



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE « ABBES LAGHROUR » KHENCHELA

Faculté des sciences de la Technologie

Département Des Sciences de la matière

N° de série :

Mémoire de Fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Master (L.M.D)

Filière: Chimie

Spécialité: Chimie Des Matériaux

Intitulé :

**Modélisation moléculaire : analyse structurale des
molécules hétérocycliques.**

Dirigé par :

Mme. Sonia Baaziz : MAA Université KHENCHEL

Présenté par :

- *Sara Yaalaoui*
- *Djamila Gabsia.*

Membres du jury:

Presidente: *Dr : Hanane Lamraoui* M.C.B Université Abbess Laghrou KHENCHELA

Examinatrice : *Dr: Wahiba Falek* M.C.B Université Abbess Laghrou KHENCHELA

2022-2023



Dédicace

Grâce à Dieu « Le tout puissant »

Nous dédions ce travail à :

À nos pères, que Dieu les fasse miséricorde.

À nos mères, que Dieu les protège.

À nos frères et sœurs et toute notre grande famille.

Sara

Djamila



Remerciements :

La fin de la mémoire est un moment privilégié pour remercier l'ensemble des personnes qui ont compté dans « la vie scientifique »

Avant toute chose, nous remercions Dieu le toutpuissant, pour nous avoir donné la force et la patience, pour mener à terme ce travail. Nous rendons hommage à notre encadreur Mme Sonia Baaziz, pour nous avoir aidés à réaliser ce travail sous sa direction, et pour ses très précieux conseils et les encouragements qu'il n'a pas cessé de nous prodiguer tout au long de ce travail. Nous exprimons tous nos remerciements aux membres du jury, pour Président du jury et avoir bien voulu accepte de juger ce travail.

Merci à toute personne de près ou de loin pour son aide a contribué à faire avancer ce travail.

Table de métiers

Introduction générale :	1
-------------------------------	---

PARTIE I

CHAPITRE I :

Méthodes de calcul quantiques

Introduction :	6
I. Généralités sur les méthodes de chimie quantique :	6
I.1. Equation de Schrödinger :	6
I.2. L'approximation de Born-Oppenheimer :	8
I.3. L'approximation orbitale et déterminante de Slater :	9
I.4. Méthode Hartree-Fock (HF):	10
I.4.1. Equations de Hartree-Fock :	10
I.5. La théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) :	12
I.5.1. Généralités :	12
I.5.2. Les fonctionnelles locales (LDA) :	13
I.5.3. Les fonctionnelles à correction du gradient (GGA) :	14
I.5.4. Les fonctionnelles hybrides :	14
I. 5.5. Méthode de Kohn et Sham :	15
I. 5.6. Avantages et inconvénients de la DFT :	16
I. 5.7. Les méthodes basées sur des approximations directes de la fonction d'onde :	17
I. 5.8. Les méthodes contournant le calcul de la fonction d'onde à l'aide de la DFT :	18
I. 5. 9.Principe :	18
I. 5.10. Domaines d'application :	19
I. 5. 11. Le futur de la DFT :	20
I.5. 12. La densité électronique :	22
I.5.13. La mécanique moléculaire :	23
I.5.14. Les énergies des orbitales moléculaires HOMO et LUMO :	24
I.5.15. Potentiel électrostatique moléculaire (MEP) :	25
I.6. Logiciel Gaussian 09 :	26

I.6.1. Description du logiciel de la chimie quantique Gaussian 0.9 :	26
I.6.2. GaussView 6.0 :	27
I.6.3. Méthodes de calculs accessible sur Gaussian09 :	28
I.6.4. L'utilisation du logiciel :	29
Conclusion :	31

CHAPITRE II :

Étude structurale

Introduction :	37
II.1. Domaines d'application de la spectroscopie :	38
II.2. Rayonnement électromagnétique :	38
II.3. Spectroscopie d'absorption dans l'UV-visible :	40
II.3.1. Définition :	40
II.3.2. Principe de la méthode :	41
II.4. La spectroscopie infrarouge :	41
II.4.1. Définition :	41
II.4.2. Principe :	42
II.4.3. Types de vibrations moléculaires :	43
II.4.4. Avantages de l'analyse dans le proche infrarouge :	43
II.4.5. Inconvénients de l'analyse dans le proche infrarouge :	44
II.5. La spectroscopie raman :	44
II.5.1. Définition :	44
II.5.2. Principe :	44
II.5.3. Avantages du spectre RAMAN :	46
II.5.4. Inconvénients du spectre RAMAN :	47
II.6. Les différences entre la spectroscopie Raman et infrarouge :	47
II.7. La résonance magnétique nucléaire (RMN) :	49
II.7.1. Définition :	49
II.7.2. Principe :	49
II.7.3. Description de l'appareillage utilisé en RMN :	50
II.7.4. Avantages et inconvénients de RMN :	51
Conclusion :	52

CHAPITRE III :

Étude bibliographique sur les dérivés de thiazole

Introduction :	56
III.1. Les thiazoles et leurs dérivés :	56
III.1.1. Définition de thiazole :	57
III.1.2. Définition d'isothiazole :	57
III.2. L'intérêt biologique des dérivés thiazole :	58
III.2.1. L'activité antioxydante des dérivés thiazole :	58
III.2.2. L'activité antimicrobienne et antifongique :	59
III.2.3. L'activité antihistaminique :	60
III.2.4. L'activité Antidiabétique :	60
III.2.6. L'activité cardiovasculaire :	62
III.2.7. L'activité anticonvulsivant L'activité diurétique:	62
III.2.8. L'activité diurétique:	63
III.2.9. L'Activité anti-VIH :	64
III.1.10. L'activité anticancéreuse :	64
Conclusion :	65

PARTIE II

CHAPITRE IV:

Résultats et discussion

Introduction :	70
IV. 1. Modélisation avec Gaussian :	70
IV.2. Étude géométrique :	73
IV.3. Propriétés énergétiques :	77
IV.3 .1. Diagramme énergétique :	77
IV.3.2. Détermination et calcul du GAP :	78
IV.3.3. Potentiel électrostatique moléculaire (MEP) :	79
IV.4. Analyses des spectres :	80
IV.4. 1. Analyse de spectre UV-visible de la molécule isothiazole :	80
IV.4. 2. Analyse de spectre UV-visible de la molécule thiazole :	81
IV.4. 3. Analyse de spectre IR de la molécule isothiazole :	82
IV.4. 4. Analyse de spectre IR de la molécule thiazole :	84

IV.4.5. Analyse de spectre Raman de la molécule isothiazole :.....	86
IV.4.6. Analyse de spectre Raman de la molécule thiazole :	88
IV.4. 7. Les spectres RMN de C et H de la molécule isothiazole :	90
IV.4. 8. Les spectres RMN de C et H de la molécule thiazole :.....	93
Conclusion :	95
Conclusion générale :.....	97

Liste des figures :

Figures	Page
<i>Figure 1 : Molécule d'éthane représentée en bâtons et sphères (gauche) et en orbitales (droite).</i>	7
<i>Figure 2 : Carte de potentiel électrostatique moléculaire MEP de TTF-CH=CH-BTA.</i>	25
<i>Figure 3 : Interface du programme GAUSSIAN 09.</i>	26
<i>Figure 4 : Menu graphique des outils disponibles avec le logiciel Gaussian09.</i>	29
<i>Figure 5 : Interface du Gaussview 6.0.</i>	30
<i>Figure 6 : L'utilisation de Gaussview 6.0.</i>	30
<i>Figure 7 : Spectrophotomètre IR.</i>	42
<i>Figure 8 : Modes de vibration.</i>	43
<i>Figure 9 : Différentes transitions énergétiques pouvant avoir lieu lors d'une analyse Raman. ν_0 correspond à la fréquence d'excitation du laser, ν_{vib} correspond à la fréquence de vibration de la molécule analysée.</i>	45
<i>Figure 10 : Photographie de spectromètre Raman (Renishaw InVia).</i>	46
<i>Figure 11 : Spectromètre RMN</i>	51
<i>Figure 12 : Des composés antioxydants contenant le thiazole.</i>	59
<i>Figure 13 : Des dérivés de thiazole antimicrobien et antifongique.</i>	59
<i>Figure 14 : Exemples des composés Antihistaminiques des dérivés de thiazole.</i>	60
<i>Figure 15 : Exemples des composés antidiabétiques contenant le thiazole.</i>	61
<i>Figure 16 : Exemples des composés anti-inflammatoire des thiazoles.</i>	61
<i>Figure 17 : Exemples des composés antihypertenseurs contenant le thiazole.</i>	62
<i>Figure 18 : Exemples des composés anticonvulsivants contenant le thiazole</i>	63
<i>Figure 19 : Exemple de composé diurétique contenant le thiazole.</i>	64
<i>Figure 20 : Exemples des composés Anti VIH contenant le thiazole.</i>	64
<i>Figure 21 : Exemples des composés anticancéreux contenant le thiazole.</i>	65
<i>Figure 22 : Interface graphique du logiciel GaussView 6.0.</i>	71
<i>Figure 23 : La méthode calcul de la molécule ISOTHIAZOLE déterminée avec DFT, B3LYP.</i>	72
<i>Figure 24 : Fin de calcul « PROCESSING COMPLETE » par Gaussian09.</i>	72
<i>Figure 25 : Résultats.</i>	73
<i>Figure 26 : La structure optimisée de la molécule ISOTHIAZOLE (C_3H_3NS).</i>	74

Figure 27 : La structure optimisée de la molécule THIAZOLE (C_3H_3NS).	74
Figure 28 : Modélisation d'ISOTHIAZOLE.	75
Figure 29 : Modélisation de THIAZOLE.	76
Figure 30 : Energie de formation des différentes molécules.	77
Figure 31 : Orbitales frontières HOMO, LUMO de Thiazole Orbitales frontières HOMO, LUMO d'isothiazole.	78
Figure 32 : Carte de potentiel électrostatique moléculaire de thiazole et isothiazole.	80
Figure 33 : Spectre UV-Visible de la molécule isothiazole.	81
Figure 34 : Spectre UV-Visible de la molécule thiazole.	82
Figure 35 : Le spectre IR d'isothiazole.	83
Figure 36 : Le spectre IR de thiazole.	85
Figure 37 : Le spectre Raman d'isothiazole.	86
Figure 38 : Le spectre Raman de thiazole.	88
Figure 39 : Spectre RMN de Carbone de la molécule isothiazole.	91
Figure 40 : Spectre RMN d'hydrogène de la molécule isothiazole.	92
Figure 41 : Spectre RMN de Carbone de la molécule thiazole.	93
Figure 42 : Spectre RMN d'hydrogène de la molécule thiazole.	94

Liste des tableaux :

Tableaux	page
<i>Tableau 1: Techniques de spectroscopie selon les régions du spectre électromagnétique.</i>	39
<i>Tableau 2 : Les distances interatomiques (en Å), et les angles (en°) d'ISOTHIAZOLE.</i>	73
<i>Tableau 3: Les distances interatomiques (en Å), et les angles (en°) de THIAZOLE.</i>	74
<i>Tableau 4: Energie relative aux orbitales frontières HOMO/LUMO et GAP énergétique.</i>	77
<i>Tableau 5: les valeurs des fréquences en cm^{-1} du spectre IR d'isothiazole</i>	82
<i>Tableau 6: les valeurs des fréquences en cm^{-1} du spectre IR de thiazole.</i>	83
<i>Tableau 7: Résultats de Raman et infrarouge d'isothiazole.</i>	85
<i>Tableau 8: Résultats de Raman et infrarouge de thiazole.</i>	87
<i>Tableau 9: déplacement chimique (ppm) de carbone d'isothiazole</i>	89
<i>Tableau 10 : déplacement chimique (ppm) d'hydrogène d'isothiazole.</i>	90
<i>Tableau 11 : Déplacement chimique (ppm) de carbone C du thiazole.</i>	92
<i>Tableau 12 : Déplacement chimique (ppm) d'hydrogène H du thiazole.</i>	93

Abréviation:

A°: Angström (10⁻¹⁰ mètre).

nm : Nanomètre.

ppm : Partie par million.

LDA : Local Density Approximation.

GGA: Generalized Gradient Approximation.

B3LYP: Trois Paramètres Hydrides de Becke (en anglais Becke's Three Parameter Hybrid).

DFT : Density Functional Theory.

HF : Hartree Fock.

HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital (Orbitale la plus Haute Occupée).

LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital (Orbitale la plus Basse Vacante).

E : Energy.

ΔE_{gap} : l'écart énergétique entre HOMO et LUMO.

u.a : Unité Atomique.

MEP : Potentiel électrostatique moléculaire .

UV: Ultraviolet.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.

IR : Infra Rouge (spectre).

Introduction générale

Introduction générale :

L'évolution significative des technologies informatiques au cours des dernières années a permis à la chimie de bénéficier d'outils informatiques dédiés à la représentation des molécules. Parmi ces avancées se trouve la modélisation moléculaire, un nouvel outil qui permet aux chimistes de mieux appréhender les problèmes liés aux molécules¹. La modélisation moléculaire englobe un ensemble de techniques telles que la visualisation, la manipulation, l'analyse et le calcul de la structure spatiale des molécules². De nos jours, cette approche est de plus en plus utilisée dans l'étude de la réactivité chimique³.

Les relations entre les structures des molécules et leurs propriétés ou activités sont généralement établies à l'aide de méthodes de modélisation par apprentissage statistique. Les techniques usuelles reposent sur la caractérisation des molécules par un ensemble de descripteurs, nombres réels mesurés ou calculés à partir des structures moléculaires. Il est alors possible d'établir une relation entre ces descripteurs et la grandeur modélisée⁴.

En outre, la chimie des hétérocycles est une branche de la chimie organique d'une importance capitale. Ces derniers temps, la synthèse de molécules hétérocycliques riches en azote est particulièrement intéressante dans les domaines pharmaceutique et agrochimique⁵.

Les composés hétérocycliques constituent une vaste famille de composés organiques. Ils revêtent une grande importance dans de nombreux domaines, tels que la synthèse, la pharmacologie, l'industrie et la biologie. De nombreux composés contenant cinq atomes hétérocycliques dans leur structure présentent une large gamme d'activités biologiques. Les propriétés thérapeutiques remarquables de ces hétérocycles ont incité les chimistes médicaux à synthétiser un grand nombre de nouveaux agents thérapeutiques⁶.

¹ E. Derty, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, (1999), 459, 273.

² S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, *J. Soc. Alger. Chim.*, (2004), 14, 27.

³ A.R. Leach, *Molecular Modeling: Principles and Applications*, Edimbourg: Addison Wesley Longman Ltd, (1996), 1-24.

⁴ G-S-A. Aurélie, Thèse de doctorat, Université de Paris 6, (2008).

⁵ Charlier, C., & Michaux, C. Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs.

⁶ European journal of medicinal chemistry, 2003, 38(7-8), 645-659. [5] Reginato, M. J., Bailey, S. T., Krakow, S. L., Minami, C., Ishii, S., Tanaka, H., & Lazar, M. A. (1998). A potent antidiabetic thiazolidinedione with unique peroxisome proliferator-activated receptor γ -activating properties. *Journal of Biological Chemistry*, 273(49), 32679-32684.

Introduction générale

Les dérivés des thiazoles ont un grand potentiel dans de nombreux produits naturels et synthétiques ayant une large gamme d'activités biologiques et pharmacologiques comme les anti-inflammatoires, les antidiabétiques, les antifongiques ...⁷.

Les thiazoles sont une classe de composés organiques reliés aux azole par le groupement fonctionnel thiazole, qui a une structure moléculaire cyclique à cinq chaînons C_3H_3NS .

L'approche de modélisation moléculaire permettra de mieux comprendre et d'évaluer les propriétés et les comportements de ces molécules, en fournissant des informations précieuses sur leur réactivité chimique et leurs interactions biologiques. Ces prédictions pourraient aider à identifier et à concevoir de nouvelles molécules bioactives potentielles, ouvrant ainsi la voie à des applications dans le domaine de la santé et de l'industrie pharmaceutique⁸.

Cette étude de recherche s'inscrit dans un contexte fondamental et novateur portant sur des deux de dérivés de thiazole.

Dans ce travail, nous rapportons une étude computationnelle de la structure moléculaire et des analyses spectrales vibrationnelles de thiazole et isothiazole au niveau DFT en utilisant la méthode B3LYP et l'ensemble de base 6-31G.

Il est constitué de deux parties (bibliographique et expérimentale), incluant quatre chapitres :

Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique sur les méthodes de calcul quantiques, en particulier la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT.

Le deuxième chapitre donne une vue générale sur la spectroscopie ; et développe les techniques spectroscopiques. Dans le troisième chapitre nous présentons une étude bibliographique sur les dérivés de thiazoles.

Le quatrième chapitre concerne une discussion des résultats sur l'étude structurale, électronique et énergétique sur le thiazole et l'isothiazole.

Enfin, nous avons ce travail avec une conclusion générale.

⁷ NaghamMahmoodAljamali., Synthesis of Antifungal Chemical Compounds from Fluconazole with (Pharma-Chemical) Studying, Research journal of Pharmaceutical, biological and chemical sciences, 2017, 8(3), 564-573

⁸ G.R. Marshall, Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, tm. 1, chap. 15, New York: John Wiley and Sons, (1995), 573-659.

Introduction générale

Références :

- [1] E. Derty, J.Mol. Structur. (Theochem), (1999),459, 273
- [2] S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, J. Soc. Alger. Chim., (2004),14, 27.
- [3] A.R. Leach, Molecular Modeling: Principals and Applications, Edimbourg: Addison Wesley Longman Ltd, (1996), 1-24.
- [4] G-S-A. Aurélie, Thèse de doctorat, Université de Paris 6, (2008).
- [5] Charlier, C., & Michaux, C. Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs.
- [6] European journal of medicinal chemistry, 2003, 38(7-8), 645-659. [5] Reginato, M. J., Bailey, S. T., Krakow, S. L., Minami, C., Ishii, S., Tanaka, H., & Lazar, M. A. (1998). A potent antidiabetic thiazolidinedione with unique peroxisome proliferator-activated receptor γ -activating properties. Journal of Biological Chemistry, 273(49), 32679-32684.
- [7] Nagham Mahmood Aljamali., Synthesis of Antifungal Chemical Compounds from Fluconazole with (Pharma-Chemical) Studying, Research journal of Pharmaceutical, biological and chemical sciences, 2017, 8(3), 564-573.
- [8] G.R. Marshall, Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, tm. 1, chap. 15, New York: John Wiley and Sons, (1995), 573-659.

PARTIE I



CHAPITRE I :

Méthodes de calcul quantiques

***Si vous n'échouez jamais ... vous
échoué aussi longtemps que vous
essayez de vous relever.***

Introduction :

La chimie quantique applique les principes de la mécanique quantique aux systèmes moléculaires, dans le but d'analyser leurs différentes propriétés chimiques et physiques. Les méthodes de chimie quantique permettent de calculer la structure électronique de divers systèmes tels que les atomes, les molécules neutres, les espèces radicalaires, les ions, les agrégats d'atomes, les surfaces solides, etc. Des algorithmes de calcul très précis sont utilisés pour minimiser l'énergie totale en fonction des paramètres structuraux, ce qui permet de prédire la structure la plus stable des composés étudiés. Ces méthodes sont donc utilisées pour interpréter les résultats expérimentaux et prédire des propriétés lorsque les informations expérimentales sont insuffisantes⁹.

La chimie assistée par ordinateur, également connue sous le nom «Computational Chemistry», est un domaine de la chimie qui utilise l'informatique pour diverses applications. Ces applications peuvent inclure l'élucidation et l'analyse de structures chimiques, le traitement d'informations chimiques et la chimie théorique. Les méthodes utilisées dans ce domaine nécessitent des temps de calcul variables, et le choix de la méthode dépendra du niveau de précision requis ainsi que de la taille du système étudié. Bien que les ordinateurs aient fait d'énormes progrès ces dernières années, certains calculs restent encore prohibitifs pour des systèmes contenant un grand nombre d'atomes¹⁰.

I. Généralités sur les méthodes de chimie quantique :

I.1. Equation de Schrödinger :

La chimie quantique est l'application des fondements de la mécanique quantique aux systèmes atomiques et moléculaires. L'idée de base de cette branche de la chimie est la description d'un atome comme étant constitué par un noyau chargé positivement, autour duquel les électrons se déplacent comme des nuages (*Figure 1*).

⁹ B. Boumediene, Etude par spectrométrie RAMAN et calculs quanto-chimiques de la photo transformation des cinnamates decholesteryles et de leurs dérivés halogénés Thèse de doctorat, université d'Oran, décembre 2007.

¹⁰ Doucet, J.P. Weber, J. Computer-aided molecular design : Theory and applications, Academic Press, London, 1996, 266.

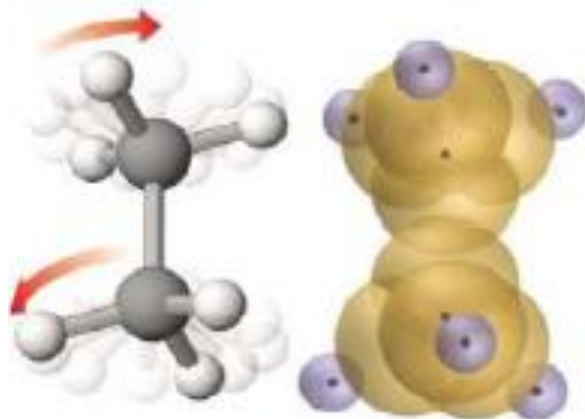


Figure 1 : Molécule d'éthane représentée en bâtons et sphères (gauche) et en orbitales (droite).

Dans la représentation orbitale les points foncés représentent les noyaux atomiques et les zones translucides l'espace autour des noyaux où les électrons sont (de)localisés.

