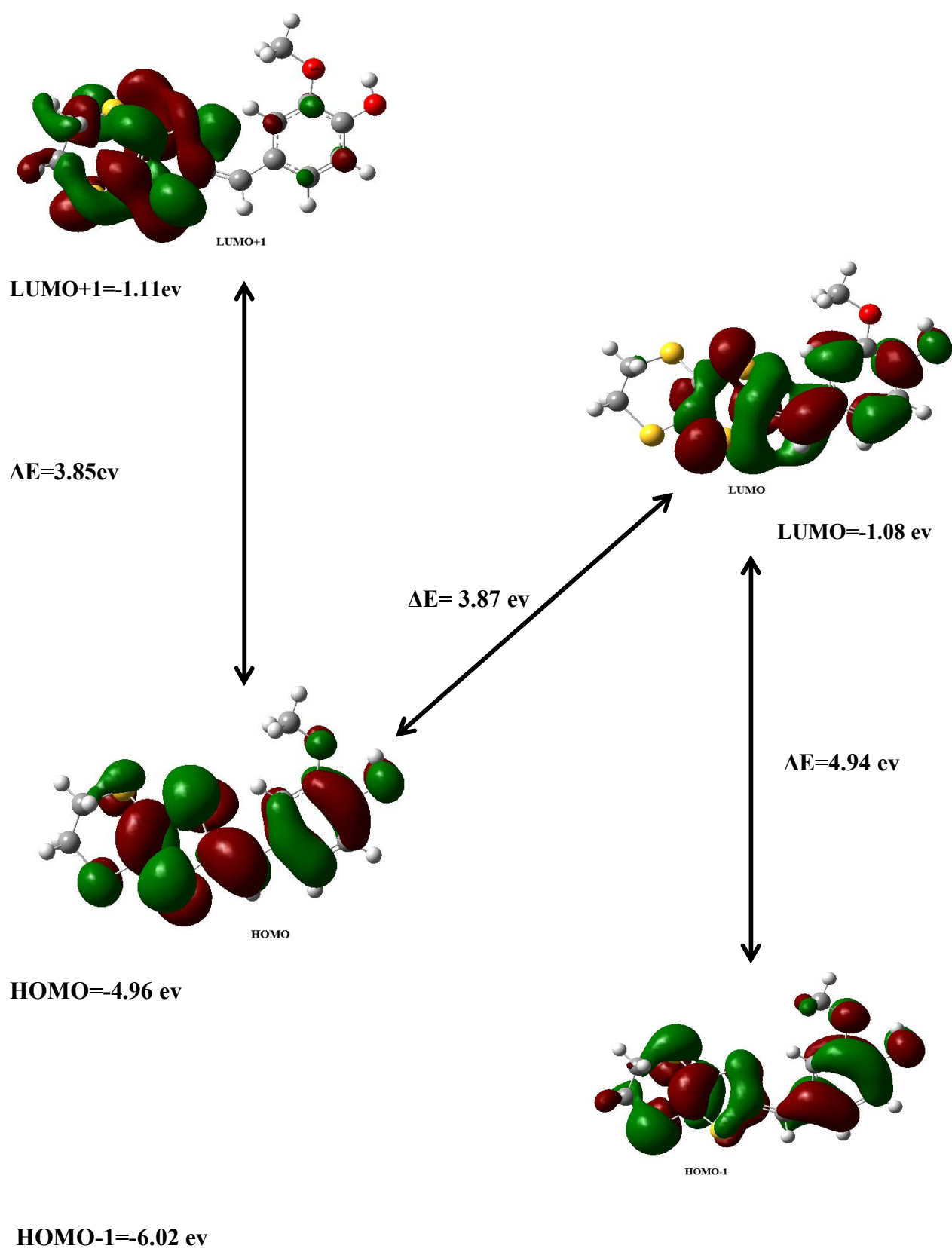


Figure III. 8 : b. Formes et énergies des orbitales frontières de la molécule Mol B.

III.3.3. 2. Potentiel électrostatique moléculaire (MESP) :

Le potentiel électrostatique de surface moléculaire MESP est un graphe du potentiel électrostatique cartographié sur la surface de densité iso électronique et qui affiche simultanément la forme moléculaire, la taille et les valeurs de potentiel électrostatique. La cartographie du potentiel électrostatique moléculaire (MESP) est très utile dans l'étude de la structure moléculaire en relation avec les propriétés physico-chimiques [9-14].

Dans cette étude, les potentiels électrostatiques de surfaces sont présentés par différentes couleurs (**Figure III.9 (a,b)**).

Les parties en couleur rouge représentent les régions du potentiel électrostatique négatif tandis que les parties de couleur bleue représentent les régions du potentiel électrostatique positif. Les pièces de couleur verte représentent également des régions de potentiel neutre zéro. Une partie de la molécule qui a un potentiel électrostatique négatif est sensible aux attaques électrophiles, le positif est lié à la réactivité nucléophile.

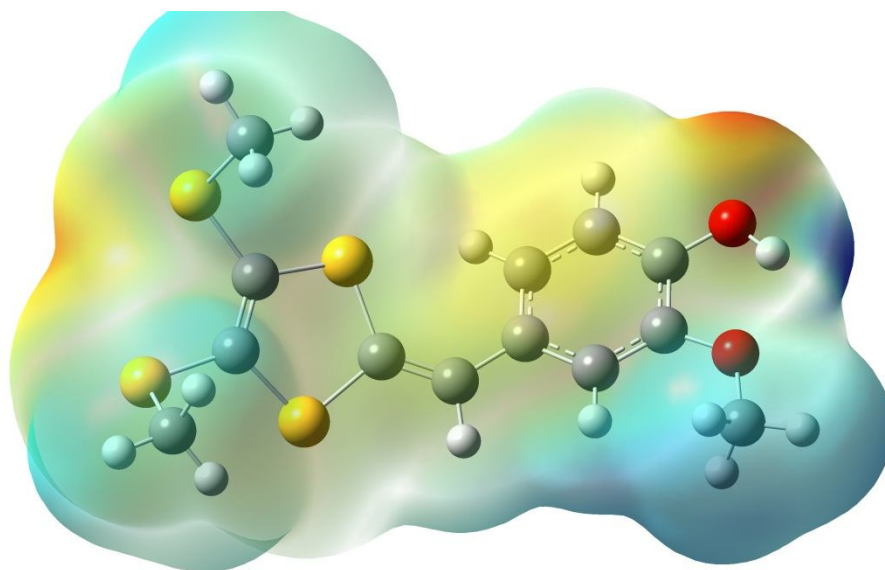


Figure III.9.a: Carte de contour 3D MESP pour la molécule A.

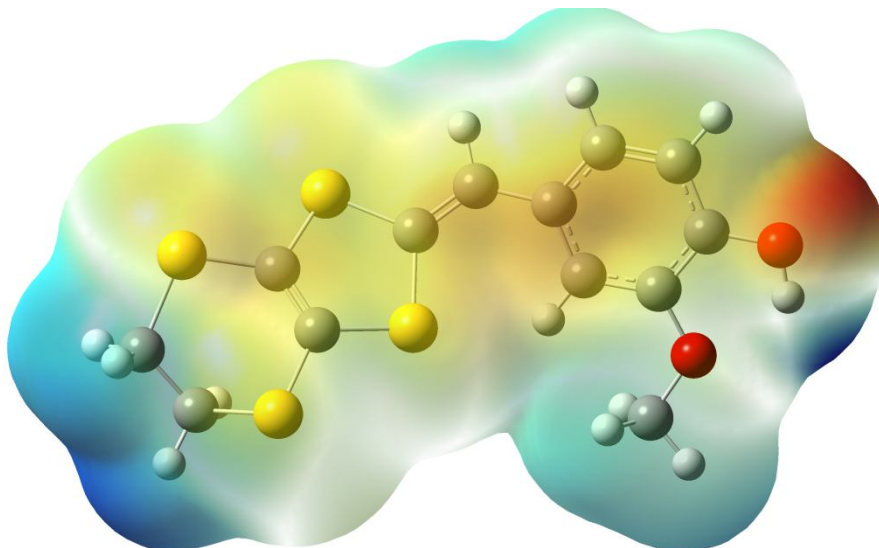


Figure III.9.b: Carte de contour 3D MESP pour la molécule B.