Le formalisme théorique repose sur deux points :

- Le premier ; la théorie quantique stipule que tout état d'un système de N particules peut être décrit par une fonction mathématique Ψ (fonction d'onde), qui est dépendante des coordonnées de toutes les particules. Bien que la fonction Ψ ne possède pas de signification physique concrète, la probabilité de la présence des particules dans un élément de volume (l'orbitale) est corrélée à la valeur de $|\Psi|^2$.

Le deuxième ; établit que l'application d'un opérateur mathématique sur la fonction d'onde Ψ permet d'atteindre la grandeur physique observable correspondante ¹¹.

E est l'énergie du système et 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 H sont les valeurs observables de cette énergie et les fonctions d'onde correspondantes sont les fonctions propres associées. Ces trois éléments sont reliés entre eux selon l'équation proposée par Erwin Schrödinger :

$$H\Psi = E\Psi$$

¹¹ David Antonio DE VITO, Modélisation de réactions chimiques par des méthodes de chimie quantique, THÈSE, université de Genève (Suisse).

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 ¹².

En général, pour les systèmes moléculaires, les spectres électroniques et aussi les fonctions descriptives de la réactivité telles que les charges atomiques ne peuvent être résolues de manière exacte. En conséquence, un certain nombre d'approximations s'imposent pour remédier à cet obstacle ¹³

I.2. L'approximation de Born-Oppenheimer :

L'une des premières approximations que l'on peut effectuer afin de résoudre l'équation de Schrödinger d'un système moléculaire complexe est l'approximation de Born-Oppenheimer. Elle est fondée sur le fait que la masse des noyaux est beaucoup plus importante que celle des électrons. L'énergie cinétique des noyaux peut alors être négligée, ce qui revient à considérer que les électrons se déplacent dans un champ de noyaux fixes dans l'espace ¹⁴. L'opérateur hamiltonien électronique du système se définit par :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_i \Delta_i + \sum_i \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i \sum_K^N \frac{Z_K}{r_{iK}}$$

Et la forme de la fonction d'onde comme suit :

$$\psi(\{r\}, \{R\}) = \psi_R^{el}(r) \cdot \psi(R)$$

OU $\Psi_R^{el}(r)$ est une fonction d'onde électronique et d'une fonction d'onde nucléaire $\Psi_N(R)$

¹² Schrödinger, E. Ann. Phys. 1926, 79, 361.

¹³ Tayeb Saoud, calcul computationnel des modes vibrationnels d'un dérivé de l'adénine : adénine iumhémissulfate hydrate, mémoire de magister, 2015, université des frères mentouri Constantine.

¹⁴ Chaquin .P, 2000-Approches par des méthodes de chimie quantique et de dynamique moléculaire. Thèse de Manuel de chimie théorique, application à la structure et à la réactivité en chimie moléculaire, pp.190, $\psi(\{r\}, \{R\}) = \psi_R^{el}(r) \cdot \psi(R)$

Il s'agit alors de résoudre l'équation suivante :

$$\hat{H}_{el}\Psi_{\mathbf{R}}^{el}(\mathbf{r}) = E_e(\mathbf{R}) \Psi_{\mathbf{R}}^{el}(\mathbf{r})$$

Où :

$$\hat{H}_{el} = \mathbf{T}_e + \mathbf{V}_{ee} + \mathbf{V}_{eN}$$

Et

$$\hat{H}_{BO} = \hat{H}_{el} + \sum_K^N \sum_{l>K}^N \frac{Z_K Z_l}{R_{Kl}}$$

\mathbf{T} : L'énergie cinétique.

\mathbf{V}_{ee} : La répulsion coulombienne électron-électron.

\mathbf{V}_{e-n} : L'énergie d'attraction noyaux – électrons.

L'énergie Born-Oppenheimer $E_{BO}(\mathbf{R})$ est la somme de l'énergie électronique et du terme d'interaction répulsif entre les noyaux :

$$E_{BO} = E_{el} + \sum_K^N \sum_{l>K}^N \frac{Z_K Z_l}{R_{Kl}} = E_{el} V_{NN}$$

I.3. L'approximation orbitale et déterminante de Slater :

La fonction d'onde électronique Ψ_e (que nous désignerons dorénavant uniquement par la lettre Ψ) est une fonction des coordonnées de tous les électrons du système. Si $2n$ est le nombre d'électrons ($2n$ est choisi ici par commodité), Ψ est une fonction à $(2n) \times 3$ variables que l'on note communément $\Psi(1, 2, \dots, 2n)$.

L'approximation orbitale, introduite par Hartree en 1928¹⁵, consiste à découpler les $2n$ électrons en développant la fonction $\Psi(1, 2, \dots, 2n)$ en un produit de $2n$ fonctions mono électroniques, de sorte que :

$$\Psi(1, 2, \dots, 2n) = \prod_{i=1}^{2n} \Phi_i(i)$$

¹⁵ Debord J., 2004- Introduction à la modélisation moléculaire., doctorat. Université Nice-Sophia Antipolis. pp.37-41198, 199p.

Où l'indice i désigne l'orbitale i .

Cette situation correspond physiquement à un modèle de particules indépendantes dans lequel chaque électron se déplace dans un champ moyen créé par les noyaux et la densité électronique moyenne des autres électrons. Cela signifie que chaque électron ressent les autres en moyenne, ce qui constitue naturellement une approximation.

La fonction d'onde n'a cependant pas de terme décrivant le spin car celui-ci est absent de l'Hamiltonien électronique. Pour décrire complètement la distribution des électrons, la coordonnée de spin s doit donc être introduite, et celle-ci prendra les valeurs $+1/2$ ou $-1/2$. Le spin est une propriété intrinsèque de l'électron, de nature purement quantique, et n'a donc pas d'équivalent en mécanique classique. La fonction d'onde de spin pour le spin aligné le long de l'axe (+) z sera $a(s)$ et celle pour le spin aligné le long de (-) z sera $b(s)$.

Le problème consiste alors à rechercher les meilleures spin-orbitales conférant l'énergie la plus basse possible au système, conformément au principe variationnel ; ce but est atteint en utilisant la méthode auto-cohérente de Hartree-Fock ¹⁶.

I.4. Méthode Hartree-Fock (HF):

Une caractéristique fondamentale de l'hamiltonien électronique est de contenir un terme biélectronique (terme représentant l'interaction de chaque électron avec les autres électrons). La théorie HF utilise le principe variationnel. Elle stipule que :

L'énergie calculée pour un état électronique donné d'un système (décrit par une fonction d'onde Ψ quelconque) est toujours supérieure à l'énergie obtenue pour ce même état en utilisant une fonction d'onde solution de l'équation de Schrödinger ¹⁷.

I.4.1. Equations de Hartree-Fock :

Ayant une fonction d'onde ψ sous la forme d'un déterminant de Slater, l'équation à résoudre pour calculer l'énergie électronique E correspondante est de la forme :

¹⁶ Syed D.G., Lee J.C., Li W.J., Kim C.J., Agasar D., 2009 - Production, caractérisation et application de kératinase de *Streptomyces gulbargensis*. *Bioresour Technol.*; 100 (5).

¹⁷ Computational methods in quantum chemistry, Ahmed a. Hasanein, myron wyn evans, 1999, world scientific.

$$E = \langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle = \sum_{i=1}^n \langle \chi_i(1) | H^c(1) | \chi_i(1) \rangle + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{i-1} \left[\langle \chi_i(1) \chi_j(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_i(1) \chi_j(2) \rangle - \langle \chi_i(1) \chi_j(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_i(2) \chi_j(1) \rangle \right]$$

La résolution de cette équation s'appuie sur le principe variationnel ou il est question de trouver les meilleures spin-orbitales, et par conséquent les meilleures orbitales moléculaires qui rendant l'énergie électronique E la plus basse possible. A savoir que, ces orbitales correspondant au minimum de l'énergie E doivent vérifier que toute modification apportée à une orbitale quelconque (modification ne touchant ni la norme ni l'orthogonalité aux autres orbitales) n'entraîne pas de variation de l'énergie E . Cette condition impose aux orbitales d'être fonctions propres d'un opérateur F appelé opérateur de Fock. Les équations de Hartree-Fock ¹⁸ correspondantes déterminent ces orbitales :

$$F(\mathbf{1}) \psi_i(\mathbf{1}) = \varepsilon_i \psi_i(\mathbf{1})$$

ε_i : est l'énergie de l'orbitale ψ_i .

Avec :

$$F(\mathbf{1}) = H^c(\mathbf{1}) + \sum J_i(\mathbf{1}) - K_i$$

J_i : Opérateur coulombien.

K_i : Opérateur d'échange

Les équations précédentes d'Hartree-Fock sont couplées car la définition des opérateurs J_i et K_i nécessite la connaissance des spin-orbitales solutions de l'équation

$$F(\mathbf{1}) \psi_i(\mathbf{1}) = \varepsilon_i \psi_i(\mathbf{1})$$

Pour surmonter ce problème, ces équations sont résolues d'une manière itérative. Une telle procédure porte le nom de méthode du champ auto-cohérent ou SCF. Cette méthode est basée sur un choix initial des spin-orbitales, donc d'une matrice densité \mathbf{P} . Ensuite, la résolution des équations de Hartree-Fock donne un ensemble de spin-orbitales qui vont à leur tour servir à définir de nouveaux opérateurs. Cette procédure est à répéter jusqu'à ce la nouvelle matrice

¹⁸ Ahmed. A. Hasaneim. Myron Wyn Evans, Computational methods in quantum chemistry, World scientific, 2 vol, Egypt, 1999.

densité \mathbf{P} soit la même que la précédente (cohérence interne atteinte) en tenant compte d'un seuil de convergence préfixé.

La théorie Hartree-Fock néglige l'énergie de corrélation des électrons¹⁹.

I.5. La théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) :

La théorie de la fonctionnelle de la densité (couramment abrégée par son acronyme anglais DFT) est une approche théorique basée sur des concepts de la chimie quantique qui connaît un essor spectaculaire depuis une vingtaine d'années, elle a été récompensée par un prix Nobel attribué à Walter Kohn en 1998.

Elle a été l'objet de plus de 10000 publications en 2012, dont une part importante concerne des applications en lien avec les expérimentateurs dans des domaines de recherche très variés.

I.5.1. Généralités :

Dans ce chapitre, nous effectuons un rappel sur les notions théoriques dans le but de présenter la théorie de la fonctionnelle de la densité que nous avons utilisée, comme méthode de calculs, pour accéder à des propriétés physico-chimiques à l'échelle moléculaire (telles que : l'énergie totale, les énergies HOMO et LUMO, le moment dipolaire, la mollesse, la durée, l'électronégativité, l'indice d'électrophilicité...), dans la plupart de nos travaux présentés dans cette thèse.

Traditionnellement, les molécules, en chimie, sont décrites comme un assemblage d'atomes joints par des liaisons. Cette description diffère de la conception de la mécanique quantique où ces mêmes molécules sont représentées comme un ensemble de noyaux et d'électrons soumis à des lois spécifiques qui prennent en compte les effets quantiques et non seulement les effets classiques. Même lorsqu'on considère les noyaux comme fixes, prévoir le comportement des électrons et toutes les propriétés qui en découlent constitue un problème compliqué à N corps, et

¹⁹ F. Neese. Prediction of molecular properties and molecular spectroscopy with Density functional theory : from fundamental theory to exchange coupling. Coordination chemistry reviews 253 (2008) 526-563.

par conséquent à N variables, qui passe en principe par la résolution de l'équation de Schrödinger²⁰ proposée par le physicien Erwin Schrödinger dans le cadre de la théorie quantique. Cependant, cette équation est généralement bien trop compliquée à résoudre exactement et le défi relevé par la chimie quantique depuis 1926, aidée par le développement des outils informatiques depuis 60 ans, est d'y trouver des solutions approchées.

La forme la plus courante de cette équation (indépendante du temps) s'écrit²¹ :

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

La DFT est un outil efficace pour la détermination d'arrangements structuraux de molécules organométalliques et donne de bons résultats quantitatifs. Dans le formalisme de la théorie de la fonctionnelle de la densité on exprime l'énergie en fonction de la densité électronique. Les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent L.H. Thomas (1927), E. Fermi (1927, 1928 et P.A. Dirac (1930)²² sur le modèle du gaz d'électrons non interagissant. Le but des méthodes DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de donner une relation entre la densité électronique et l'énergie. Elle a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964, qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique.

La précision de la méthode réside donc dans le choix des fonctionnelles. Trois principaux types de fonctionnelles existent :

I.5.2. Les fonctionnelles locales (LDA) :

Ces fonctionnelles permettent de dériver des expressions approchées tirées de la théorie du gaz d'électrons de densité uniforme, dans le cas des systèmes réels où la densité n'est pas uniforme, cette approximation n'est que localement valable.

²⁰ E. Schrödinger, —Quantisierung als Eigenwertproblem, Annalen der Physik, 79, 1926, 361–376.

²¹ M. Born, R. Oppenheimer, —Zur Quantentheorie der Molekel, Annalen der Physik, 389, 1927, 457–484.

²² (a) BARTOLOTTI, Libero J. et FLURCHICK, Ken. An introduction to density functional theory. Reviews in computational chemistry, 1996, vol. 7, p. 187-260. (b)

ZIEGLER, Tom. Approximate density functional theory as a practical tool in molecular energetics and dynamics. Chemical Reviews, 1991, vol. 91, no 5, p. 651-667.

EYRING, Henry. The activated complex in chemical reactions. The Journal of Chemical Physics, 1935, vol. 3, no 2, p. 107-115.

I.5.3. Les fonctionnelles à correction du gradient (GGA) :

Ces fonctionnelles corrigent en partie le principal défaut de la LDA en introduisant un gradient de la densité électronique, traduisant ainsi des milieux non uniformes de densité électronique, Les fonctionnelles les plus employées sont : Becke88, PW91, P86 et LYP.

- Les fonctionnelles de Minnesota M06 se sont développées par le groupe du professeur Donald TRUHLAR à l'université du Minnesota. Ces fonctionnels sont basés sur l'approximation de la méta-GGA, c'est-à-dire qu'ils comprennent des termes qui dépendent de la densité d'énergie cinétique et sont tous basés sur des formes fonctionnelles compliquées paramétrées sur des bases de données de référence de haute qualité.

I.5.4. Les fonctionnelles hybrides :

Les fonctionnelles hybrides sont une évolution supplémentaire en termes de précision des calculs par rapports aux classes de fonctionnelles précédemment citées. Elles partent de l'idée que le terme d'échange-corrélation contient à la fois une information sur l'échange et la corrélation. Or, l'échange est exactement connu dans les méthodes Hartree-Fock. Les fonctionnelles hybrides sont donc un subtil mélange entre l'échange issu d'Hartree Fock et un terme d'échange corrélation issu de la DFT.

La théorie de la fonctionnelle de densité consiste à remplacer la fonction d'onde multiélectronique qui dépende de $4n$ variables (n =nombre d'électrons) par la densité électronique notée ρ qui ne dépend que de 3 variables seulement $\rho(x, y, z)$.

a) 1^{er} Théorème de Hohenberg et Kohn:

Pour une molécule à l'état fondamental, l'énergie, la fonction d'onde et toutes les autres propriétés électroniques sont déterminés uniquement par la densité de probabilité électronique $\rho_0(x, y, z)$ (l'indice 0 signifie l'état fondamental) qui est fonction de trois variables seulement²³

L'Hamiltonien s'écrit comme suit :

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_{i=1}^n \Delta_i + \sum_{i=1}^n v(\mathbf{r}_i) + \sum_{i=1}^n \sum_{\substack{j=1 \\ i < j}}^n \frac{e^2}{r_{ij}}$$

²³ P. Gunter, Nonlinear Optical Effects and Materials. Berlin Heidelberg:ed. Springer-Verlag, 2000

Avec
$$v(\mathbf{r}_i) = -\sum_{K=1}^N \frac{Z_K e^2}{r_{iK}}$$

Telle que

$v(\mathbf{r}_i)$: Le potentiel externe, c'est l'énergie potentielle d'attraction de l'électron 'i' avec tous les noyaux supposés fixes et qui sont externes par rapport au système d'électrons.

$\rho_0(\mathbf{r})$: La densité électronique de la molécule au point 'r' (ponctuelle), si on intègre cette densité dans l'espace on trouve le nombre total d'électrons n,

$$\int \rho_0(\vec{r}) d\vec{r} = n$$

L'énergie E_0 est une fonctionnelle de ρ_0 s'écrit alors :

$$\begin{aligned} E_0 &= E_0[\rho_0(\mathbf{r})] \\ &= \bar{T}[\rho_0] + \bar{V}_{Ne}[\rho_0] + \bar{V}_{ee}[\rho_0] \end{aligned}$$

Avec : $\bar{T}[\rho_0]$: Valeur moyenne de l'énergie cinétique des électrons.

$\bar{V}_{Ne}[\rho_0]$: Valeur moyenne de l'énergie d'attraction électron-noyau.

$\bar{V}_{ee}[\rho_0]$: Valeur moyenne de l'énergie de répulsion électron-électron.

b) 2^{ème} Théorème de Hohenberg et Kohn :

N'importe quelle densité d'essai $\rho'(\mathbf{r})$ doit vérifier la relation suivante :

$$\int \rho'(\vec{r}) d\vec{r} = n \quad \text{et} \quad \rho'(\vec{r}) \geq 0 \quad \forall \mathbf{r}$$

On aura alors :
$$E_0 \leq E[\rho']$$

I. 5.5. Méthode de Kohn et Sham :

La méthode de Kohn et Sham consiste à déterminer E_0 à partir de ρ_0 ²⁴. Si on considère un système fictif 's' (système de référence) appelé système d'électrons non interagissant avec le même potentiel externe qu'un système d'électrons interagissant $v_s(\vec{r})$ telle que :

²⁴ L. T. Cheng, W. Tam, G.L.J.A. Rikken, E. W. Meiger.; Nonlinear Optical Properties of Organic Materials II, 1989, 61-72, 1147.

$$\rho_s(\vec{r}) = \rho_0(\vec{r})$$

L'Hamiltonien du système de référence s'écrira alors :

$$H_s = \sum_{i=1}^n \left(-\frac{\hbar^2}{2m} \Delta_i + v_s(\vec{r}_i) \right) = \sum_{i=1}^n h_i^{KS}$$

$$\text{Avec : } h_i^{KS} = -\frac{\hbar^2}{2m} \Delta_i + v_s(\vec{r}_i)$$

Pour un électron 'i' on peut écrire :

$$h_i^{KS} \phi_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \phi_i^{KS}$$

Avec : ϕ_i^{KS} : Orbitale de Kohn et Sham pour l'électron 'i' du système de référence.

ε_i^{KS} : Énergie de l'orbitale de Kohn et Sham pour l'électron 'i' du système de référence.

I. 5.6. Avantages et inconvénients de la DFT :

La DFT permet souvent d'obtenir, à plus faible cout, des résultats d'une précision proche de celle obtenue avec des calculs post Hartre-fock. De plus, elle peut être utilisée pour étudier des systèmes relativement gros, contenant jusqu'à plusieurs centaines d'électrons, que les calculs post-Hartre-fock ne peuvent pas traiter. Ceci explique que la DFT soit aujourd'hui très utilisée pour étudier les propriétés des systèmes moléculaires.

Les nombreux travaux effectués ses dernières années montrent que les calculs DFT donnent de bons résultats sur des systèmes très divers (métalliques, ioniques, organométalliques...).

Elle a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964, qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique.

Pour de nombreuses propriétés (les structures moléculaires, les fréquences de vibration, les potentiels d'ionisation, ...).

Toutefois, ces méthodes souffrent encore de plusieurs défauts. Et par ailleurs, on ne comprend pas toujours les bons ou les mauvais résultats de la DFT sur certains systèmes, et il n'existe aucuns véritables critères permettant d'améliorer une fonctionnelle donnée, ce qui rend parfois l'utilisation de la DFT délicate. De plus, les états excités ne sont pas accessibles dans le

formalisme développé. Des développements récents en utilisant un formalisme dépendant du temps pour une description des états excités ont été faits.²⁵

I. 5.7. Les méthodes basées sur des approximations directes de la fonction d'onde :

Ce sont les plus anciennes, reposent sur le calcul de propriétés à partir de l'orbitale moléculaire poly-électronique ψ . Cette orbitale ne peut pas être construite de façon exacte, il est alors nécessaire d'utiliser plusieurs niveaux d'approximation pour y parvenir.

La première approximation appelée « approximation orbitale », introduite par Hartree en 1928²⁶. La théorie de la fonctionnelle de densité consiste à remplacer la fonction d'onde multiélectronique qui dépend de $4n$ variables (n =nombre d'électrons) par la densité électronique notée ρ qui ne dépend que de 3 variables seulement $\rho(x, y, z)$.

Le concept fondamental de la DFT est que l'énergie d'un système électronique peut être exprimée en fonction de sa densité. C'est en fait une idée ancienne datant principalement des travaux de Thomas.

L'utilisation de la densité électronique comme variable fondamentale pour décrire les propriétés du système a toujours existé depuis les premières approches de la structure électronique de la matière mais n'a obtenu de preuve que par la démonstration des deux théorèmes de Kohn et Sham.

La théorie de la fonctionnelle de la densité électronique (DFT) a été développée en deux temps, en 1964 et en 1965, par Hohenberg, Kohn et Sham. Elle consiste en la réduction du problème à plusieurs corps en un problème à un seul corps dans un champ effectif prenant en compte toutes les interactions. La DFT fournit une base théorique principale pour le calcul de structure de bandes d'énergie.