III.3.3. 3.L'activité anti oxydante :

Pour évaluer l'activité anti-oxydante des molécules étudiées, on a calculé l'énergie de dissociation de la liaison O-H (BDE *bond dissociation energy*). Cette dernière est utilisée pour estimer la force de la liaison chimique et elle reflète également l'activité anti-oxydante. BDE_{O-H} est considéré comme la différence entre l'enthalpie électronique thermique de molécule parent (H_P) et la somme de l'enthalpie thermique des radicaux (H_R) et l'atome d'hydrogène (H_H) selon équation suivante[15] :

$$BDE_{O-H} = [(H_R + H_H) - H_P] \times \text{facteur de correction} \times \text{facteur de conversion} \quad (1)$$

Où: H_H est -0.4979 Hartree. Facteur de correction est 0.9804. Facteur de conversion de Hartree à Kcal/mol est 627.51.

Le calcul de radicaux a été réalisé avec la méthode B3LYP/6-311G (d,p) niveau « open shell »

Les molécules étudiées ont été préparé par l'incorporation du composé de vanilline comme greffon sur la position-2 du cycle 1,3-dithiole différemment substitué. La sélection de cette molécule repose sur ses nombreuses propriétés biologiques importantes. Elle est connue par leur efficacité biologique comme un bon antioxydant naturel.

Pour examiner l'activité anti-oxydante des radicaux résultants, on a utilisé la vanilline comme molécule témoin. Dans ce sens, on a modélisé la molécule à l'aide de la même méthode de calcul

(B3LYP/6-3111G (d,p)) et optimiser sa structure dans le but de calculer l'énergie de dissociation.

Les résultats de calculs sont mentionnés dans le tableau suivant :

Tableau III.7 : Les valeurs de calcul des radicaux.

	E_R (Kcal/mol)	BDE	Φ (°)	C=O (Å°)	C=C
Mol A _R	-1409743.17	76.90	174.48°	1.23	1.42
Mol B _R	-1408986.86	76.59	178.97°	1.23	1.42
Vanilline	-335597.92	82.83	/	1.24	/

Remarque :

- Plus la valeur de BDE se diminue, plus le pouvoir antioxydant s'augmente.
- Donc, on peut classer les molécules par ordre décroissant selon le pouvoir antioxydant comme suit : Mol B > Mol A > vanilline.
- Les molécules A et Mol B s'oxydent plus rapidement que la vanilline, cela est due à la grande stabilité des radicaux suite au gain d'aromaticité et transforme aux formes planes ($\Phi = 174.48^\circ$ et 178.97°). **Figure III. 10(a,b).**
- L'aromaticité des radicaux est due par la délocalisation des électrons qui conduit à la formation des nouvelles liaisons. Comme dans la molécule A, la simple liaison C₁₆-C₁₈ (1.45Å°) se transforme à la double liaison C=C (1.42Å°) et la liaison C₂₅-O₂₇ (1.35Å°) se change à C=O (1.23Å°).

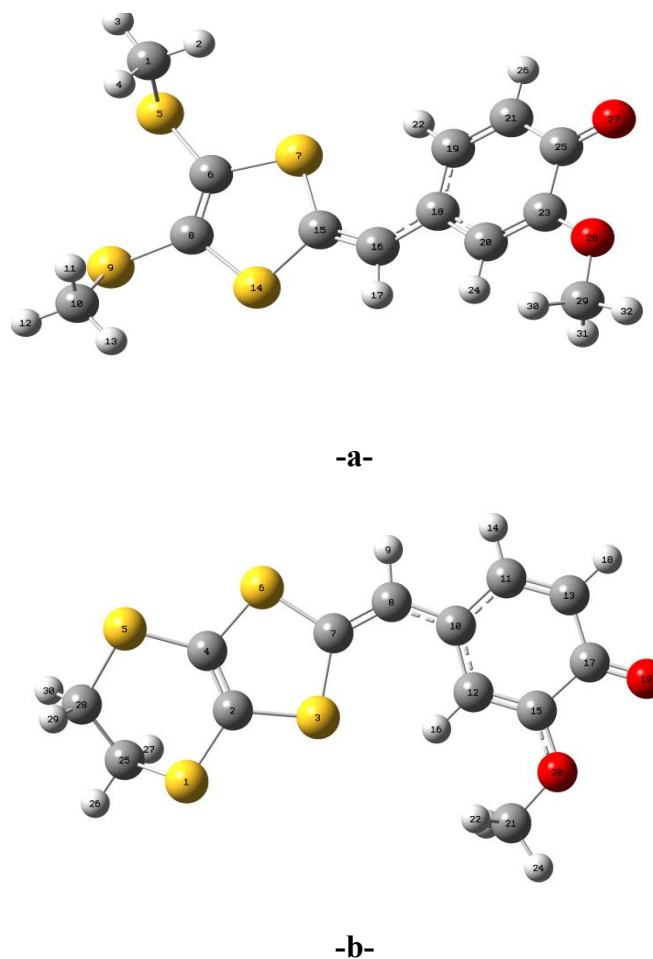


Figure III. 10. (a,b) : Les charges atomiques des radicaux des molécules : **a.** Mol A et **b.** Mol B.

III.3.3.4. Analyse QSAR :

Dans cette partie, nous avons étudié certaines des propriétés QSAR et réaliser quelques descripteurs physicochimique des molécules. A l'aide de l'Hyperchem version 08, on a calculé les descripteurs moléculaires. Les résultats sont indiqués dans le **tableau III. 8**

Parmi les descripteurs calculés on cite :

Le coefficient de partage : Si Log P augmente, la solubilité dans l'eau diminue de telle sorte que l'absorption diminue. D'une part, une valeur négative pour log P indique que le composé est trop hydrophile. Donc, il a une bonne solubilité dans l'eau, une meilleure tolérance gastrique et une élimination efficace par les reins. D'autre part, la valeur positive pour log P indique que le composé est trop lipophile. Donc, il a une bonne perméabilité à travers les membranes biologiques, une meilleure liaison aux protéines plasmatiques, élimination par le métabolisme mais une faible solubilité et tolérance gastrique[16,17]. Dans notre cas, toutes les valeurs sont

positives et donc Mol A et B sont peu solubles dans l'eau et elles ont une bonne perméabilité à travers les membranes cellulaires.

La polarisabilité de la molécule dépend seulement de son volume. Le volume moléculaire détermine les caractéristiques de transport des molécules, telles que l'absorption intestinale ou la pénétration de la barrière hémato-encéphalique. [18]

La réfractivité molaire est un paramètre stérique qui dépend du réseau spatial du cycle aromatique dans les composés synthétisés. La disposition spatiale est également nécessaire d'étudier l'interaction du ligand avec le récepteur.[19]

Les valeurs indiquées de polarisabilité, la réfractivité molaire, la surface et le volume de Mol A et B sont considérablement plus grandes que la vanilline à cause de la présence des liaisons π et des atomes de soufre qui augmente la diffusion électronique et par conséquent la polarisabilité et la réfractivité molaire.

L'énergie d'hydratation est un facteur clé déterminant la stabilité des différentes conformations moléculaires dans l'eau (solutions). L'énergie d'hydratation est assez élevée en comparaison avec des dérivés naturels de quercétine qui sont utilisés comme des médicaments anti-Malaria.[20]

Tableau III.8: Descripteurs moléculaires calculés par l'hyperchem08.