²⁵ HOHENBERG, Pierre et KOHN, Walter. Inhomogeneous electron gas. Physical review, 1964, vol. 136, no 3B, p. B864

²⁶ D.R. Hartree, —The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methodsl, Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society, 24, 1928, 89–110.

I. 5.8. Les méthodes contournant le calcul de la fonction d'onde à l'aide de la DFT :

Historiquement, les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent Thomas (1927), Fermi (1927, 1928) et Dirac (1930) sur le modèle du gaz uniforme d'électrons qui englobe les noyaux de la molécule ²⁷. Cependant, la DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn.

En 1964 ²⁸, Hohenberg et Kohn ont repris la théorie de Thomas-Fermi et ont montré qu'il existe une fonctionnelle de l'énergie, associée à un principe variationnel, ce qui a permis de relancer les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité. Des applications pratiques ont ensuite été possibles grâce aux travaux de Kohn et Sham ²⁹ qui ont proposé, en 1965, un ensemble d'équations mono-électroniques analogues aux équations de Hartree-Fock à partir desquelles il est en principe possible d'obtenir la densité électronique d'un système et donc son énergie totale.

Le but des méthodes DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de relier la densité électronique à l'énergie. Au lieu d'une description explicite de chaque électron à travers la fonction d'onde, la DFT choisit de se focaliser sur une grandeur plus simple, la densité électronique, que l'on peut directement représenter en trois dimensions et donc interpréter avec une vision classique.

I. 5. 9.Principe :

Alors que les méthodes HF conduisent à exprimer l'énergie du système comme une fonctionnelle de sa fonction d'onde Ψ , pour les méthodes DFT, l'énergie est une fonctionnelle de la densité électronique (ρ) du système. Un des attraits des méthodes DFT est de résoudre l'équation de Schrödinger en ne faisant intervenir que l'observable r définie dans l'espace

²⁷ L.H. Thomas, —The calculation of atomic fields, Proceedings of the Cambridge Philosophical Society, 23, 1927, 542–548.

a- P.A.M. Dirac, —The Quantum Theory of the Electron, Proceedings of the Royal Society of London A, 117, 1928, 610–624.

b- P.A.M. Dirac, —The Quantum Theory of the Electron. Part III, Proceedings of the Royal Society of London A, 118, 1928, 351–361.

²⁸ P. Hohenberg and W. Kohn, —Inhomogeneous Electron Gas, Physical Review, 136, 1964, 864–871.

²⁹ W. Kohn and L. Sham, —Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, Physical Review, 140, 1965, 1133–1138.

physique R3 qui se substitue des lors à l'espace des configurations à 3N variables dans lequel est définie la fonction d'onde (HF).

Le principal atout de la DFT est de remplacer la fonction d'onde Ψ par la densité électronique ρ comme grandeur de base pour la description du système. La densité électronique $\rho(r)$, pour un état électronique donnée d'un système à N électrons, est définie comme étant le nombre d'électrons par unité de volume au point de l'espace de coordonnées $r = (x, y, z)$ ³⁰. Alors que la fonction d'onde de 3N variables, la densité électronique n'est fonction que de trois variables (les coordonnées x, y, z) ; elle est donc plus facile à appréhender conceptuellement jusqu'à environ 200 atomes et plusieurs milliers d'électrons de valence, étudiée de manière efficace par l'approche DFT, moyennant des processeurs relativement modestes. Les applications incluent la prévision de spectres infrarouge de composés, de paramètres géométriques et électriques de petites molécules des cristaux et l'estimation des variations d'énergie au cours d'une réaction chimique.³¹

I. 5.10. Domaines d'application :

L'approche de Kohn-Sham est générale appliquée à l'étude des propriétés électroniques de la matière dans différents états d'agrégation (de la molécule en phase gazeuse au cristal, en passant par les macromolécules biologiques, les polymères et les molécules en solution).

Elle est utilisée pour calculer l'énergie et la densité électronique de l'état fondamental, ainsi que des propriétés dépendant directement de celle-ci telles que le moment dipolaire. Elle est utilisée aussi pour déterminer les énergies des orbitales HOMO et LUMO.

Un certain nombre de propriétés supplémentaires sont accessibles en faisant varier le potentiel d'interaction noyau-électron. En particulier, des propriétés telles que la géométrie d'équilibre et les spectres vibrationnels peuvent être déterminées à partir des variations de l'énergie de l'état fondamental avec le déplacement des noyaux. De la même façon, on peut introduire un champ électrique externe et obtenir des polarisabilités et des hyper-polarisabilités qui sont importantes en optique linéaire et non linéaire. En ajoutant un peu de complexité, on peut généraliser la théorie pour permettre également de calculer les propriétés dans des champs magnétiques. Jusqu'à présent, toutes ces propriétés concernaient l'état fondamental du système ;

³⁰ El-Sayed M. Sherif, R. M. Erasmus, J. D. Comins, Corros. Sci., 50 (2008) 3439.].

³¹ F. Neese. Prediction of molecular properties and molecular spectroscopy with Density

cependant, il est possible d'accéder aux états électroniques excités en utilisant une extension de la théorie appelée DFT dépendante du temps ³².

La DFT permet aujourd'hui de clarifier un grand nombre de phénomènes chimiques dans des domaines très variés, allant de la production d'énergie (photovoltaïque, piles à combustible, nucléaire) à la géochimie (minéraux, noyau de la Terre), en passant par la biologie (enzymes, protéines, ADN). Enfin, mentionnons que le prix Nobel de chimie 2013, Ariel Warshel, a largement utilisé la DFT pour ses travaux théoriques dans le domaine de la modélisation de la catalyse enzymatique.

L'obtention des propriétés présentées jusqu'ici est fondée théoriquement. En pratique, on arrive également à utiliser avec un certain succès la méthode Kohn-Sham pour obtenir des propriétés supplémentaires sans avoir une véritable justification théorique, comme par exemple pour caractériser la diffusion inélastique du rayonnement d'un photon par les électrons. En fonction des propriétés calculées et des systèmes considérés, il peut être intéressant de choisir une fonctionnelle plutôt qu'une autre, surtout dans le cas de fonctionnelles qui ont été paramétrées pour traiter un problème bien spécifique. Dans l'ensemble, les résultats obtenus sont satisfaisants et permettent une analyse qualitative, voire quantitative des phénomènes. Cependant, il existe un certain nombre de cas pathologiques où ces approximations sont incapables de décrire les phénomènes observés ³³.

I. 5. 11. Le futur de la DFT :

Grâce au développement de fonctionnelles précises, la DFT connaît un succès considérable depuis une vingtaine d'années. La combinaison de sa facilité d'utilisation (elle ne nécessite que la géométrie de la molécule et le choix de la fonctionnelle), de la rapidité des calculs et de la fiabilité des résultats en a fait la méthode la plus utilisée pour étudier la structure électronique. Le succès de ces calculs attire à présent l'attention d'expérimentateurs, qui interagissent de plus en plus avec les théoriciens : une nette augmentation des travaux collaboratifs a été observée dans la

³² a. Bahnes, étude de deux méthodes de premier principe appliquées aux heuslers, mémoire de magister, université d'Oran des sciences et de la technologie d'Oran (usto-mb), 2014.

³³ S. Sousa, P. Fernandes, and M. Ramos, General Performance of Density Functional, The Journal of Physical Chemistry A 111, pp 10439, Porto, Portugal, 2007.

littérature ces dernières années. Il faut cependant être vigilant pour que cet engouement pour la DFT n'occulte pas les petits « manques » théoriques des approximations et le caractère semi-empirique de certains modèles³⁴.

L'heure du bilan est arrivée et il convient de se poser quelques questions sur l'avenir de la DFT. L'explosion de la puissance de calcul va-t-elle la faire tomber dans l'oubli dans une dizaine d'années au profit de méthodes plus coûteuses mais plus précises ? Il y a plusieurs raisons pour que cela ne soit pas le cas. Tout d'abord, à puissance de calcul égale, la DFT sera toujours capable de traiter des systèmes plus gros se rapprochant des systèmes réels étudiés par les expérimentateurs, ce qui est un atout non négligeable. De plus, un autre argument en faveur de la DFT est sa simplicité qui permet d'imaginer plus aisément de nouvelles variantes qui puissent gagner, soit en simplicité, soit en complexité. Finalement, la qualité exceptionnelle des résultats obtenus avec les approximations rudimentaires faites en DFT sous-tend l'existence d'une vision plus simple de ce problème compliqué à N particules et ce point seul mérite que l'on continue l'étude de la DFT.

Il existe actuellement un très grand nombre de logiciels de chimie quantique et de modélisation moléculaire largement utilisés aussi bien par le secteur de la recherche que de l'industrie. Plusieurs grandes entreprises dans le domaine de l'industrie pharmaceutique ou de la pétrochimie, par exemple, en font grand usage, et comportent souvent en leur sein une division de modélisation. De plus, indépendamment des revues spécialisées dans ce domaine, la plupart des articles publiés dans les grands journaux de chimie font de plus en plus appel à des résultats de la chimie théorique. C'est dire que la chimie quantique trouve toute sa place dans le développement scientifique et technologique actuel en tant que puissant moyen d'investigation ou appui de l'expérience. Le développement de la technologie des ordinateurs ne pourra qu'accentuer cette tendance³⁵.

³⁴ Dugas.H, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques, Chapitre 3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie ,quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal, 1996.

³⁵ Fiorucci S.,2006 - Activités biologiques de composés de la famille des flavonoïdes :Gill Effet de suppléments de milieux et conditions de culture sur la production de inulinase par une souche d'actinomycètes.. Bioresour Technol. , 2003; 87 (3) :359-362. Tuncer M, Kuru.

I.5. 12. La densité électronique :

La densité électronique $\rho(\mathbf{r})$ est une fonction positive dépendant uniquement des 3 coordonnées (x, y, z) de l'espace. Cette quantité s'annule à l'infini et vaut N (nombre total d'électrons) lorsqu'elle est intégrée sur tout l'espace.

$$\left\{ \begin{array}{l} \rho(\mathbf{r} \rightarrow \infty) = 0 \\ \int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N \end{array} \right\}$$

$\rho(\mathbf{r})$: Représente donc, par définition, la probabilité de trouver un électron dans un volume unitaire dt défini par \mathbf{r} .

Ainsi, la densité électronique, à la différence de la fonction d'onde, est une observable.

Finalement, on peut remarquer que $\rho(\mathbf{r})$ semble contenir assez d'informations pour décrire le système tandis que Ψ dispose de beaucoup plus d'informations dont certaines ne sont pas nécessaires pour la description de la liaison chimique.

L'ensemble de ces arguments semble indiquer que la densité électronique suffit à la détermination complète des propriétés d'un système atomique et c'est pour cette raison que plusieurs tentatives de mise en place d'un formalisme quantique basé sur cette quantité ont été proposées. Mais c'est à Hohenberg et Kohn que nous devons la proposition d'un formalisme exact (exempt de toute approximation) énoncé sous la forme de deux théorèmes.³⁶

Par définition, la densité électronique, est le nombre d'électrons par élément de volume autour de la position \mathbf{r} ³⁷ C'est une observable (c'est-à-dire une grandeur mesurable, contrairement à la position de l'électron), dont l'intégrale sur tout l'espace est égale au nombre d'électrons N. Ainsi, la valeur de $\rho(\mathbf{r})$ pour un volume de l'espace donné représente la probabilité de présence d'un électron dans ce volume. Elle contient en effet toute l'information nécessaire pour établir la structure atomique telle qu'on la dessine usuellement :

- La position des atomes : les électrons, chargés négativement, se concentrent autour des noyaux, chargés positivement, ce qui se traduit par un maximum local de la densité électronique au voisinage des noyaux.

³⁶H. Messaoudi, Nouvelle voie d'inhibition de la corrosion du cuivre par la caféine, mémoire de magister, Université du 20 août 1955 – Skikda, 12/ 2014.

³⁷ R.G. Parr, R.A. Donnelly, M. Levy, and W.E. Palke, —Electronegativity: the density functional viewpoint, The Journal of Chemical Physics, 68, 1978, 3801–3807.

- Le type d'atomes : la taille des maxima observés est directement reliée au type de noyau.

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

La théorie de la fonctionnelle de la densité se propose d'exprimer les propriétés électroniques des systèmes à partir de leur densité par le biais d'une fonctionnelle.

I.5.13. La mécanique moléculaire :

L'expression « Mécanique Moléculaire » désigne actuellement une méthode de calcul qui permet, à priori, d'obtenir des résultats de géométries et d'énergies moléculaires en se basant sur la mécanique classique. La MM est apparue en 1930 (Andrews, 1930), mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performants. La MM est basée sur l'approximation de Born- Oppenheimer selon laquelle les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux.

La mécanique moléculaire est une méthode non quantique, mais elle a un intérêt pour les grands systèmes ; comme dans le cas des systèmes biologiques qu'on ne peut aborder avec les méthodes quantiques. Dans ces méthodes, on associe une fonction énergie potentielle à chaque degré de liberté de la molécule : élongation des liaisons, variation des angles de valence, des dièdres (rotation autour d'une liaison). Ces fonctions sont empiriques. L'optimisation de tous les paramètres par minimisation de l'énergie fournit la géométrie d'équilibre des divers conformères et leurs énergies relatives. Pour les molécules possédant un grand nombre de conformères, il existe des procédures automatiques de recherche des minimums locaux d'énergie (recuit simulé) (Chaquins,2000).

La mécanique moléculaire ressemble aux modèles de type « tiges et boules ». Un calcul MM aboutit à une disposition des noyaux telle que la somme de toutes les contributions énergétiques est minimisée ; ses résultats concernant surtout la géométrie et l'énergie du système. L'idée directrice de cette méthode est d'établir, par le choix des fonctions énergétiques et des paramètres qu'elles contiennent, un modèle mathématique, le « CHAMP DE FORCE », qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire (Lomas, 1986). La

mécanique moléculaire a pour but de calculer l'énergie potentielle d'une molécule (ou d'un système de molécules) en fonction des coordonnées des atomes³⁸.

I.5.14. Les énergies des orbitales moléculaires HOMO et LUMO :

La réactivité chimique est fonction d'interactions entre les orbitales moléculaires frontières ; c'est-à-dire la plus haute occupée HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) et la plus basse vacante LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital).

Dans ce cas la charge atomique et la distribution, des orbitales moléculaires frontières ont été évaluées. La structure moléculaire optimisée ainsi que la répartition de la densité HOMO et LUMO des inhibiteurs étudiés.

Une bonne corrélation entre la vitesse de corrosion et l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée, E_{HOMO} , qui est souvent associée au pouvoir donneur d'électrons d'une molécule a été rapportée. La littérature montre que l'adsorption à la surface du métal est due à des interactions donneur-accepteur entre les électrons π de la molécule d'inhibiteur et les orbitales d vacantes des atomes superficiels du métal³⁹.

L'écart entre les niveaux d'énergie HOMO et LUMO dans la molécule de l'inhibiteur est un autre paramètre important, en effet les basses valeurs de l'écart énergétique ($\Delta EGAP$) sont signe d'une bonne efficacité inhibitrice, il est calculé par la formule gap :

$$\Delta EGAP = E_{LUMO} - E_{HOMO}$$

Par définition E_{HOMO} est souvent associée à l'aptitude de la molécule à donner des électrons. Une grande valeur de l'énergie HOMO facilite la tendance de la molécule à céder des électrons à des espèces acceptrices d'électrons possédant des orbitales moléculaires inoccupées dont le niveau énergétique est bas.

³⁸ Isikli A. M., Sahin N., Celenk FG., 2004 - Optimisation de endoxylanase extracellulaire, et la production d'endoglucanase de la peroxydase par Streptomyces sp. F2621 isolé en Turquie. J Appl Microbiol.; 97 (4) :783-91.

³⁹ K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu, A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons, The Journal of Chemical Physics, 20 vol, 2004.

ELUMO indique l'aptitude de la molécule à accepter des électrons. Une faible valeur de la ELUMO signifie que la molécule accepte certainement des électrons ⁴⁰.

I.5.15. Potentiel électrostatique moléculaire (MEP) :

Le MEP a été généralement utilisé pour tenir compte \vec{r} des interactions électrostatiques dans une variété de systèmes chimiques ⁴¹. À tout point r , le potentiel moléculaire électrostatique $V(r)$ correspond à la force agissant sur une charge de test positive (un proton) située à r à travers le nuage de charge généré par les électrons et les noyaux de la molécule. Pour le système actuel, les valeurs $V(r)$ ont été calculées comme décrit précédemment en utilisant l'équation ⁴².

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

Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) étant lié à la densité électronique est un descripteur utile pour déterminer les sites des réactions électrophiles et nucléophiles. La carte de potentiel électrostatique moléculaire montre les zones de densité électronique cartographiée avec le MEP sur la géométrie optimisée. Les régions de couleur jaune et rouge présentent les régions chargées négativement tandis que la région de couleur bleue indique la région positive à la réactivité nucléophile.

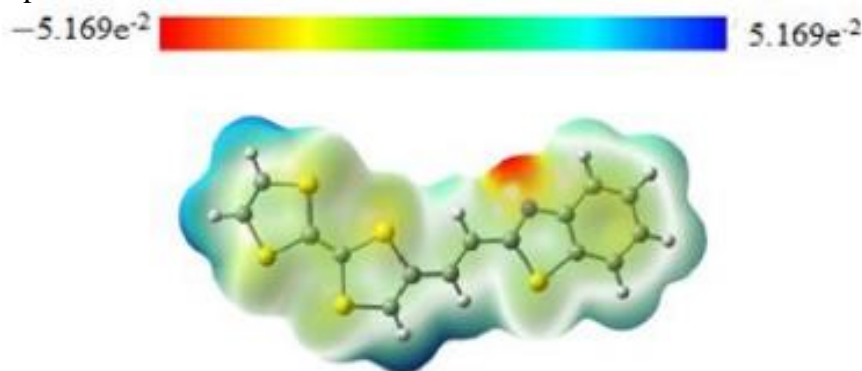


Figure 2 : Carte de potentiel électrostatique moléculaire MEP de TTF-CH=CH-BTA.

⁴⁰ A.I. Alstybeeva, S.Z. Levin et A.P. Dorokhov, 3rd European Symposium on corrosion inhibitors, Ann Univ. Ferrara, Italy, 1971.

⁴¹ D. L. Beveridge; R. Lavery Theoretical Biochemistry and Molecular Biophysics: DNA. Proteins, Adenine Press, 1990.

⁴² P. Politzer; J. Murray The fundamental nature and role of the electrostatic potential in atoms and molecules, Theor. Chem. Acc., Volume 108 (2002), pp. 134-142.

I.6. Logiciel Gaussian 09 :

Gaussian09 (version 2009) est un logiciel de chimie numérique, créé et sorti en 1970 par John Pople et collaborateurs (Gaussian 70). Le nom vient de l'utilisation des fonctions gaussiennes pour représenter les orbitales atomiques (OA) pour accélérer le calcul par rapport aux logiciels utilisant des orbitales de Slater. Ceci a facilité le développement de la chimie numérique, en particulier les méthodes ab initio comme Hartree-Fock. Ceci à faciliter le développement de la chimie numérique en particulier les méthodes ab-initio comme Hartree-Fock pour calculer les orbitales moléculaires (OM) à partir des orbitales atomiques (OA). Gaussian (figure 3) est rapidement devenu un programme sélectif électronique très populaire et largement utilisé⁴³.

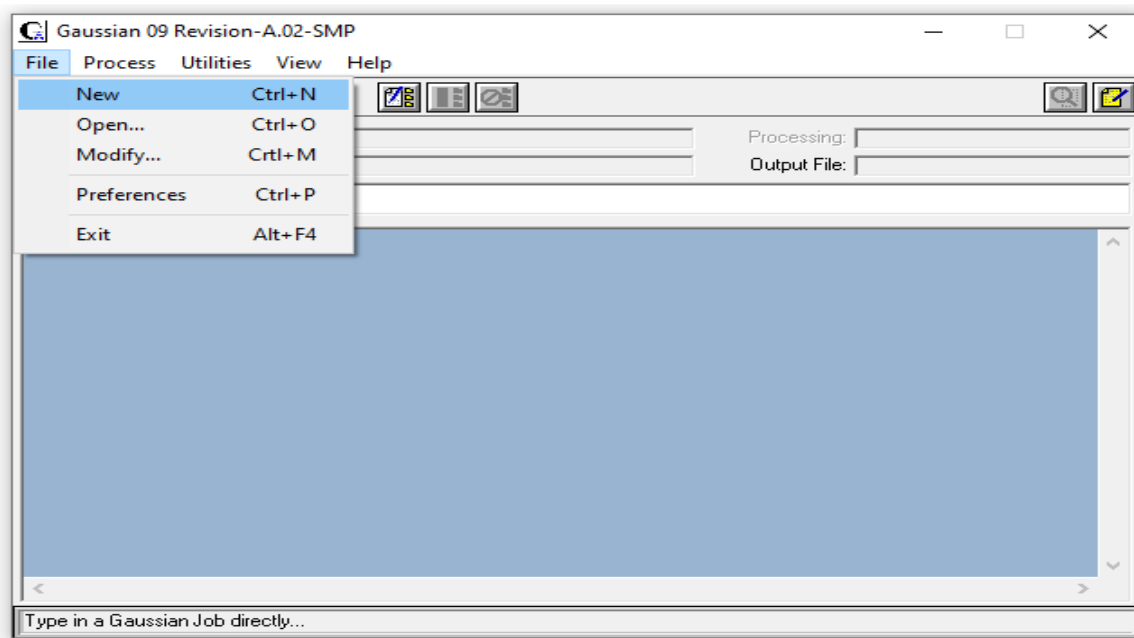


Figure 3 : Interface du programme GAUSSIAN 09.