	Mol A	Mol B	VANILLINE
Surface	538.46 A ⁰²	502.98 A ⁰²	317.46 A ⁰²
Volume	882.95 A ⁰³	828.96 A ⁰³	480.87 A ⁰³
Hydratation énergie	-11.45 Kcal/mol	-12.10 Kcal/mol	3.72 Kcal/mol
Log P	3.87	3.69	1.19
Réfractivité	91.08 A ⁰³	89.11 A ⁰³	40.81 A ⁰³
Polarisabilité	35.40 A ⁰³	34.62 A ⁰³	15.46 A ⁰³
Masse	330.49 uma	328.48 uma	152.15 uma

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]Wang, Cheng, Christopher Flinn, and Yuming Zhao. "Intramolecular alkyne–dithiolium cycloaddition: a joint experimental and DFT mechanistic study." *RSC advances* 7.58 (2017): 36623-36631.
- [2]Inagi, Shinsuke, Kensuke Naka, and Yoshiki Chujo. "Functional polymers based on electron-donating TTF and derivatives." *Journal of Materials Chemistry* 17.39 (2007): 4122-4135.
- [3]Roncali, Jean. "Linearly extended π -donors: when tetrathiafulvalene meets conjugated oligomers and polymers." *Journal of Materials Chemistry* 7.12 (1997): 2307-2321.
- [4]Fourmigue, Marc, et al. "Tetrathiafulvalene-and dithiafulvene-substituted mesitylenes, new. π -donor molecules with 3-fold symmetry and the formation of an unprecedented new class of electroactive polymers." *Journal of the American Chemical Society* 115.9 (1993): 3752-3759.
- [5]HALOUAN, Walid. *ETUDE THEORIQUE DES MOLECULES ORGANIQUES A BASE TTF*. Diss. Universite laarbi tebessi tebessa, 2017.
- [6]Gaussian09, R. A. 1, mj frisch, gw trucks, hb schlegel, ge scuseria, ma robb, jr cheeseman, g. Scalmani, v. Barone, b. Mennucci, ga petersson et al., gaussian. *Inc., Wallingford CT. 2009, 121, 150-166.*
- [7]Wolinski, Krzysztof, James F. Hinton, and Peter Pulay. "Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations." *Journal of the American Chemical Society* 112.23 (1990): 8251-8260.
- [8]Al-Omary, Fatmah AM, et al. "Spectroscopic investigations, NBO, HOMO–LUMO, NLO analysis and molecular docking of 5-(adamantan-1-yl)-3-anilinomethyl-2, 3-dihydro-1, 3, 4-oxadiazole-2-thione, a potential bioactive agent." *Journal of Molecular Structure* 1096 (2015): 1-14.
- [9]Fleming, I. "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions' John Wiley & Sons." *New York* 5 (1976).
- [10]Murray, Jane S., and Kalidas Sen, eds. "Molecular electrostatic potentials: concepts and applications." (1996).
- [11]Alkorta, Ibon, and Juan J. Perez. "Molecular polarization potential maps of the nucleic acid bases." *International Journal of Quantum Chemistry* 57.1 (1996): 123-135.