I.6.1. Description du logiciel de la chimie quantique Gaussian 0.9 :

Est la dernière version de la série gaussienne de programmes de structure électronique, utilisée par les chimistes, biochimistes, physiciens et autres scientifiques à travers le monde.

⁴³ Jonsbu E., McIntyre M., Nielsen J. , 2002-. L'influence de sources de carbone et de la morphologie de la production nystatine par *Streptomyces noursei*. *J Biotechnol*; 95 (2):133-144

A partir des lois fondamentales de la mécanique quantique, Gaussian 09 prévoit les énergies, structures moléculaires, les fréquences de vibration et propriétés moléculaires des molécules et des réactions dans une grande variété d'environnements chimiques.

Modèles Gaussiens de 09 peuvent être appliqués à des espèces et des composés qui sont difficiles ou impossibles à observer expérimentalement (par exemple, des intermédiaires de courte durée et les structures de transition). Gaussian 09 offre des fonctionnalités de modélisation les plus avancées disponibles aujourd'hui, et elle comprend de nombreuses nouvelles fonctionnalités et améliorations qui étendent considérablement le champ des problèmes et des systèmes qui peuvent être étudiés. Avec Gaussian 09, vous pouvez modéliser des systèmes plus importants et des problèmes plus complexes que jamais, même sur du matériel informatique modeste.

Gaussian 09 est un programme utilisé par les chimistes, ingénieurs chimistes, biochimistes, physiciens et autres scientifiques à travers le monde.

A partir des lois fondamentales de la mécanique quantique, il prédit les énergies, structures moléculaires et les fréquences de vibration des systèmes moléculaires, ainsi que de nombreuses propriétés moléculaires et électroniques issus de ces types de calcul de base. Il peut être utilisé pour étudier les molécules et les réactions en vertu d'un large éventail de conditions, y compris des espèces stables et des composés qui sont difficiles ou impossibles à observer expérimentalement, comme de courte durée et des structures intermédiaires et de transition.

Il offre des fonctionnalités de modélisation les plus avancées disponibles aujourd'hui, et elle comprend de nombreuses nouvelles fonctionnalités et améliorations qui étendent considérablement le champ des problèmes et des systèmes qui peuvent être étudiés.

I.6.2. GaussView 6.0 :

GaussView 6.0 est une interface graphique complète pour rendre l'utilisation de Gaussian plus intuitive et visualiser les résultats. Avec GaussView 6.0 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. GaussView comprend un excellent constructeur de molécules, permettant une construction rapide, même pour des grosses molécules :

- Construction de molécules par atomes, cycle, groupe et acide aminé.
- Importation de molécules d'autres sources, en les ouvrant tout simplement.
- Vous pouvez également ajouter automatiquement des hydrogènes aux structures provenant de fichiers PDB, avec une excellente fiabilité.
- Rotation en 3 dimensions même pour de très grosses molécules ⁴⁴.

Avec GaussView 6.0, vous pouvez importer ou construire les structures moléculaires qui vous intéressent, mettre en place, lancer, surveiller et contrôler les calculs de Gauss, et récupérer et afficher les résultats tel que l'énergie des orbitales moléculaires (HOMO, LUMO) sans jamais quitter l'application. GaussView 6.0 comprend de nombreuses nouvelles fonctionnalités conçues pour rendre le travail avec les grands systèmes d'intérêt chimique pratiques et simples. Il fournit également un soutien complet pour toutes les nouvelles méthodes et fonctions de modélisation de Gaussian 09.

I.6.3. Méthodes de calculs accessible sur Gaussian09 :

Molécules et réactions sont étudiées dans une gamme étendue de conditions, non seulement pour des espèces stables, ou des composés complexes mais également pour des composés impossibles à observer expérimentalement, comme des intermédiaires éphémères ou des états de transition. Par ailleurs Gaussian09 permet de calculer

- Les propriétés magnétiques
- Des rotations optiques de la molécule chirale
- Les énergies
- Les spectres de vibrations

Gaussian09 permet également d'étudier des composants et des réactions en phase gazeuse, en solution et en phase solide. D'autre part les états excités peuvent être également analysés à travers un ensemble de méthodes éprouvées et largement reconnues (CASSCF, RASSCF, TDDFT, SAC-CI). Également, on peut réaliser des simulations de dynamique moléculaire basées sur la méthode

⁴⁴ Kitani S., Ikeda H., Sakamoto T., Noguchi S., Nihira T. 2009 -Caractérisation d'un gène régulateur, moyenne, pour la biosynthèse des avermectines dans *Streptomyces avermitilis*. *Appl Microbiol Biotechnol.*; 82 (6) :1089-96.

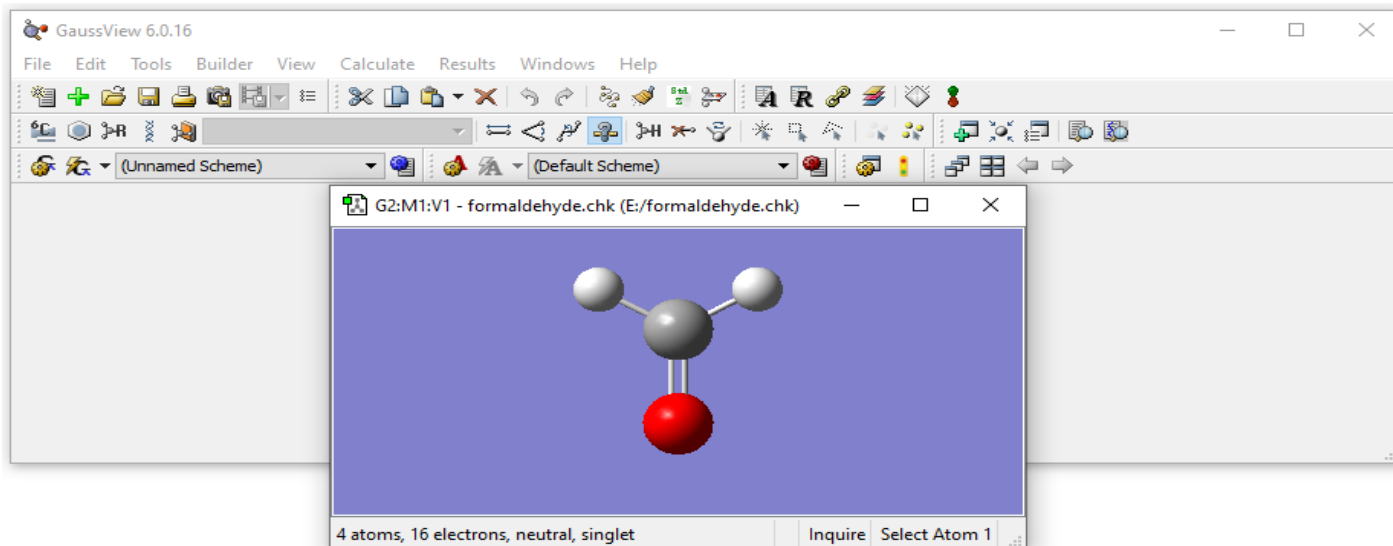


Figure 5 : Interface du GaussView 6.0

- Optimisation de la géométrie
- Fréquence IR
- RMN
- Solvation

À la fin du calcul un fichier « out-pur » qui contient les informations du calcul est obtenu. Ces informations sont directement accessibles à la lecture et peuvent être recueillies en format texte.

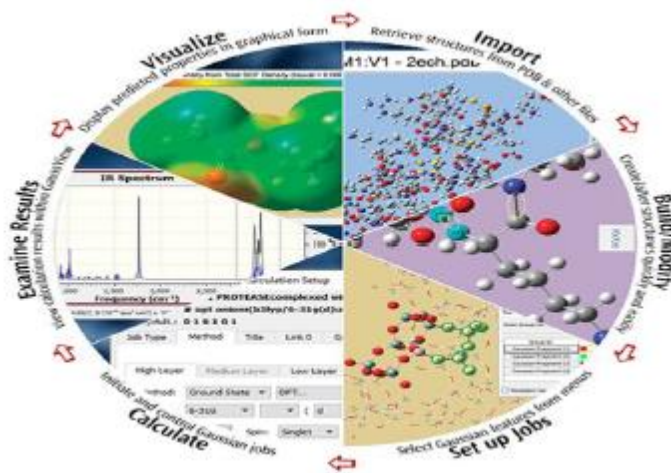


Figure 6 : L'utilisation de GaussView 6.0.

Conclusion :

Au cours des deux dernières décennies, le développement des outils informatiques a connu une progression significative, tant en ce qui concerne les procédures de calcul numérique que la puissance des ordinateurs. Cette évolution a ouvert de nouvelles perspectives dans le domaine de la chimie théorique et a permis de mener des études sur des systèmes de plus en plus complexes. En effet, les calculs portant sur des systèmes comportant un nombre croissant d'atomes sont en plein essor. Malgré la complexité des systèmes étudiés, il est devenu crucial d'établir des corrélations entre les données expérimentales et les résultats des calculs théoriques. Cette intégration entre expérience et calculs théoriques joue un rôle essentiel pour mieux comprendre et interpréter les phénomènes chimiques.

Références :

[9] B. Boumediene, Etude par spectrométrie RAMAN et calculs quanta-chimiques de la photo transformation des cinnamates decholesteryles et de leurs dérivés halogénés Thèse de doctorat, université d'Oran, décembre 2007.

[10] Doucet, J.P. Weber, J. Computer-aided molecular design : Theory and applications, Academic Press, London, 1996, 266.

[11] David Antonio DE VITO, Modélisation de réactions chimiques par des méthodes de chimie quantique, THÈSE, université de Genève (Suisse).

[12] Schrödinger, E. Ann. Phys. 1926, 79, 361.

[13] Tayeb Saoud, calcul computationnel des modes vibrationnels d'un dérivé de l'adénine : adénine iumhémisulfate hydrate, mémoire de magister, 2015, université des frères mentouri Constantine.

[14] Chaquin .P, 2000-Approches par des méthodes de chimie quantique et de dynamique moléculaire. Thèse de Manuel de chimie théorique, application à la structure et à la réactivité en chimie moléculaire, pp.190,

[15] DebordJ, , 2004- Introduction à la modélisation moléculaire,. doctorat. Université Nice-Sophia Antipolis. pp.37-41198, 199p.

[16] Syed D.G., Lee J.C., Li W.J., Kim C.J., Agasar D., 2009-Production, caractérisation et application de kératinase de *Streptomyces gulbargensis*. *Bioresour Technol.*; 100 (5).

[17] Computational methods in quantum chemistry, Ahmed a. Hasanein, myron wyn evans, 1999, world scientific.

[18] Ahmed. A. Hasaneim. Myron Wyn Evans, Computational methods in quantum chemistry, World scientific, 2 vol, Egypt, 1999.

[19] F. Neese. Prediction of molecular properties and molecular spectroscopy with Density functional theory : from fundamental theory to exchange coupling. *Coordination chemistry reviews* 253 (2008) 526-563.

[20] E. Schrödinger, —Quantisierung als Eigenwertproblem, *Annalen der Physik*, 79, 1926, 361–376.

[21] M. Born, R. Oppenheimer, —Zur Quantentheorie der Molekeln, *Annalen der Physik*, 389, 1927, 457–484.

[22] (a) BARTOLOTTI, Libero J. et FLURCHICK, Ken. An introduction to density functional theory. *Reviews in computational chemistry*, 1996, vol. 7, p. 187-260.

(b) ZIEGLER, Tom. Approximate density functional theory as a practical tool in molecular energetics and dynamics. *Chemical Reviews*, 1991, vol. 91, no 5, p. 651-667.

EYRING, Henry. The activated complex in chemical reactions. *The Journal of Chemical Physics*, 1935, vol. 3, no 2, p. 107-115.

[23] P. Gunter, *Nonlinear Optical Effects and Materials*. Berlin Heidelberg:ed. Springer-Verlag, 2000.

[24] L. T. Cheng, W. Tam, G.L.J.A. Rikken, E. W. Meiger.; *Nonlinear Optical Properties of Organic Materials II*, 1989, 61-72, 1147.

[25] HOHENBERG, Pierre et KOHN, Walter. Inhomogeneous electron gas. *Physical review*, 1964, vol. 136, no 3B, p. B864

[26] D.R. Hartree, —The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methods, *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 24, 1928, 89–110.

[27] L.H. Thomas, —The calculation of atomic fields, *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 23, 1927, 542–548.

a- P.A.M. Dirac, —The Quantum Theory of the Electron, *Proceedings of the Royal Society of London A*, 117, 1928, 610–624.

b- P.A.M. Dirac, —The Quantum Theory of the Electron. Part III, *Proceedings of the Royal Society of London*

A, 118, 1928, 351–361.

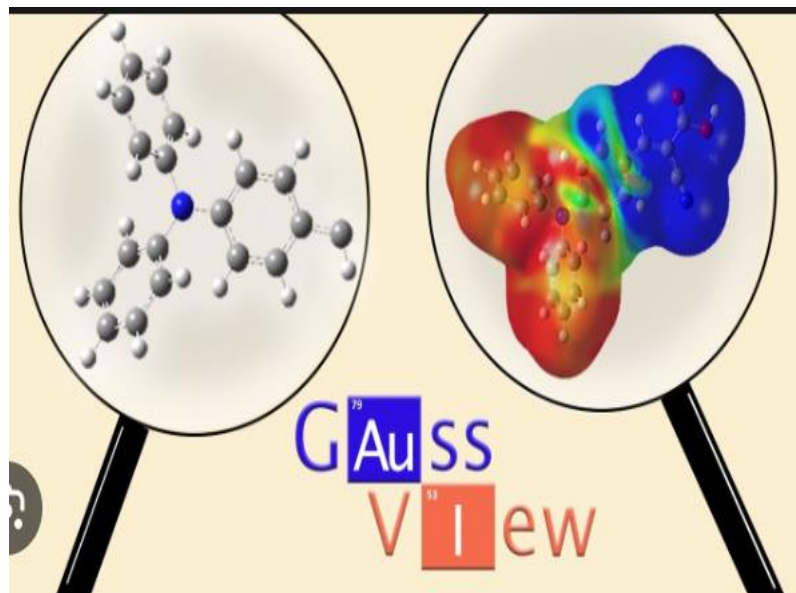
[28] P. Hohenberg and W. Kohn, —Inhomogeneous Electron Gas, *Physical Review*, 136, 1964, 864–871.

- [29] W. Kohn and L. Sham, —Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, Physical Review, 140, 1965, 1133–1138.
- [30] El-Sayed M. Sherif, R. M. Erasmus, J. D. Comins, Corros. Sci., 50 (2008) 3439.].
- [31] F. Neese. Prediction of molecular properties and molecular spectroscopy with Density.
- [32] a. Bahnes, étude de deux méthodes de premier principe appliquées aux heuslers, memoire de magister, université d’Oran des sciences et de la technologie d’Oran (usto-mb) ,2014.
- [33] S. Sousa, P. Fernandes, and M. Ramos, General Performance of Density Functional, The Journal of Physical Chemistry A 111, pp 10439, Porto, Portugal, 2007.
- [34] Dugas.H, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratiques, Chapitre 3 introduction aux méthodes de minimisation d’énergie ,quatrième édition, Librairie de l’Université de Montréal, 1996.
- [35] Fiorucci S.,2006 - Activités biologiques de composés de la famille des flavonoïdes :Gill Effet de suppléments de milieux et conditions de culture sur la production de inuline par une souche d'actinomycètes.. Bioresour Technol. , 2003; 87 (3) :359-362. Tuncer M, Kuru.
- [36] H. Messaoudi, Nouvelle voie d'inhibition de la corrosion du cuivre par la caféine, mémoire de magister, Université du 20 août 1955 – Skikda, 12/ 2014.
- [37] R.G. Parr, R.A. Donnelly, M. Levy, and W.E. Palke, —Electronegativity: the density functional viewpoint, The Journal of Chemical Physics, 68, 1978, 3801–3807.
- [38] Isikli A. M., Sahin N., Celenk FG., 2004 - Optimisation de endoxylanase extracellulaire,et la production d'endoglucanase de la peroxydase par Streptomyces sp. F2621 isolé en Turquie. J Appl Microbiol.; 97 (4) :783-91.
- [39] K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu, A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons, The Journal of Chemical Physics, 20 vol, 2004.
- [40] A.I. Alstybeevea, S.Z. Levin et A.P. Dorokhov, 3rd European Symposium on corrosion inhibitors, Ann Univ. Ferrara, Italy, 1971.
- [41] D. L. Beveridge; R. Lavery Theoretical Biochemistry and Molecular Biophysics: DNA. Proteins, Adenine Press, 1990.

[42] P. Politzer; J. Murray The fundamental nature and role of the electrostatic potential in atoms and molecules, *Theor. Chem. Acc.*, Volume 108 (2002), pp. 134-142.

[43] Jonsbu E., McIntyre M., Nielsen J. , 2002-. L'influence de sources de carbone et de la morphologie de la production nystatine par *Streptomyces noursei*. *J Biotechnol*; 95 (2):133-144.

[44] Kitani S., Ikeda H., Sakamoto T., Noguchi S., Nihira T. 2009 -Caractérisation d'un gène régulateur, moyenne, pour la biosynthèse des avermectines dans *Streptomyces avermitilis*. *Appl Microbiol Biotechnol.*; 82 (6) :1089-96.



CHAPITRE II :
Étude structurale

*Le succès est toujours un enfant de
l'audace.*

Introduction :

Chaque atome, chaque ion, et même chaque molécule ou radical libre, possède une signature spectrale caractéristique : la disposition des raies spectrales, leur largeur, leur netteté et leur éventuelle séparation en plusieurs composantes (ce qu'on appelle leur structure fine) sont ainsi des paramètres riches d'informations sur le milieu traversé par le rayonnement analysé entre sa source et sa détection par les instruments de spectroscopie. La spectroscopie, ou spectrométrie, est l'étude expérimentale du spectre d'un phénomène physique, c'est-à-dire de sa décomposition sur une échelle d'énergie, ou toute autre grandeur se ramenant à une énergie (fréquence, longueur d'onde, etc.). On trouve, la spectroscopie dans quasiment, tous les domaines scientifiques : Médecine, la physique au sens large (astronomie, biophysique, chimie, physique atomique, physique des plasmas, physique nucléaire, physique du solide), arts, criminalités, etc.

La spectroscopie est fondamentalement un sujet expérimental et elle concerne l'absorption, l'émission ou la diffusion des radiations électromagnétiques par des atomes ou des molécules qui peuvent être en phase gazeuse, liquide ou solide ⁴⁵.

Les techniques dites spectroscopiques occupent, de par leur variété, une place importante. Elles consistent d'une manière générale à étudier et à déduire des informations de la répartition en énergie (ou en masse) de la réponse de la matière à une excitation donnée. Ces techniques ont intéressé les chercheurs, tant en ce qui concerne les propriétés étudiées que la taille des objets d'intérêt. Pour l'échantillon, ces méthodes ont l'intérêt de ne nécessiter qu'une faible quantité de matière qui pourra, de plus, se trouver sous différentes phases, aucun ordre à longue distance n'étant nécessaire. En outre, elles possèdent un large champ d'application puisqu'il n'existe aucune restriction sur la nature des atomes constitutifs ⁴⁶.

⁴⁵ J. Michael Hollas : *Modern Spectroscopy*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Ltd, (2014)p. 1-26.

⁴⁶ a- V. Krishna kumar, R. John Xavier, *Indian Journal of Pure and Applied Physics* 41 (2003) 5–99.

b- G. Herzberg, “ *Infrared and Raman Spectra of Polyatomic Molecules*”, Van Nostrand Reinhold, New York, N.Y , (1945), Chapitre 2.

II.1. Domaines d'application de la spectroscopie :

La spectroscopie permet d'expliquer un grand nombre de phénomènes qui nous entourent en permanence : la couleur de nos habits, du ciel... Dans les laboratoires, elle permet :

- l'identification des molécules.
- la détermination des structures.
- l'étude des cinétiques de réaction.
- la détermination des mécanismes réactionnels.
- les dosages.
- les analyses médicales (IRM, scintigraphie, mammographie...).

II.2. Rayonnement électromagnétique :

Le rayonnement électromagnétique, dont la lumière est un exemple, est une forme d'énergie constituée d'ondes, c'est-à-dire de phénomènes vibratoires caractérisés par : une vitesse de propagation, une fréquence ν et une longueur d'onde λ . Ces trois grandeurs sont liées par la relation $\lambda = c / \nu$.

Bien qu'il y ait une continuité totale dans les valeurs possibles de longueur d'onde, on distingue les domaines particuliers du rayonnement électromagnétique, comme indiqué sur le tableau 1. Il est bon de rappeler également que l'énergie d'un rayonnement électromagnétique est reliée à sa fréquence par la relation $E = h\nu$ ⁴⁷.

⁴⁷ a- Eddy Romain-Latu : Mesures de contraintes par spectroscopie et imagerie Raman dans des dispositifs micro-électroniques, Thèse de Doctorat, Institut National Polytechnique de Grenoble - INPG, (2006), p. 10-35..

b- Abragam, A. ;les principes du magnétisme nucléaire , bibliothèque des sciences et technique nucléaires ,Saclay,1961.

Tableau 1: Techniques de spectroscopie selon les régions du spectre électromagnétique.

Domaine de longueur d'onde	Longueur d'onde	Type de spectroscopie	Commentaires
Radiofréquence	> 100 μm	Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire	Liaison chimique, conformation moléculaire, distances interatomiques
		Résonance paramagnétique électronique	Entités paramagnétiques (radicaux, espèces transitoires...)
		Résonance ferromagnétique	Aimantation matériaux ferromagnétiques
Micro-ondes	> 30 μm	Spectroscopie rotationnelle	Structure petites molécules (eau, ozone, chlorure d'hydrogène gazeux...) avec une haute précision
Infrarouge	De 1 à une vingtaine de μm	Spectroscopie infrarouge	Groupements fonctionnels d'une molécule organique, liaisons chimiques, structure de la molécule
		Spectroscopie proche infrarouge	
		Spectroscopie vibrationnelle	
Visible et ultraviolet	10^2 nm	Spectroscopie ultraviolet-visible	Dosage des composés organiques conjugués et métaux de transition
		Spectrophotométrie	
		Spectroscopie Raman	Fréquences des modes de vibration du cristal/de la molécule, énergie des ondes de spin
		Spectroscopie de fluorescence	Molécules fluorescentes, environnement local de la molécule (conformation et interactions)
		Spectroscopie de corrélation de fluorescence	
		Spectroscopie Brillouin	Constantes élastiques et caractéristiques magnétiques d'un matériau (aimantation,
Rayons X	< 100 nm	Spectrométrie d'absorption des rayons X (EXAFS et XANES)	EXAFS : environnement local d'un atome, distances avec les plus proches voisins XANES : état d'oxydation, coordinence XPS : composition chimique à la surface d'un matériau (état d'oxydation, quantification d'éléments...)
		Spectrométrie photoélectronique X (XPS)	
		Spectrométrie de fluorescence X classique et en réflexion totale	Quantification d'éléments chimiques
		Microsonde de Castaing	Quantification d'éléments chimiques (analyse locale de l'ordre de $1 \mu\text{m}^3$)
Rayons gamma	0.01 nm	Spectrométrie gamma	Éléments radioactifs
		Spectroscopie Mössbauer	État d'oxydation, ordre magnétique

A chacun des domaines particuliers du rayonnement électromagnétique, ou presque, correspond un type de spectroscopie qui repose sur une interaction particulière de la matière avec ce rayonnement. Ainsi pour le domaine :

- ✚ Des γ et des RX, le rayonnement est extrêmement énergétique pour pouvoir affecter les électrons des orbitales atomiques de cœur. Ces Interactions sont utilisées notamment dans la spectroscopie γ et dans la fluorescence X.
- ✚ Des UV et du visible, le rayonnement est énergétique pour pouvoir affecter les électrons des orbitales atomiques périphériques et des orbitales moléculaires. Ces interactions sont utilisées notamment dans la spectroscopie d'émission atomique (SEA), la spectroscopie d'absorption atomique (SAA) et la spectroscopie moléculaire (UV-vis).
- ✚ De l'infrarouge (IR), le rayonnement est faiblement énergétique et ne peut affecter principalement que les modes de vibrations des molécules. Ces interactions sont utilisées notamment dans la spectroscopie IR et la spectroscopie Raman.
- ✚ Des micro-ondes, finalement, le rayonnement est très faiblement énergétique et ne peut affecter que les modes de rotation des molécules. Ces interactions sont utilisées notamment dans la spectroscopie micro-onde.
- ✚ Rayonnement électromagnétique, Rayonnement qui se propage dans le vide à la vitesse de la lumière sous forme de champs électrique et magnétique oscillants et qui transporte de l'énergie (photons).

II.3. Spectroscopie d'absorption dans l'UV-visible :

II.3.1. Définition :

La spectrophotométrie ultra-violette et visible est à la fois une méthode d'analyse qualitative et quantitative. Elle est essentiellement fondée sur le phénomène d'absorption d'énergie lumineuse par une substance donnée ⁴⁸ .

Les spectres UV-visible provenant des excitations électroniques sont obtenus à partir de composés qui contiennent des liaisons multiples et conjuguées. Ils correspondent à des spectres d'absorption ou d'émission ⁴⁹ .

⁴⁸ C. Herman chimie organique,Édition dunode, Paris, (1997).

⁴⁹ Velit kasumov. Spectrochimic Acta,451 460 (2001).

Donc un spectre UV-visible est une courbe, précisant les variations d'absorption d'énergie d'une substance soumise au rayonnement ultraviolet ou visible. Le tracé de cette courbe représente en effet l'intensité de l'absorption en fonction de la longueur d'onde ou de la fréquence ⁵⁰.

II.3.2. Principe de la méthode :

Les spectres des molécules organiques enregistrés dans la visible et l'ultraviolet sont des spectres d'absorption et d'émission. On les obtient à l'aide d'un spectrophotomètre qui compare, pour chaque longueur d'onde, l'énergie transmise par l'énergie incidente.

Lorsqu'une molécule est irradiée par la lumière visible ou ultraviolette, elle peut subir une transition électronique au cours de laquelle un électron excité passe de l'orbitale qu'il occupe à l'état fondamental à une orbitale de plus haute énergie, grâce au quantum énergétique absorbé. La fréquence de la radiation absorbée correspond à la différence énergétique $\Delta E = h\nu = hc/\lambda$, entre les deux orbitales concernées ⁵¹.

II.4. La spectroscopie infrarouge :

II.4.1. Définition :

La spectroscopie infrarouge est une technique d'analyse physico-chimique qui sonde les liaisons entre les noyaux atomiques et leurs arrangements. Cette méthode permet d'accéder directement à l'information moléculaire, à la nature chimique, à l'organisation et à la structure des matériaux analysés. Sous l'effet du rayonnement IR, les molécules de l'échantillon analysé vont subir des changements d'état vibrationnel, à des fréquences de vibration caractéristiques de chaque groupement moléculaire⁵².

⁵⁰ M.Chavanne, Aullien et G J.Odermao :chimie organique expérimentale. (1991).

⁵¹ A. J.Bard et L.R.Faulkner; Electrochimie : méthodes et applications Ed Masson Paris(1983).

⁵² G. Herzberg, (1945), "Infrared and Raman Spectra of Polyatomic Molecules ", Van Nostrand Reinhold, New York, N.Y, (1945), chapitre II.

II.4.2. Principe :

Lorsque l'énergie de l'onde est voisine de celle de vibration de la molécule, cette dernière va absorber le rayonnement et on enregistrera une diminution de l'intensité réfléchie ou transmise. Le domaine infrarouge entre 4000 cm^{-1} et 400 cm^{-1} ($2.5 - 25\ \mu\text{m}$) correspond au domaine d'énergie de vibration des molécules.

Un faisceau de lumière infrarouge traverse l'échantillon à analyser et la lumière transmise par les cellules le contenant est dispersée par un prisme ou réseau, élément de base d'un monochromateur. Grâce à un détecteur qui convertit le rayonnement en un signal électrique, qui est ensuite amplifié à l'aide d'un amplificateur. Les spectres infrarouges peuvent être obtenus à partir de substances quelles que soient leurs propriétés physiques. Typiquement, l'échelle de transmission sur l'ordonnée est linéaire.

Les normes d'onde en cm^{-1} sont portées en abscisse selon l'échelle, également linéaire. La plupart des appareils modernes sont contrôlés par un ordinateur dont le logiciel polyvalent permet différentes présentations des résultats, par exemple, la transmission en fonction de la longueur d'onde ou l'absorbance en fonction du nombre d'onde. Applications des rayons infrarouges moyens. Ce développement accru est un corollaire de l'amélioration des rapports signal sur bruit et des limites de détection des dispositifs interférométriques. Avant l'avènement de ce type d'équipement, le domaine de l'infrarouge moyen était réservé à l'analyse qualitative organique et à la détermination de structure basée sur la spectroscopie d'absorption. Actuellement, l'infrarouge moyen commence à être utilisé pour l'analyse quantitative d'échantillons complexes, y compris les spectres d'absorption et d'émission.



Figure 7 : Spectrophotomètre IR.

II.4.3. Types de vibrations moléculaires :

Les positions relatives des atomes dans une molécule ne sont pas exactement fixées mais fluctuent de manière continue en raison de divers types de vibrations. Pour des molécules diatomiques ou triatomiques, il est aisé de définir le nombre et la nature de telles vibrations et de faire la relation entre celles-ci et les énergies d'absorption. Une telle analyse devient difficile, voire impossible pour des molécules polyatomiques, non seulement en raison du grand nombre de centres de vibration, mais aussi à cause des interactions entre ces centres de vibration⁵³.

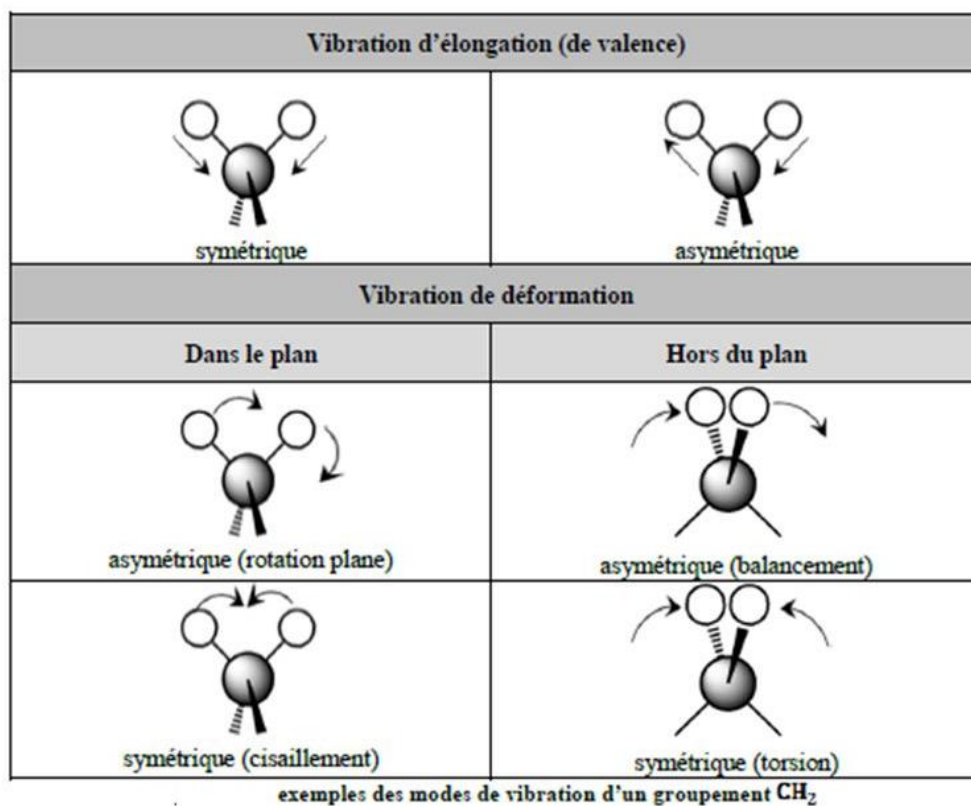


Figure 8: Modes de vibration.

II.4.4. Avantages de l'analyse dans le proche infrarouge :

- Peu de préparation de l'échantillon, et qui peut être récupéré après l'analyse ;
- Analyse en transmission sur des échantillons relativement épais ;

⁵³ P. Papon, J. Leblond, P. H. E. Meijer, « Physique des Transitions de phases », 2ème édition, Dunod, Paris, (1999).

- Analyse en réflexion sans contact (peu d'influence CO₂ ou H₂O atmosphérique) ;
- Cellule de mesure résistante et assez bon marché (verre ou quartz) ;
- Méthode puissante pour l'étude de la liaison hydrogénée.

II.4.5. Inconvénients de l'analyse dans le proche infrarouge :

- Besoin de calibration pour les mélanges (analyse directe très difficile en général avec une phase d'étalonnage longue et délicate) ;
- En réflexion la surface de l'échantillon doit être identique au cœur (faible pénétration du faisceau dans l'échantillon) ;
- Taille des particules ainsi que leur orientation modifient les spectres ;
- Problème de transfert de calibration d'une méthode d'un appareil à l'autre.

II.5. La spectroscopie RAMAN :

La découverte de l'effet Raman date des années 1920, mais ce type de spectroscopie n'a d'abord été qu'un objet de recherche fondamentale, à cause de difficultés expérimentales. La commercialisation de lasers comme sources excitatrices et la conception d'appareils munis de microscopes ont rendu cette technique plus maniable. La spectroscopie Raman est complémentaire de l'analyse infrarouge et conduit à une information moléculaire. L'effet Raman est un phénomène physique de diffusion de la lumière⁵⁴.

II.5.1. Définition :

La spectroscopie Raman est une technique de caractérisation qui étudie les transitions vibrationnelles d'un système soumis à un faisceau de lumière. Elle apporte des données complémentaires à la spectrométrie d'absorption infrarouge.

II.5.2. Principe :

Le principe physique de cette méthode repose sur les différentes manières dont la lumière est renvoyée lorsqu'elle arrive sur la surface de l'objet.

⁵⁴ Keresztury, G.; Chalmers, J. M.; Griffith, P. R., Raman. Spectroscopy: Theory, in Hand book of Vibrational Spectroscopy, Vol.1, John Wiley & Sons Ltd. (2002Eds.), New York.

- ✚ Une partie de cette lumière est réfléchiée par la première couche d'atome ;
- ✚ Une seconde est transmise dans les cristaux isotropes ou anisotropes selon des règles d'optique ;
- ✚ Une troisième est absorbée et transformée en chaleur ;
- ✚ Et enfin une quatrième est diffusée dans toutes les directions de l'espace.

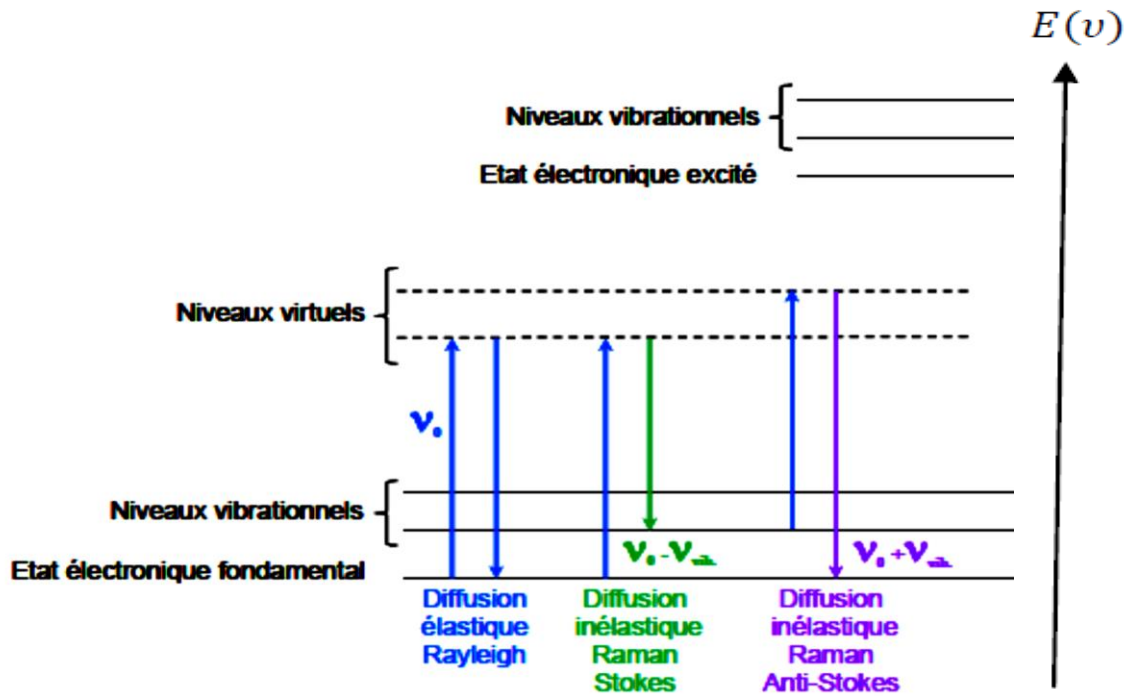


Figure 9 : Différentes transitions énergétiques pouvant avoir lieu lors d'une analyse Raman. ν_0 correspond à la fréquence d'excitation du laser, ν_{vib} correspond à la fréquence de vibration de la molécule analysée.

L'enregistrement de spectres Raman s'est fait à l'aide du spectromètre RAMAN (Figure 9). Il est équipé d'un laser à diode NIR (proche infrarouge) émettant à 785 nm et d'un laser vert à argon émettant à 514 nm (dans le visible) et d'un détecteur CCD (Charge-Coupled Device), Un capteur CCD se présente comme un circuit intégré classique mais est pourvu d'une fenêtre transparente en quartz qui laisse la lumière pénétrer jusqu'à des photoéléments ou pixels, dont le rôle est de convertir les photons en un signal électrique. Le laser est focalisé sur la surface de l'échantillon avec objectif $\times 50$ LF avec une distance focale de 8mm. Le réseau de diffraction (1200 lignes / mm) donne la plage spectrale 100 - 4000 cm^{-1} . Le calibrage quotidien de l'axe des

nombre d'onde est obtenu en enregistrant le spectre Raman d'une plaque de silicium (1 accumulation, 10 secondes) en mode statique. Si nécessaire, une correction de décalage est effectuée pour s'assurer que la position de la bande de silicium est de $520,5 \pm 0,1 \text{ cm}^{-1}$. La puissance du laser et le temps d'acquisition sont variables selon les spectres.



Figure 10 : Photographie de spectromètre Raman (Renishaw InVia).

II.5.3. Avantages du spectre RAMAN :

Les avantages de la spectroscopie Raman sont résumés ci-dessous :

- Méthode non-destructive et non intrusive, ce qui permet de l'appliquer à des systèmes réels.
- Facile à mettre en œuvre.
- La nature des échantillons (solides, liquides, ou gaz) n'intervient pas. De plus, elle ne requiert qu'une faible quantité d'échantillons ($1 \mu\text{g}$).
- Elle est utilisable sur des échantillons de très petite taille (jusqu'à $1\mu\text{m}^3$).
- Elle est sensible aux petites structures (identification des systèmes amorphes, analyses des films très fins pour lesquels les méthodes de diffraction sont parfois difficiles à réaliser).

II.5.4. Inconvénients du spectre RAMAN :

- A priori, toutes les molécules sont susceptibles à l'effet Raman. Toutefois, les limites de la sensibilité (liées à la dispersion des spectrographes utilisés dans le visible) et dans la précision des observations reliées à cet effet entraînent un nombre d'applications plus restreint.
- Le système Raman coûte beaucoup plus cher qu'un système infrarouge.
- Une source laser est nécessaire pour observer une faible diffusion Raman. Cela peut provoquer un échauffement local ou une photodécomposition.
- Certains composés deviennent fluorescents lorsqu'ils sont irradiés par le faisceau laser (problème de la fluorescence).
- Structure de rotation difficile à obtenir, ceci étant dû à la présence d'une forte diffusion Rayleigh et aux caractéristiques des sources lumineuses utilisées, bien que l'introduction de sources lasers monochromatiques a permis d'accroître sensiblement les performances des appareils Raman⁵⁵.

II.6. Les différences entre la spectroscopie Raman et infrarouge :

Bien que les expériences de spectroscopie infrarouge et Raman soient différentes, mais les deux techniques fournissent les mêmes informations sur la vibration des liaisons atomiques. De nombreux avantages et inconvénients existent pour chaque technique. On énumère certains d'entre eux⁵⁶.

- ✚ Les règles de sélection sont nettement différentes entre spectroscopies infrarouge et Raman. Ainsi, certaines bandes de vibration sont actives uniquement en Raman ou uniquement en infrarouge (où la règle d'exclusion mutuelle est valable). D'une manière générale, une vibration est active dans l'infrarouge, active dans le Raman ou active dans les deux cas.
- ✚ Les vibrations totalement symétriques sont toujours actives uniquement en Raman, car leur moment dipolaire permanent est toujours égal zéro comme :

⁵⁵ Émile Biéumont. Spectroscopie moléculaire : Structures moléculaires et analyse spectrale; de boeck (2008).

⁵⁶ John R. Ferraro, Kazuo Nakamoto and Chris W. Brown : Introductory Raman Spectroscopy (Second edition), Elsevier, (2003), p. 1-122.

- $N_2 \rightarrow$ Active en Raman \rightarrow pas en infrarouge.

- $^{14}_7N$ et $^{15}_7N \rightarrow$ Active en infrarouge.

- ✚ Certaines vibrations sont faibles en infrarouge et fortes en spectres Raman. En général, les vibrations sont fortes en Raman si la liaison est covalente et fortes dans l'infrarouge si la liaison est ionique. Les vibrations d'angulation (bending) sont généralement plus faibles que les vibrations d'élongations (stretching) dans les spectres Raman.
- ✚ Le diamètre du faisceau laser étant normalement compris entre 1 et 2 mm, seule une petite zone d'échantillon est nécessaire pour obtenir les spectres Raman. C'est un avantage considérable par rapport à la spectroscopie infrarouge.
- ✚ L'eau étant un faible diffuseur Raman, il est possible d'obtenir des spectres Raman d'échantillons en solution aqueuse sans interférence majeure avec les vibrations de l'eau. Ainsi, la spectroscopie Raman est idéale pour les études de composés biologiques en solution aqueuse. En contraire, la spectroscopie infrarouge souffre d'une forte absorption d'eau.
- ✚ Les spectres Raman de composés hygroscopiques sensibles à l'air peuvent être obtenus en plaçant l'échantillon dans un tube en verre scellé. En spectroscopie infrarouge, cela n'est pas possible car les tubes en verre absorbent le rayonnement infrarouge.
- ✚ En spectroscopie Raman, on peut couvrir la région de 4000 à 50 cm^{-1} par un seul enregistrement. En revanche, les réseaux, les séparateurs de faisceau, les filtres et les détecteurs doivent être changés pour couvrir la même région par spectroscopie infrarouge.
- ✚ La spectroscopie Raman présente de nombreux avantages que la spectroscopie infrarouge. Le plus important avantage du Raman concerne un petit échantillon nécessaire pour étudier un matériau, ceci donne des facilités dans les domaines comme la médecine, dans

les enquêtes de police criminelle (ou police scientifique), pour tester aussi les pièces d'art originales ou d'imitation et dans le domaine de l'archéologie⁵⁷

II.7. La résonance magnétique nucléaire (RMN) :

II.7.1. Définition :

La résonance magnétique nucléaire « RMN » est une technique spectroscopique en relation avec les transitions induites des niveaux d'énergie du « magnétisme nucléaire ». Ce phénomène a pour origine absorption résonante d'onde électromagnétique⁵⁸, de radiofréquence typiquement entre 100 MHz et 1GHz, par des noyaux possédants un spin nucléaire non nul⁵⁹, placés dans un champ magnétique statique. Le signal enregistré est ensuite transformé en spectre RMN par un traitement mathématique (transformée de fourrier).