- [12] Scrocco, Eolo, and Jacopo Tomasi. "Electronic molecular structure, reactivity and intermolecular forces: an euristic interpretation by means of electrostatic molecular potentials." *Advances in quantum chemistry*. Vol. 11. Academic Press, 1978. 115-193.
- [13] Luque, F. J., et al. "SCRF calculation of the effect of water on the topology of the molecular electrostatic potential." *The Journal of Physical Chemistry* 97.37 (1993): 9380-9384.
- [14] Šponer, Jiří, and Pavel Hobza. "DNA base amino groups and their role in molecular interactions: Ab initio and preliminary density functional theory calculations." *International Journal of Quantum Chemistry* 57.5 (1996): 959-970.
- [15] Ali, Hussein M., and Isra H. Ali. "Structure-antioxidant activity relationships, QSAR, DFT calculation, and mechanisms of flavones and flavonols." *Medicinal Chemistry Research* 28.12 (2019): 2262-2269.
- [16] VN, Viswanadhan. "Ghose AK. Revankar GR. Robins RK. Atomic physicochemical parameters for three-dimensional structure-directed quantitative structure-activity relationships.4. Additional parameters for hydrophobic and dispersive interactions and their application for an automated superposition of certain naturally occurring nucleoside antibiotics." *J Chem Inf Comput Sci* 29 (1989): 163-172.
- [17] Lipinski, C. A., et al. "İlaç keşif ve geliştirme ortamlarında çözünürlük ve geçirgenliği tahmin etmek için deneysel ve hesaplamalı yaklaşımlar." *Advanced Drug Delivery Reviews* (2012): 4-17.
- [18] Aicha, Kerassa, Salah Belaidi, and Touhami Lanez. "Computational study of structure-property relationships for 1, 2, 4-oxadiazole-5-amine derivatives." *Quantum Matter* 5.1 (2016): 45-52.
- [19] Imane Almi, Z., S. Belaidi, and L. Segueni. "Computational exploration in the electronic structure property/activity relationships and multi-parameter optimization of 1, 2, 5-thiadiazole derivatives." *J Rev Theor Sci* 3 (2015): 3-10.
- [20] Rouane, Abderrahmane, et al. "Structure-Based Virtual Screening and Drug-Like of Quercetin Derivatives with Anti-Malaria Activity." *Reviews in Theoretical Science* 5 (2017): 1-11.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Dans ce travail, nous appliquons des méthodes de chimie computationnelle à deux molécules de dithiafulvine DTF. Les molécules étudiées dans ce mémoire sont dérivées de DTF vanillées, synthétisées et identifiées au laboratoire des matériaux organiques et hétérochimie à l'université Cheikh Larbi Tebessi par Melle. H. Hammana.

Cette étude comprend :

Une théorie comparative afin d'étudier les propriétés physiques et chimiques des molécules A et B d'une part et d'examiner leur activité biologique d'autre part.

Premièrement, les résultats ont montré que :

- Mol A est plus stable que Mol B.
- Mol A et Mol B ont des longueurs des liaisons similaires et très proches aux données expérimentales.
- La distance entre O₂₉...H₂₈ et O₂₀...H₂₁ (2.08 Å) permet la création de la liaison hydrogène.
- Selon les résultats de l'angle dièdre, les structures des deux molécules sont incurvées. Mol A est peu plus tordu que Mol B.

Puis nous avons remarqué une analyse spectroscopique.

Enfin, nous avons étudié la réaction chimique des molécules, et nous avons obtenu que la molécule B présente une réactivité peu plus élevée comparée à molécule A

Lors de l'examen de l'activité antioxydante des radicaux résultants, la vanilline a été utilisée comme molécule de contrôle

- Les molécules A et Mol B s'oxydent plus rapidement que la vanilline

Nous avons étudié quelques propriétés de QSAR et réalisé quelques descripteurs physiques et chimiques de molécules. Parmi les descripteurs calculés, nous avons noté que :

- Le coefficient de partage : Si Log P augmente, la solubilité dans l'eau diminue de telle sorte que l'absorption diminue. D'une part, une valeur négative pour log P indique que le composé est trop hydrophile. Donc, il a une bonne solubilité dans l'eau, une meilleure tolérance gastrique et une élimination efficace par les reins. D'autre part, la valeur positive pour log P indique que le composé est trop lipophile. Donc, il a une bonne perméabilité à travers les membranes biologiques, une meilleure liaison aux protéines

Conclusion générale

plasmatiques, élimination par le métabolisme mais une faible solubilité et tolérance gastrique. Dans notre cas, toutes les valeurs sont positives et donc Mol A et B sont peu solubles dans l'eau et elles ont une bonne perméabilité à travers les membranes cellulaires.