II.7.2. Principe :

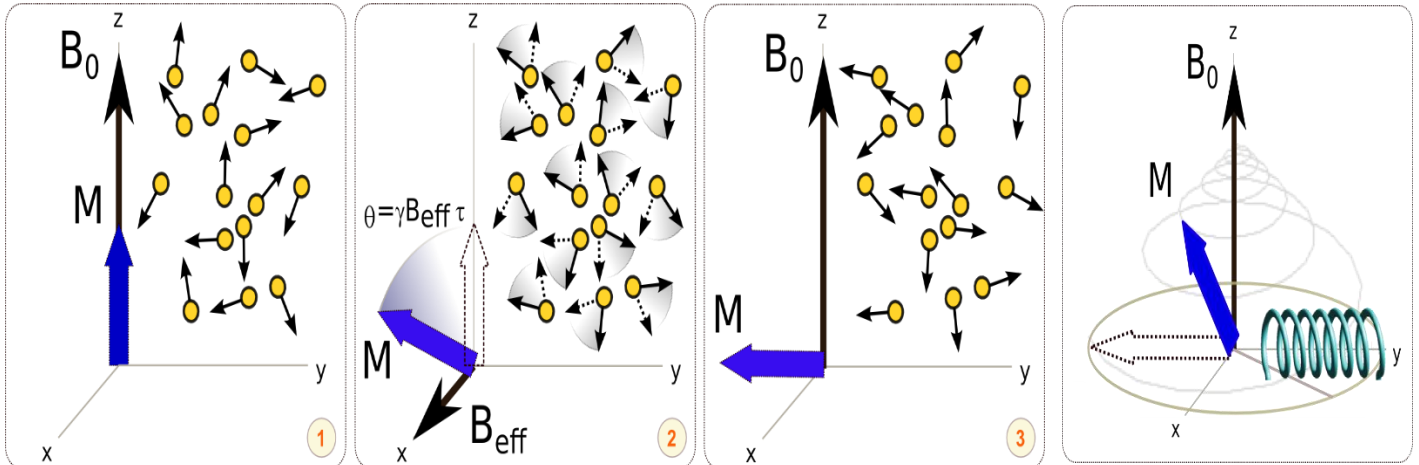
L'échantillon est placé dans un champ magnétique statique intense (B_0). Les molécules de cet échantillon sont soumises à un champ magnétique appliqué B_1 qui provoque une perturbation des atomes considérés. L'application de ce champ de radiofréquence (RF) choisie (impulsion ou "pulse") est de courte durée, quelques microsecondes. Les noyaux génèrent à leur tour un micro-champ magnétique qui sera capté par une bobine réceptrice, c'est le signal R.M.N. (Données). Ces données sont envoyées à un ordinateur où elles sont analysées et transformées en signal. Le traitement mathématique, permet de transformer le signal en spectre R.M.N.⁶⁰.

⁵⁷ Eddy Romain-Latu : Mesures de contraintes par spectroscopie et imagerie Raman dans des dispositifs micro-électroniques, Thèse de Doctorat, Institut National Polytechnique de Grenoble - INPG, (2006), p. 10-35..

⁵⁸ Abragam, A. ;les principes du magnétisme nucléaire , bibliothèque des sciences et technique nucléaires ,Saclay,1961.

⁵⁹ Canet,D. ; La RMN concepts et méthodes ; inter éditions,1991.

⁶⁰ van Halbeek et Sheng, NMR Studies of the Structure and Dynamics of Carbohydrates in Aqueous Solution.



Application d'une impulsion de durée τ à la résonance, vue dans le référentiel tournant :

- 1) Avant l'impulsion ($\tau = 0$) ;
- 2) Impulsion de durée τ ;
- 3) Arrêt de l'impulsion de durée τ telle que l'aimantation a basculé de 90° .
- 4) Retour à l'équilibre de l'aimantation après la fin de l'impulsion, vue dans le référentiel du

Laboratoire. La bobine, généralement placée perpendiculairement au champ B_0 , mesure un signal périodique décroissant de manière exponentielle avec la constante de temps T_2 .

II.7.3. Description de l'appareillage utilisé en RMN :

D'un point de vue technique, la prise d'un spectre nécessite un matériel relativement complexe du fait de la faible intensité du phénomène mis en jeu. L'échantillon est préparé dans un tube en verre borosilicaté dans un solvant dépourvu, si possible, d'atomes correspondant à l'isotope étudié. Par exemple, le solvant de choix pour l'étude des spectres protons est le chloroforme deutérié $CDCl_3$. Son choix est issu de plusieurs avantages : le proton du chloroforme est facilement échangé par un deutérium, il est donc peu cher et de plus, le deutérium résonnant à une fréquence différente du proton, il est utilisé pour stabiliser le champ magnétique extérieur, aussi bien dans le temps (stabilité) que dans l'espace (homogénéité). Ces deux aspects du champ sont importants puisque compte tenu de la nature extrêmement ténue du signal, une variation spatiale et/ou une dérive temporelle provoquera un élargissement important des signaux risquant de faire disparaître les figures de couplage.



Figure 11: Spectromètre RMN.

II.7.4. Avantages et inconvénients de RMN :

Les deux gros avantages de la RMN sont le fait que la résolution est très haute, d'une part, et que l'on a une grande versatilité dans les expériences (expériences de corrélations multidimensionnelles, manipulations des Hamiltoniens moyens etc). Ce dernier point est en fait ce qui rend la RMN si intéressante (ainsi que l'IRM d'ailleurs) car elle permet de faire un tri dans les interactions qui s'expriment, ce qui n'est possible nulle part ailleurs⁶¹.

Malgré ses avantages, la RMN est souvent coûteuse et exige l'utilisation de champs magnétiques forts .

Incompatibles avec de nombreux matériaux qui doivent être étudiés.

⁶¹ Silverstein - Basler - Morill. Identification Spectrométrie de composés organiques. DeBoeck Université. 1998.

Conclusion :

Toutes les molécules possèdent la capacité d'absorber et d'émettre de la lumière. Cette capacité constitue une fonction d'état de la matière. Puisque les spectres sont le résultat des transitions entre niveaux énergétiques, la spectroscopie permet donc de déterminer les niveaux d'énergie des systèmes. Ceci nous révèle les informations sur la structure nucléaire, atomique ou moléculaire.

Références :

[45] J. Michael Hollas : Modern Spectroscopy, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Ltd, (2014)p. 1-26.

[46] a- V. Krishna kumar, R. John Xavier, Indian Journal of Pure and Applied Physics 41 (2003) 5–99.

b- G. Herzberg, “ Infrared and Raman Spectra of Polyatomic Molecules’’, Van Nosrtrand Reinhold, New York, N.Y , (1945), Chapitre 2.

[47] a- Eddy Romain-Latu : Mesures de contraintes par spectroscopie et imagerie Raman dans des dispositifs micro-électroniques, Thèse de Doctorat, Institut National Polytechnique de Grenoble - INPG, (2006), p. 10-35..

b- Abragam, A. ;les principes du magnétisme nucléaire , bibliothèque des sciences et technique nucléaires ,Saclay,1961.

[48] C. Herman chimie organique,Édition dunode, Paris, (1997).

[49] Velit kasumov. Spectrochimic Acta,451 460 (2001).

[50] M.Chavanne, Aullien et G J.Odermao :chimie organique expérimentale. (1991).

[51] A. J.Bard et L.R.Faulkner; Electrochimie : méthodes et applications Ed Masson Paris(1983).

[52] G. Herzberg, (1945), “Infrared and Raman Spectra of Polyatomic Molecules ’’, Van Nosrtrand Reinhold, New York, N.Y, (1945), chapitre II.

[53] P. Papon, J. Leblond, P. H. E. Meijer, « Physique des Transitions de phases », 2ème édition, Dunod, Paris, (1999).

[54] Keresztury, G.; Chalmers, J. M.; Griffith, P. R., Raman. Spectroscopy: Theory, in Hand book of Vibrational Spectroscopy, Vol.1, John Wiley & Sons Ltd. (2002Eds.), New York.

[55] Émile Biémont. Spectroscopie moléculaire : Structures moléculaires et analyse spectrale; de boeck (2008).

[56] John R. Ferraro, Kazuo Nakamoto and Chris W. Brown : Introductory Raman Spectroscopy (Second edition), Elsevier, (2003), p. 1-122.

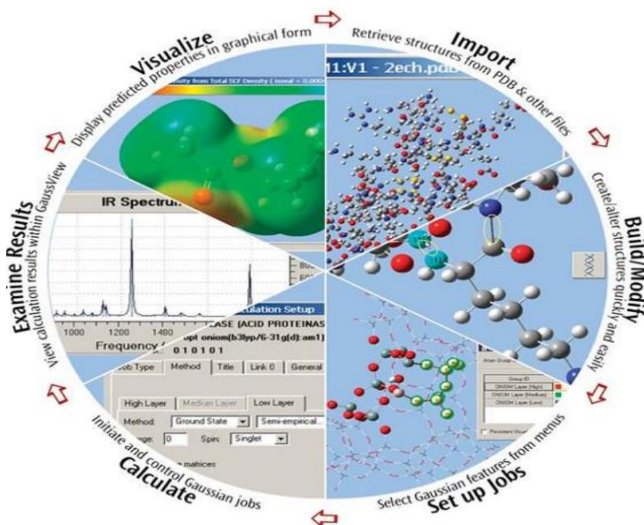
[57] Eddy Romain-Latu : Mesures de contraintes par spectroscopie et imagerie Raman dans des dispositifs micro-électroniques, Thèse de Doctorat, Institut National Polytechnique de Grenoble - INPG, (2006), p. 10-35..

[58] Abragam, A. ;les principes du magnétisme nucléaire , bibliothèque des sciences et technique nucléaires ,Saclay,1961.

[59] Canet,D. ; La RMN concepts et méthodes ; inter éditions,1991.

[60] van Halbeek et Sheng, NMR Studies of the Structure and Dynamics of Carbohydrates in Aqueous Solution.

[61] Silverstein - Basler - Morill. Identification Spectrométrique de composés organiques. DeBoeck Université. 1998.



CHAPITRE III :

Étude bibliographique sur les dérivés de thiazoles

*Les portes de l'avenir sont ouvertes
à ceux qui savent pousser.*

Introduction :

Les composés hétérocycliques constituent une vaste famille de composés organiques qui revêtent une grande importance dans divers domaines tels que la synthèse chimique, la pharmacologie, l'industrie et la biologie. Ils jouent un rôle essentiel et présentent une large gamme d'applications. De nombreux composés contenant cinq atomes hétérocycliques dans leur structure sont associés à une variété d'activités biologiques. Leurs propriétés thérapeutiques remarquables ont incité les chimistes médicaux à synthétiser un grand nombre de nouveaux agents thérapeutiques⁶².

Typiquement, le préfixe est ajouté si le cycle est entièrement composé d'atomes d'un même type, carboné ou non, hétérocycle. Un cycle composé de deux atomes ou plus est un hétérocycle⁶³.

III.1. Les thiazoles et leurs dérivés :

Le thiazole est un liquide clair de couleur jaune pâle, inflammable, sa formule moléculaire est C_3H_3NS . Il est composé de 5 atomes dans le cycle, dans lequel deux des sommets de l'anneau sont l'azote et de soufre et les trois autres sont carbonés.

Les thiazoles constituent des noyaux de base de plusieurs produits pharmaceutiques à savoir, les antibiotiques, les biocides, les fongicides, ainsi dans la fabrication des colorants et les arômes⁶⁴.

Les thiazoles sont une famille de composés organiques comportant un hétérocycle à cinq atomes, dont l'un est un atome d'azote, et un autre est un atome de soufre. Ce sont des dérivés sulfurés des azoles.

On peut dénombrer deux sous-groupes de thiazoles :

- * les thiazoles, où le soufre et l'azote sont séparés par un atome de carbone
- * les isothiazoles, où le soufre et l'azote sont directement liés.

Les thiazoles sont plus basiques que les oxazoles, mais moins basiques que les pyridines. Ses réactivités chimiques sont très similaires aux thiophènes et aux pyridines en raison de la présence de soufre de type thiophène en position 1 et d'azote de type pyridine en position 3 du cycle de

⁶² G. Fayet, Développement de modèles QSAR pour la prédiction des propriétés.

⁶³ G. Fayet, Développement de modèles QSAR pour la prédiction des propriétés.

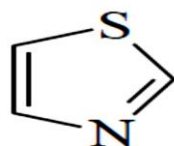
⁶⁴ Easyaccess to the family of thiazole. Chemical Communications, (2006), 2262.

thiazole. Il existe trois sites possibles, le soufre, l'azote et le C5, pour les réactions électrophiles. Cependant le site C2 électroniquement pauvre est sujet aux attaques nucléophiles⁶⁵.

III.1.1. Définition de thiazole :

Le thiazole est un liquide clair de couleur jaune pâle inflammable, sa formule moléculaire est C₃H₃NS. Il est composé de 5 atomes dans le cycle, dans lequel deux des sommets de l'anneau sont l'azote et de soufre et les trois autres sont carbones. Les thiazoles constituent des noyaux de base de plusieurs produits pharmaceutiques à savoir, les antibiotique, les biocides, les fongicides, ainsi dans la fabrication des colorants et les aromes.

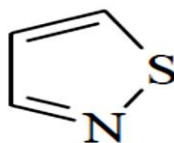
Les thiazoles sont une famille de composés organiques comportant un hétérocycle à cinq atomes, dont l'un est un atome d'azote, et un autre est un atome de soufre. Ce sont des dérivés sulfurés des azoles⁶⁶.



Thiazole

III.1.2. Définition d'isothiazole :

L'isothiazole est un composé hétérocyclique contenant un cycle à cinq atomes, composé de trois atomes de carbone, un atome d'azote et un atome de soufre. Sa structure chimique est similaire à celle du thiazole, mais avec une inversion des positions de l'azote et du soufre dans le cycle. L'isothiazole présente des propriétés physiques et chimiques particulières qui lui confèrent une variété d'applications dans la synthèse de composés organiques, la pharmacologie et d'autres domaines de la chimie.



Isothiazole

⁶⁵ Ram, V. J., Sethi, A., Nath, M., &Pratap, R. The Chemistry of Heterocycles: Nomenclature and Chemistry of Three to Five Membered Heterocycles. Elsevier, 2019.

⁶⁶ D .Stephanie, Thèse de doctorat, Université Claude Bernard Lyon1, (2007).

III.2. L'intérêt biologique des dérivés thiazole :

Les dérivés de thiazole suscitent un vif intérêt dans le domaine de la biologie en raison de leurs diverses activités biologiques. Ces composés hétérocycliques présentent une structure chimique unique qui leur confère des propriétés biologiques remarquables. Certains dérivés de thiazole ont démontré des activités antimicrobiennes, antifongiques, anticancéreuses, anti-inflammatoires et antioxydantes. Ils peuvent également interagir avec des cibles biologiques spécifiques, telles que des enzymes ou des récepteurs, ce qui leur confère un potentiel thérapeutique.

Les dérivés de thiazole sont largement étudiés pour leur utilisation potentielle dans le développement de nouveaux médicaments. Les chimistes médicaux cherchent à concevoir et à synthétiser des composés dérivés de thiazole qui présentent une meilleure sélectivité et une plus grande activité pharmacologique, tout en minimisant les effets indésirables. Ces composés peuvent être modifiés structurellement pour améliorer leur stabilité, leur biodisponibilité et leur capacité à traverser les barrières biologiques.

En outre, les dérivés de thiazole trouvent également des applications dans d'autres domaines de la biologie, tels que l'agriculture, avec des propriétés insecticides et herbicides potentielles, ainsi que dans la recherche sur les neurotransmetteurs et les maladies neurodégénératives.

En résumé, l'intérêt biologique des dérivés de thiazole réside dans leur large spectre d'activités biologiques, leur capacité à interagir avec des cibles spécifiques et leur potentiel pour le développement de nouvelles thérapies et applications dans différents domaines de la biologie⁶⁷.

III.2.1. L'activité antioxydante des dérivés thiazole :

Certains dérivés de thiazole ont démontré des propriétés antioxydantes en neutralisant les radicaux libres et en protégeant ainsi les cellules contre les dommages oxydatifs. Ces composés agissent en réduisant les niveaux de stress oxydatif dans les cellules, en inhibant la peroxydation lipidique et en augmentant l'activité des enzymes antioxydantes endogènes. Les dérivés de thiazole ont également été étudiés pour leur activité antioxydante. Les processus oxydatifs dans l'organisme peuvent entraîner la formation de radicaux libres, qui sont des espèces réactives et

⁶⁷ P.G. Sammes, *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Pergamon. Press Oxford, 2, 255, (1990). [19] S. Rover, M. Cesura, P. Huguenin, *J. Med. Chem.*, 40, 4378, (1997).

nocives pour les cellules. L'accumulation de radicaux libres peut entraîner des dommages cellulaires, l'inflammation et le vieillissement prématuré⁶⁸.

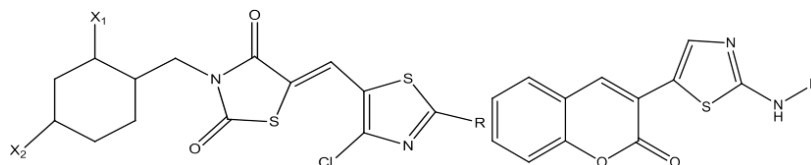


Figure 12 : Des composés antioxydants contenant le thiazole.

III.2.2. L'activité antimicrobienne et antifongique :

Il convient de noter que l'activité antimicrobienne des dérivés de thiazole peut varier en fonction de leur structure chimique, de leur concentration et de la sensibilité spécifique des micro-organismes ciblés. Les dérivés de thiazole ont été largement étudiés pour leur activité antimicrobienne, ce qui signifie leur capacité à inhiber la croissance et la survie des micro-organismes tels que les bactéries, les champignons et les parasites. Ces composés ont démontré une efficacité contre une large gamme de micro-organismes pathogènes.

De plus, les dérivés de thiazole ont également démontré une activité antifongique, ce qui signifie qu'ils peuvent inhiber la croissance et la reproduction des champignons. Cela peut être particulièrement utile dans le traitement des infections fongiques, telles que les infections à levures ou les infections fongiques cutanées⁶⁹.

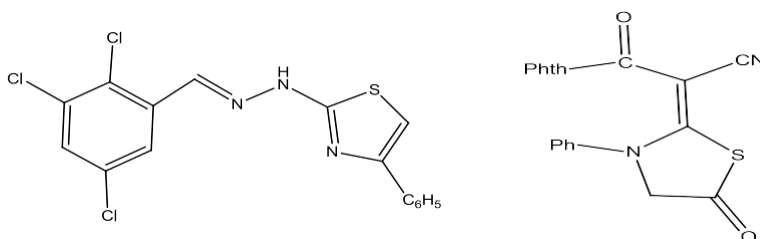


Figure 13: Des dérivés de thiazole antimicrobien et antifongique

⁶⁸ Bozdag-Dundar O, Coban T, Ceylan-Unlusoy M, Ertan R. Radical scavenging capacities of some thiazolythiazolidine-2,4-dione derivatives. *Med Chem Res* 2009; 18, 1–7.[38]Gouda MA, Berghot MA, Baz EA, Hamama WS. Synthesis, antitumor and antioxidant evaluation of some new thiazole and thiophenederivatives.

⁶⁹ Khalil AM, Berghot MA, Gouda MA. Synthesis and antibacterial activity of some new thiazole and thiophene derivatives. *Eur J Med Chem* 2009; 44, 4434-4440..

III.2.3. L'activité antihistaminique :

Les dérivés de thiazole ont montré un intérêt particulier en tant qu'agents antihistaminiques. L'histamine est une substance chimique libérée par l'organisme en réponse à une réaction allergique, provoquant des symptômes tels que des démangeaisons, des éternuements, des éruptions cutanées et des problèmes respiratoires.

Certains dérivés de thiazole ont démontré une capacité à bloquer les récepteurs de l'histamine dans le corps, inhibant ainsi les effets allergiques. Ces composés agissent en se liant aux récepteurs de l'histamine, empêchant ainsi l'histamine de se fixer et d'exercer ses effets. Cela réduit les symptômes allergiques et soulage les réactions indésirables associées⁷⁰.

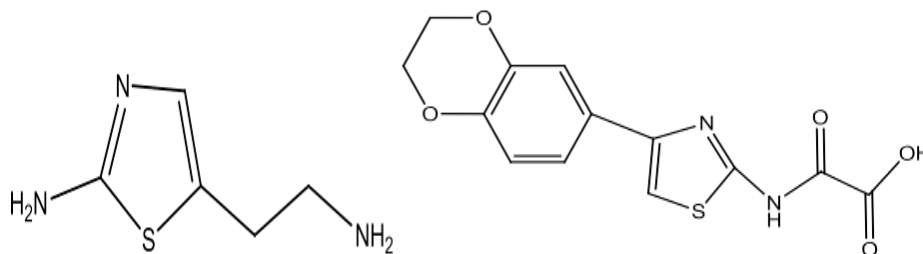


Figure 14 : Exemples des composés Antihistaminiques des dérivés de thiazole.

III.2.4. L'activité Antidiabétique :

Le diabète est une maladie chronique caractérisée par une régulation altérée du glucose dans le sang, généralement due à une résistance à l'insuline ou à une production insuffisante d'insuline par le pancréas.

Les dérivés de thiazole ont suscité un intérêt croissant en tant que candidats potentiels pour le développement de médicaments antidiabétiques. Certains dérivés de thiazole ont démontré des effets bénéfiques dans le contrôle de la glycémie et la régulation du métabolisme des glucides. Ils peuvent agir en stimulant la libération d'insuline, en augmentant la sensibilité des cellules à l'insuline ou en inhibant l'activité des enzymes impliquées dans la dégradation des glucides. De plus, les dérivés de thiazole peuvent également présenter des propriétés antioxydantes et anti-

⁷⁰ Hargrave, K. D., Hess, F. K., & Oliver, J. T. N-(4-Substituted-thiazolyl) oxamic acid derivatives, new series of potent, orally active antiallergy agents. *Journal of medicinal chemistry*, 1983, 26(8), 1158-1163.

inflammatoires, qui peuvent aider à réduire les complications associées au diabète, telles que les lésions vasculaires et les dommages aux organes⁷¹.

Cependant, il est important de noter que la recherche sur l'activité antidiabétique des dérivés de thiazole est encore en cours et que des études supplémentaires, notamment des études précliniques et cliniques, sont nécessaires pour évaluer leur efficacité et leur sécurité dans le traitement du diabète.

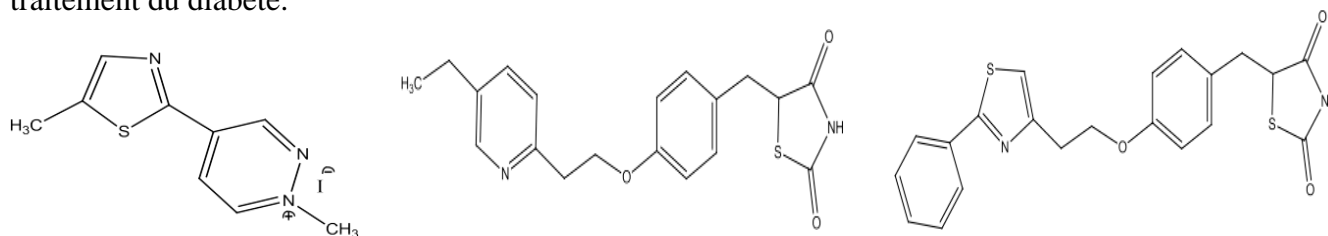


Figure 15: Exemples des composés antidiabétiques contenant le thiazole.

III.2.5. L' activité anti-inflammatoire des dérivés de thiazole :

Ces composés peuvent être utilisés pour atténuer les symptômes associés à l'inflammation, tels que la douleur, le gonflement et la rougeur. Ils peuvent également contribuer à la prévention des lésions tissulaires et à la modulation de la réponse immunitaire. Certains dérivés de thiazole ont démontré des propriétés anti-inflammatoires en inhibant les médiateurs inflammatoires, tels que les cytokines pro-inflammatoires et les enzymes inflammatoires. Ils peuvent agir en modulant les voies de signalisation inflammatoires et en réduisant la production de substances pro-inflammatoires⁷².

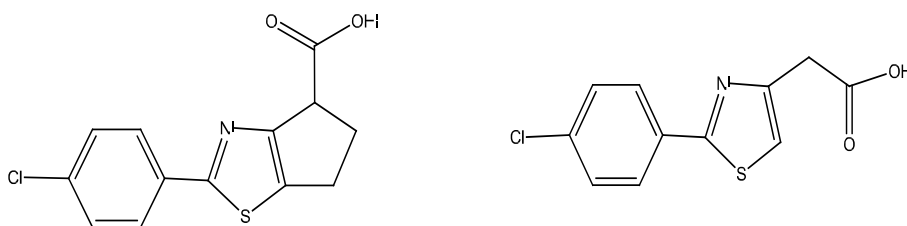


Figure 16 : Exemples des composés anti-inflammatoire des thiazoles

⁷¹ Sohda, T., Mizuno, K., Momose, Y., Ikeda, H., Fujita, T., & Meguro, K. Studies on antidiabetic agents. 11. Novelthiazolidinedionederivatives as potent hypoglycemic and hypolipidemic agents. Journal of medicinal chemistry, 1992, 35(14), 2617-2626.

⁷² Franklin PX, Pillai AD, Rathod PD, Yerande S, Nivsarkar M, Padh H, Vasu KK, Sudarsanam V. 2-Amino-5-thiazolyl motif: A novel scaffold for designing anti-inflammatory agents of diverse structures. Eur J Med Chem 2008; 43: 129-134.

III.2.6. L'activité cardiovasculaire :

Certains dérivés de thiazole ont démontré des effets vasodilatateurs, ce qui signifie qu'ils peuvent dilater les vaisseaux sanguins, favorisant ainsi une meilleure circulation sanguine. Cela peut être bénéfique dans le traitement de l'hypertension artérielle, en réduisant la résistance vasculaire et en améliorant la perfusion des organes.

De plus, certains dérivés de thiazole ont également montré des effets antiarythmiques, c'est-à-dire qu'ils peuvent aider à normaliser le rythme cardiaque et à prévenir les arythmies cardiaques anormales. Ils peuvent agir en modulant les canaux ioniques cardiaques et en régulant l'excitabilité des cellules cardiaques.

En outre, les dérivés de thiazole ont également été étudiés pour leurs effets sur la coagulation sanguine. Certains composés ont montré des propriétés anticoagulantes ou antiplaquettaires, ce qui peut être bénéfique dans la prévention des troubles thromboemboliques, tels que les accidents vasculaires cérébraux et les crises cardiaques.

Cependant, il est important de souligner que la recherche sur l'activité cardiovasculaire des dérivés de thiazole est encore en cours et que des études supplémentaires, notamment des études précliniques et cliniques, sont nécessaires pour évaluer leur efficacité, leur sécurité et leur tolérabilité dans le contexte des maladies cardiovasculaires⁷³.

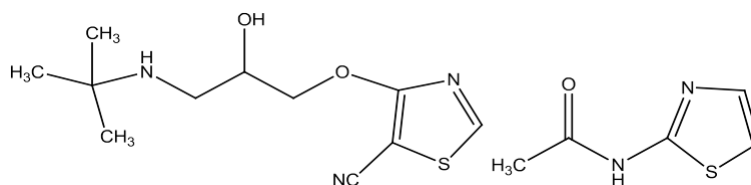


Figure 17: Exemples des composés antihypertenseurs contenant le thiazole.

III.2.7. L'activité anticonvulsivante :

Les dérivés de thiazole ont été étudiés pour leur activité anticonvulsivante, ce qui signifie leur capacité à prévenir ou à réduire les crises convulsives. Les crises convulsives sont des

⁷³ Baldwin, J. J., Engelhardt, E. L., Hirschmann, R., Ponticello, G. S., Atkinson, J. G., Wasson, B. K., ... & Scriabine, A. Heterocyclic analogs of the antihypertensive, beta-adrenergic blocking agent (S)-2-[3-(tert-butylamino)-2-hydroxypropoxy]-3-cyanopyridine. *Journal of medicinal chemistry*, 1980, 23(1), 65-70.

épisodes de décharges électriques anormales dans le cerveau, qui peuvent entraîner des mouvements involontaires, une altération de la conscience et d'autres symptômes.

Certains dérivés de thiazole ont démontré des effets anticonvulsivants en modulant l'excitabilité neuronale et en stabilisant les membranes cellulaires dans le cerveau. Ils peuvent agir en réduisant l'activité excessive des neurones et en inhibant la propagation des décharges épileptiformes.

Ces composés peuvent être utilisés dans le traitement de divers types d'épilepsie, tels que l'épilepsie généralisée et l'épilepsie partielle, pour prévenir ou réduire la fréquence et la gravité des crises convulsives⁷⁴.

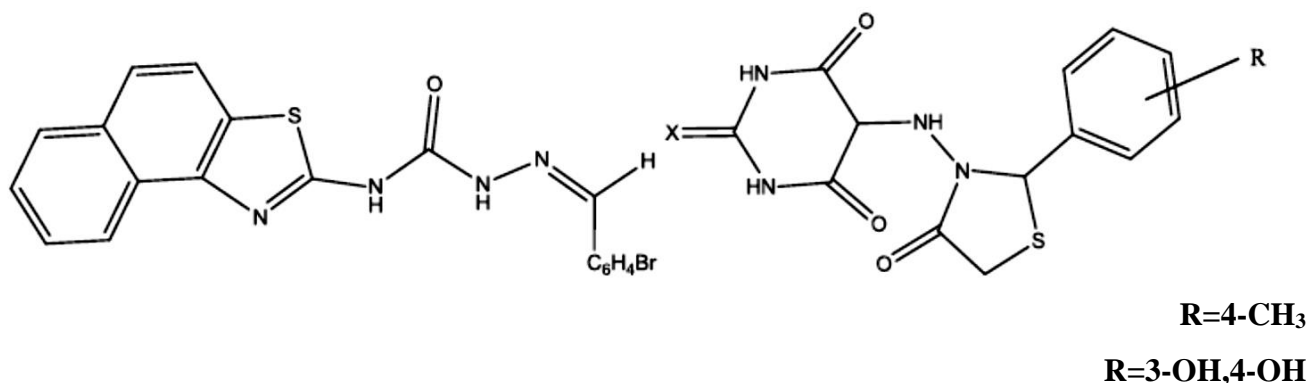


Figure 18 : Exemples des composés anticonvulsivants contenant le thiazole

III.2.8. L'activité diurétique:

L'activité diurétique des dérivés de thiazole peut contribuer à réduire la rétention de liquides, à diminuer la pression artérielle et à soulager l'œdème associé à certains troubles médicaux.

Cependant, il est important de noter que l'activité diurétique des dérivés de thiazole peut varier en fonction de leur structure chimique spécifique, de leur dose et de leur administration. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer leur efficacité comparée à celle des diurétiques couramment utilisés, ainsi que pour déterminer leur profil de sécurité et leur tolérabilité.

Quelques dérivés de thiazole ont démontré des effets diurétiques en inhibant la réabsorption du sodium et de l'eau dans les tubules rénaux, ce qui entraîne une augmentation de l'excrétion

⁷⁴ Agarwal A, Lata S, Saxena KK, Srivastava VK, Kumar A. Synthesis and anticonvulsant activity of some potential thiazolidinonyl 2-oxo/thiobarbituric acids. Eur J Med Chem 2006; 41: 1223–1229.

d'urine. Ils agissent en interférant avec les mécanismes de transport ionique dans les reins, ce qui modifie l'équilibre des électrolytes et favorise l'excrétion des fluides⁷⁵.

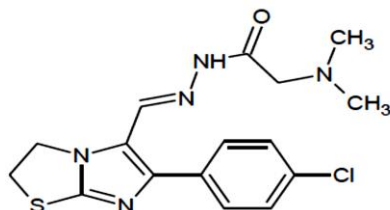


Figure 19: Exemple de composé diurétique contenant le thiazole.

III.2.9. L'Activité anti-VIH :

Les dérivés de thiazole ont été étudiés pour leur activité anti-VIH, c'est-à-dire leur capacité à inhiber la réplication du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), responsable du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA). Le VIH attaque le système immunitaire en infectant les cellules CD4 et en réduisant leur nombre, ce qui entraîne une immunodéficience progressive.

Ces composés ont démontré des effets antiviraux contre le VIH. Ils peuvent agir en interférant avec différentes étapes du cycle de vie du virus, telles que l'entrée du virus dans les cellules hôtes, la transcription et la réplication du matériel génétique viral, ou encore l'assemblage et la libération des particules virales⁷⁶.

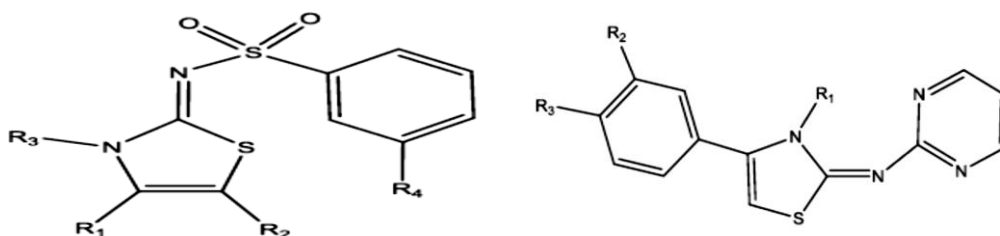


Figure 20 : Exemples des composés Anti VIH contenant le thiazole.

III.1.10. L'activité anticancéreuse :

Le thiazole et ces dérivés ont suscité un intérêt croissant en tant qu'agents anticancéreux en raison de leurs propriétés pharmacologiques uniques. Leurs effets antiprolifératifs ont été étudiés

⁷⁵ Andreani A, Rambaldi M, Mascellani G, Rugarli P. Synthesis and diuretic activity of imidazo [2,1-b]thiazoleacetohydrazones. Eur J Med Chem. 1987;22, 19-22.

⁷⁶ Turan-Zitouni G, Ozdemir A, Kaplancikli ZA. Synthesis and antiviral activity of some (3,4-diaryl-3H-thiazole-2-ylidene) pyrimidin-2-yl amine derivatives. Phosphorus Sulphur Silicon 2011 ;186 : 233-239.

dans divers types de cancers tels que le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer colorectal et le cancer de la prostate. Ces composés ont démontré leur capacité à inhiber la croissance et la division des cellules cancéreuses en induisant l'apoptose et en bloquant les voies de signalisation cellulaires impliquées dans la prolifération tumorale. De plus, ils ont également montré des propriétés antiangiogéniques en entravant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins nourrissant les tumeurs. Cependant, des études précliniques et cliniques supplémentaires sont nécessaires pour évaluer leur efficacité, leur sécurité et leur potentiel thérapeutique dans le traitement du cancer. Les dérivés de thiazole présentent donc un potentiel prometteur en tant qu'agents anticancéreux et leur recherche continue pourrait permettre de développer de nouvelles thérapies pour les patients atteints de cancer⁷⁷.

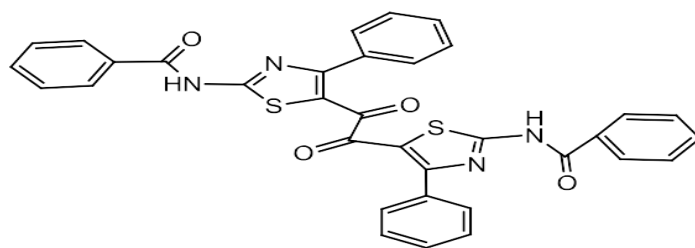


Figure 21 : Exemples des composés anticancéreux contenant le thiazole.

Conclusion :

Les composés hétérocycliques aromatiques contenant l'azote et le soufre jouent un rôle important dans l'activité biologique de nombreux composés et des utilisations industrielles.

Ces composés sont largement utilisés pour la fabrication des biocides, des fongicides, des produits pharmaceutiques et des colorants. Le groupement thiazole représente une partie importante de la vitamine B1 et épothilone, un médicament puissant anti-cancer. En général, les thiazoles et oxazoles sont bien représentées dans biomolécules.

Il y a de diverses méthodes expérimentales qui ont été développées pour la synthèse des dérivés d'oxazole et thiazole. Mais relativement, il y a moins de travaux théoriques sur les thiazoles et les isothiazoles. Récemment, des propriétés anti-inflammatoires et antibactériennes ont été attribuées à des molécules possédant des fonctions hétérocycliques avec des noyaux de base de thiazole et oxazole.

⁷⁷ Stanton HLK, R Gambari, Chung HC, Johny COT, Filly C, Albert SCC. Synthesis and anti-cancer activity of benzothiazole containing phthalimide on human carcinoma cell lines. *Bioorg Med Chem*, 2008; 16: 3626- 3631.

Références :

- [62] G. Fayet, Développement de modèles QSAR pour la prédiction des propriétés.
- [63] G. Fayet, Développement de modèles QSAR pour la prédiction des propriétés.
- [64] Easyaccess to the family of thiazole. *Chemical Communications*, (2006), 2262.
- Ram, V. J., Sethi, A., Nath, M., & Pratap, R. *The Chemistry of Heterocycles: Nomenclature and Chemistry of*
- [65] *Three to Five Membered Heterocycles*. Elsevier, 2019.
- [66] D. Stephanie, Thèse de doctorat, Université Claude Bernard Lyon1, (2007).
- [67] P.G. Sammes, *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Pergamon. Press Oxford, 2, 255, (1990). [19] S. Rover, M. Cesura, P. Huguenin, *J. Med. Chem.*, 40, 4378, (1997).
- [68] Bozdog-Dundar O, Coban T, Ceylan-Unlusoy M, Ertan R. Radical scavenging capacities of some thiazolylthiazolidine-2,4-dione derivatives. *Med Chem Res* 2009; 18, 1–7. [38] Gouda MA, Berghot MA, Baz EA, Hamama WS. Synthesis, antitumor and antioxidant evaluation of some new thiazole and thiophene derivatives.
- [69] Khalil AM, Berghot MA, Gouda MA. Synthesis and antibacterial activity of some new thiazole and thiophene derivatives. *Eur J Med Chem* 2009; 44, 4434-4440..
- [70] Hargrave, K. D., Hess, F. K., & Oliver, J. T. N-(4-Substituted-thiazolyl) oxamic acid derivatives, new series of potent, orally active anti-allergy agents. *Journal of medicinal chemistry*, 1983, 26(8), 1158-1163.
- [71] Sohda, T., Mizuno, K., Momose, Y., Ikeda, H., Fujita, T., & Meguro, K. Studies on antidiabetic agents. 11. Novel thiazolidine dione derivatives as potent hypoglycemic and hypolipidemic agents. *Journal of medicinal chemistry*, 1992, 35(14), 2617-2626.
- [72] Franklin PX, Pillai AD, Rathod PD, Yerande S, Nivsarkar M, Padh H, Vasu KK, Sudarsanam V. 2-Amino-5-thiazolyl motif: A novel scaffold for designing anti-inflammatory agents of diverse structures. *Eur J Med Chem* 2008; 43: 129-134.
- [73] Baldwin, J. J., Engelhardt, E. L., Hirschmann, R., Ponticello, G. S., Atkinson, J. G., Wasson, B. K., ... & Scriabine, A. Heterocyclic analogs of the antihypertensive. beta- adrenergic blocking

agent (S)-2-[3-(tert-butylamino)-2-hydroxypropoxy]-3-cyanopyridine. Journal of medicinalchemistry, 1980, 23(1), 65-70.

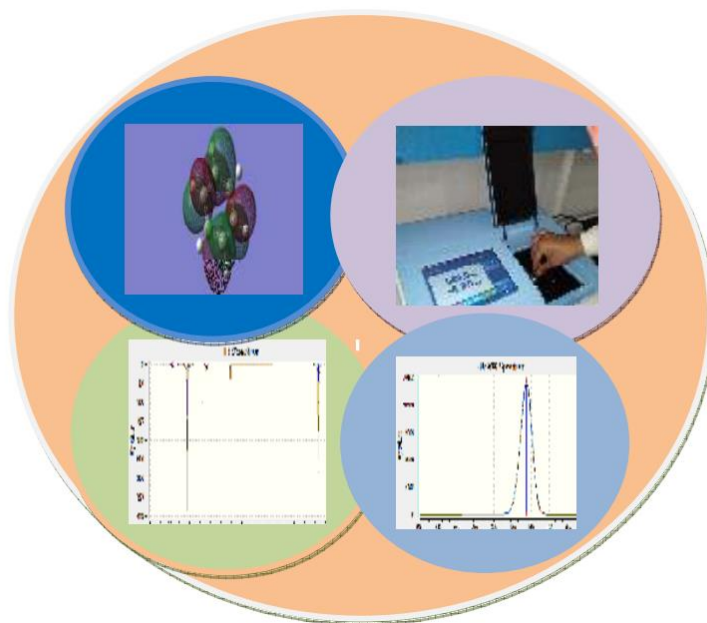
[74] Agarwal A, Lata S, Saxena KK, Srivastava VK, Kumar A. Synthesis and anticonvulsant activity of some potential thiazolidinonyl 2-oxo/thiobarbituric acids. Eur J Med Chem 2006; 41: 1223–1229.

[75] Andreani A, Rambaldi M, Mascellani G, Rugarli P. Synthesis and diuretic activity of imidazo [2,1-b]thiazoleacetohydrazones. Eur J Med Chem. 1987; 22, 19-22.

[76] Turan-Zitouni G, Ozdemir A, Kaplancikli ZA. Synthesis and antiviral activity of some (3,4-diaryl-3H-thiazole-2-ylidene) pyrimidin-2-yl amine derivatives. Phosphorus Sulphur Silicon 2011 ;186 : 233–239.

[77] Stanton HLK, R Gambari, Chung HC, Johny COT, Filly C, Albert SCC. Synthesis and anti-cancer activity of benzothiazole containing phthalimide on human carcinoma cell lines. Bioorg Med Chem, 2008; 16: 3626- 3631.

PARTIE II



CHAPITRE IV:

Résultats et discussion

La seule façon de faire du bon travail est ce que vous faites. Si vous n'avez pas encore trouvé, continuez à chercher.

Introduction :

La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire, elles peuvent être extrêmement complexes et demandent des centaines d'heures de calcul sur un ordinateur même sur un superordinateur.

Les méthodes de la modélisation moléculaire comprennent : les méthodes quantiques, la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire. La mécanique quantique est le prolongement de la théorie des quanta, issue des travaux de Planck, de leur interprétation par Einstein et de leur application à la théorie atomique par Bohr et Sommerfeld. Elle explique la quantification de certaines grandeurs (énergie, moment cinétique).

L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique.⁷⁸

IV. 1. Modélisation avec Gaussian :

Dans une première partie, avec GaussView 6.0, 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.

⁷⁸ J. Debord, Introduction A La Modélisation Moléculaire, 37-41 ; 2004.

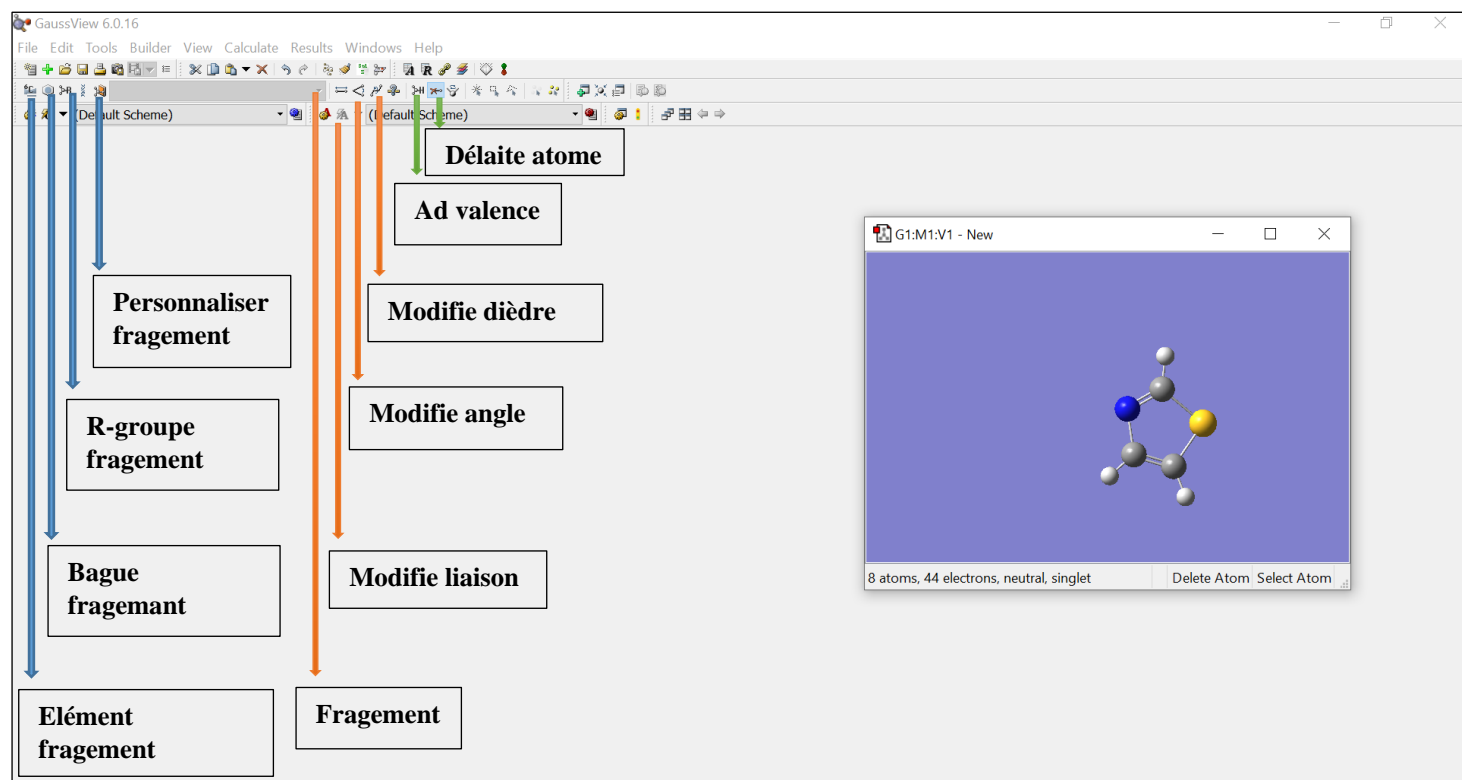


Figure 22 : Interface graphique du logiciel GaussView 6.0.

GaussView 6.0 comprend un excellent constructeur de molécules, permettant une construction rapide, même pour des grosses molécules :

- Construction de molécules par atomes, cycle, groupe et acide aminé.
- Importation de molécules d'autres sources, en les ouvrant tout simplement.
- On peut également ajouter automatiquement des atomes aux structures, avec une excellente fiabilité.
- Rotation en 3 dimensions même pour de très grosses molécules. de cette étude.

La géométrie des structures de thiazole et isothiazole a été optimisée en utilisant les méthodes DFT au niveau des fonctions B3LYP, avec les bases 6-31G.

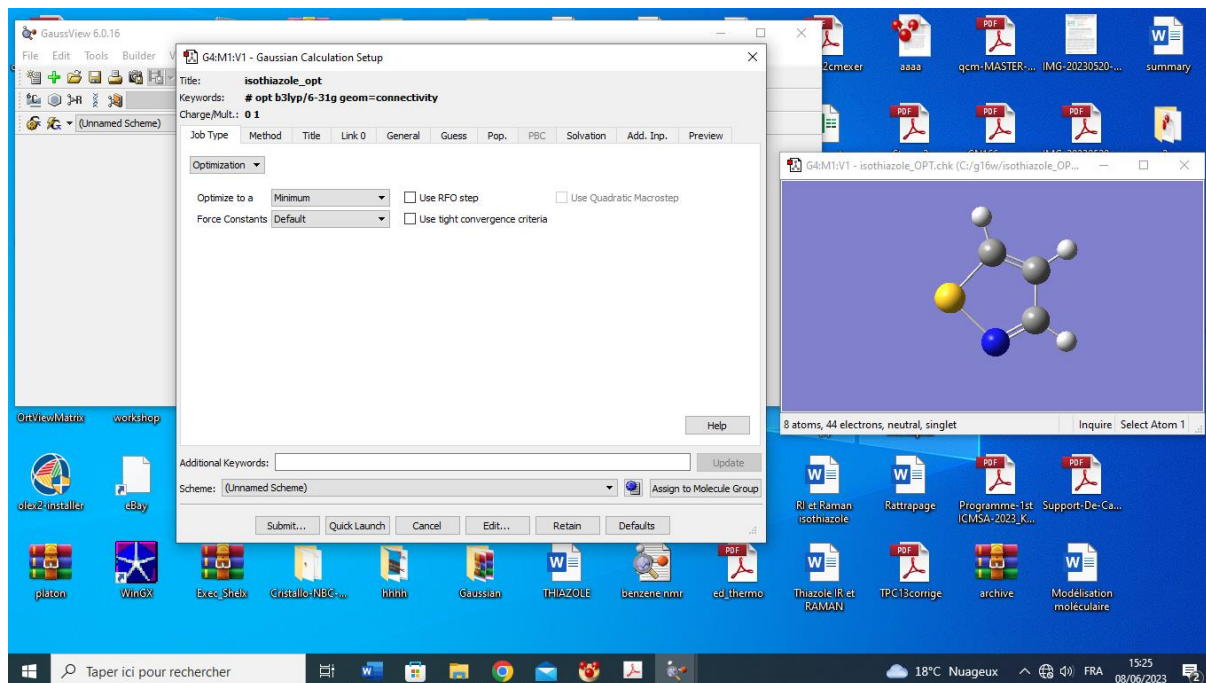


Figure 23: La méthode calcul de la molécule ISOTHIAZOLE détermine avec DFT, B3LYP.

On a déterminé avec le logiciel GAUSSIAN 09 : l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO), l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus basse inoccupée (LUMO), le gap (ΔE), le potentiel électrostatique moléculaire (MEP), les spectres : UV, IR, RAMAN et RMN.

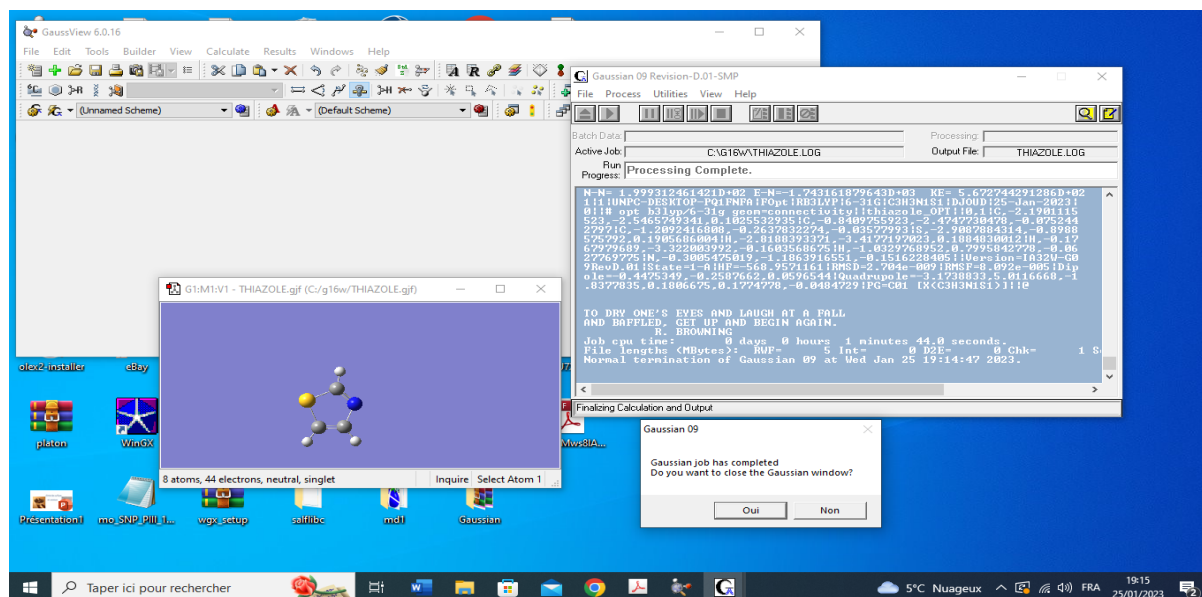


Figure 24: Fin de calcul « PROCESSING COMPLETE » par Gaussian09.

À la fin du calcul un fichier « out-pout » qui contient les informations du calcul est obtenu. Ces informations sont directement accessibles à la lecture et peuvent être recueillies en format texte.

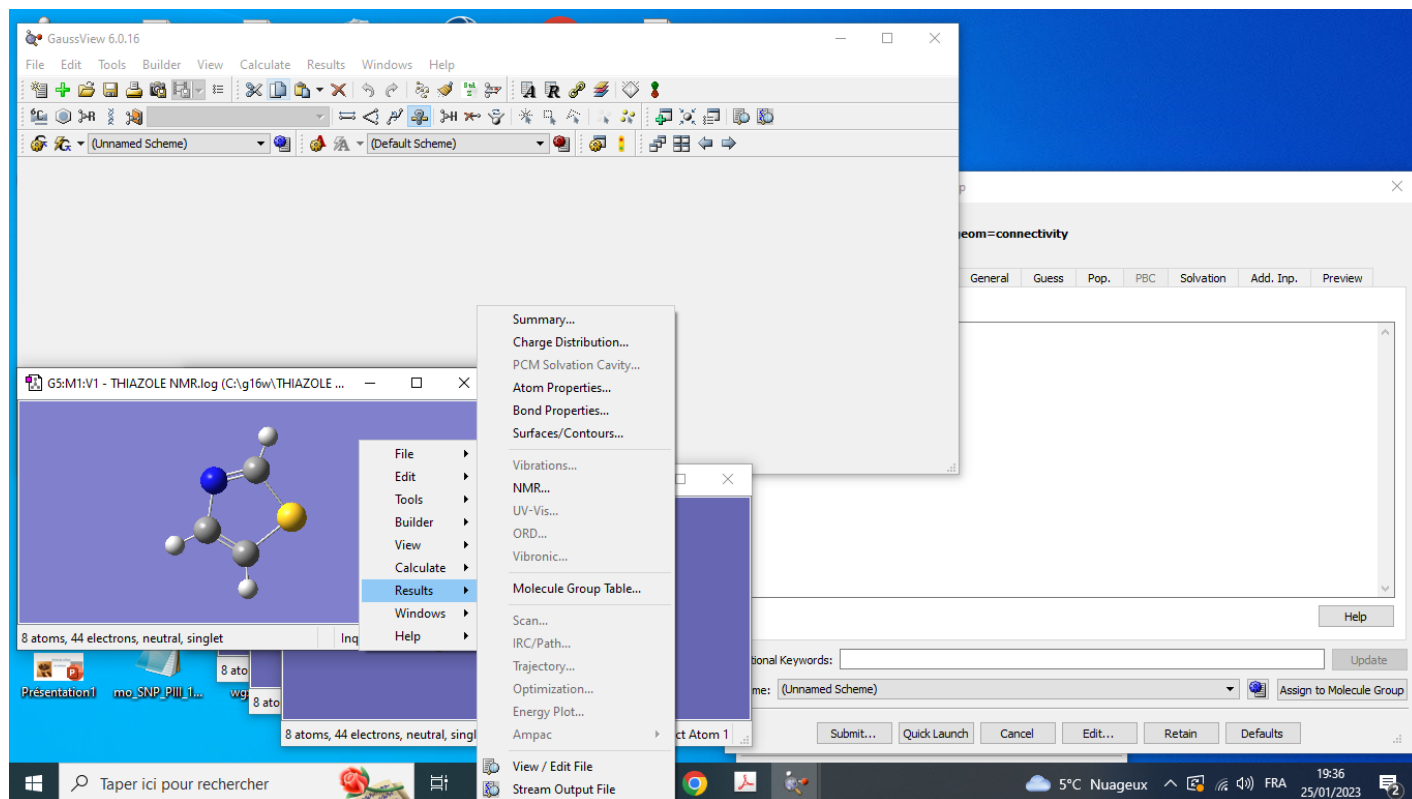


Figure25: Résultats.

IV.2. Étude géométrique :

Un isothiazole, ou 1,2-thiazole, est un type de composé organique contenant un cycle aromatique à cinq chaînons composé de trois atomes de carbone, un atome d'azote et un atome de soufre. L'isothiazole fait partie d'une classe de composés appelés azoles. Contrairement au thiazole isomère, les deux hétéroatomes sont dans des positions adjacentes. La structure cyclique de l'isothiazole est incorporée dans des composés plus grands ayant une activité biologique tels que les médicaments pharmaceutiques ziprasidone et perospirone⁷⁹.

⁷⁹ International Union of Pure and Applied Chemistry (2014). Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013. The Royal Society of Chemistry. p. 140.

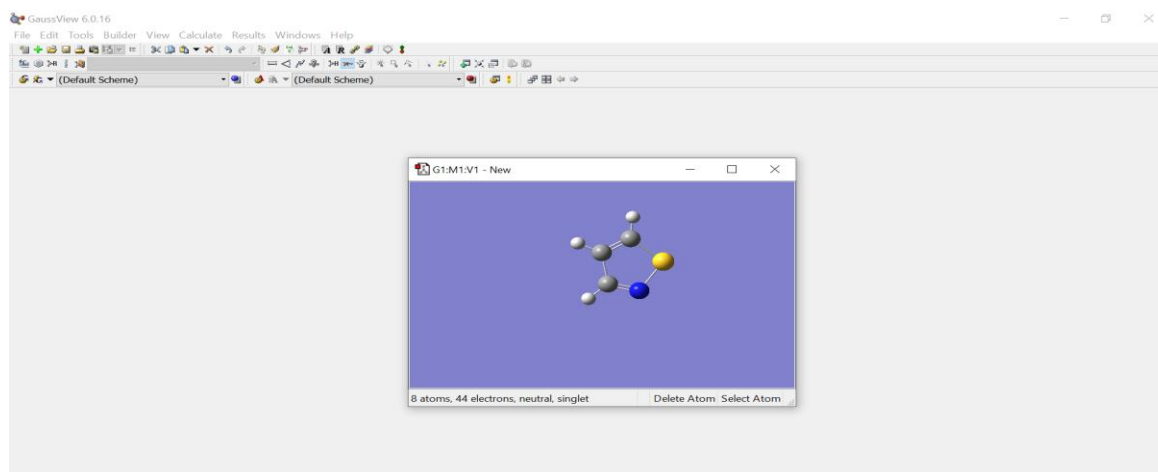


Figure 26 : La structure optimisée de la molécule ISOTHIAZOLE (C_3H_3NS).

Toutes les structures ont été optimisées par la méthode DFT / B3LYP avec la base de polarisation 6-31G.

Après l'optimisation des différentes molécules, les différentes distances interatomiques, les angles ont été mesurés dans leurs états fondamentaux ainsi que leurs énergies minimales.

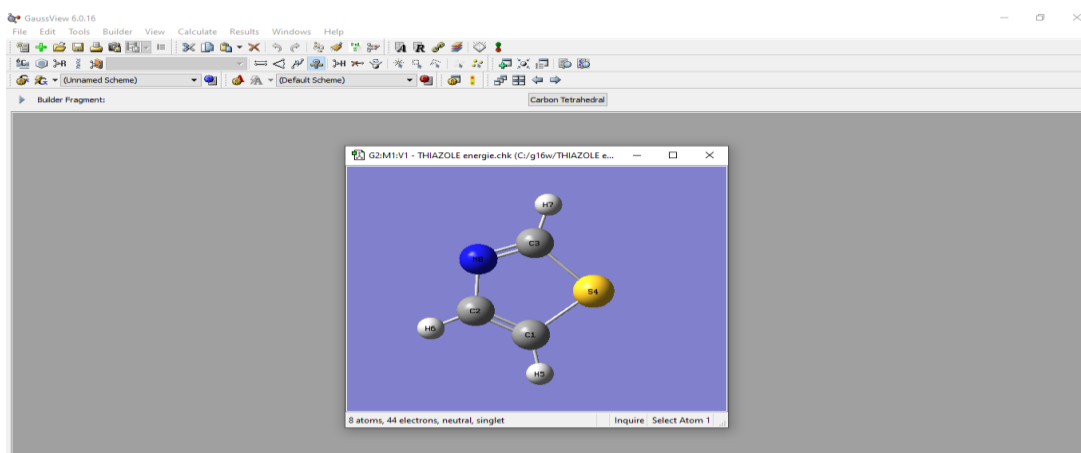


Figure 27 : La structure optimisée de la molécule THIAZOLE (C_3H_3NS).

Les distances interatomiques (en Å), et les angles (en°) des structures optimisées sont présentées dans les tableaux 2et 3 respectivement calculés par Gaussian09.

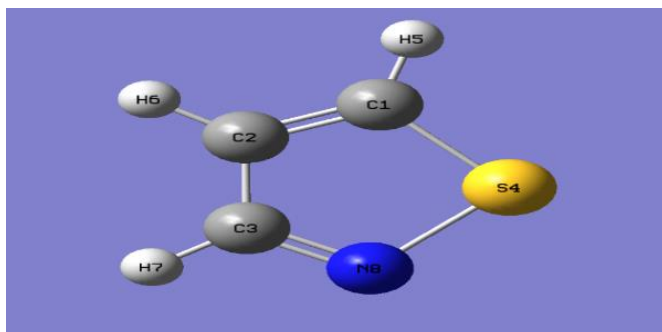


Figure28: Modélisation d'ISOTHIAZOLE.

Tableau 2 Les distances interatomiques (en Å°), et les angles (en°) d'ISOTHIAZOLE.

Liaisons	Longueur en (Å°)	Angles	Valeur en (°)
C ₁ =C ₂	1,364	C ₂ C ₁ S ₄	39,899
C ₂ -C ₃	1,437	C ₁ C ₂ C ₃	111,618
C ₃ =N	1,322	C ₂ C ₃ N ₈	119,223
N-S	1,830	C ₃ N ₈ S ₄	107,086
S-C ₁	1,791	N ₈ S ₄ C ₁	91,229
C ₁ -H ₅	1,079	H ₅ C ₁ C ₂	28,897
C ₂ -H ₆	1,082	H ₆ C ₂ C ₃	32,349
C ₃ -H ₇	1,084	H ₇ C ₃ N ₈	35,144

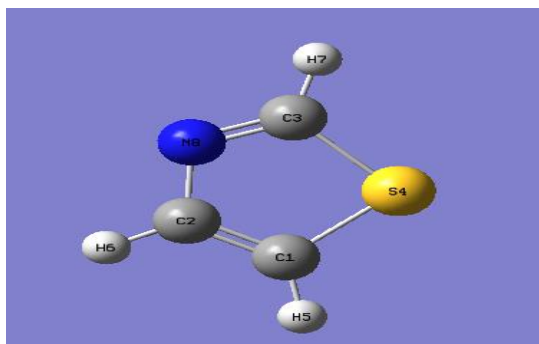


Figure 29 : Modélisation de THIAZOLE.

Tableau 3: Les distances interatomiques (en Å), et les angles (en °) de THIAZOLE.

Liaisons	Longueur en (Å)	Angles	Valeur en (°)
C ₁ = C ₂	1.357	H ₅ C ₁ C ₂	23,914
S - C ₁	1.757	C ₁ C ₂ N ₈	35.114
S - C ₃	1.768	C ₂ N ₈ C ₃	31,481
N ₈ - C ₂	1,493	N ₈ C ₃ S ₄	39, 714
N ₈ = C ₃	1,308	C ₁ S ₄ C ₃	44,172
C ₁ - H ₅	1.070	S ₄ C ₁ C ₂	29,971
C ₂ - H ₆	1.070	C ₁ C ₂ H ₆	24,685
C ₃ - H ₇	1.070	H ₇ C ₃ N ₈	31,084

IV.3. Propriétés énergétiques :

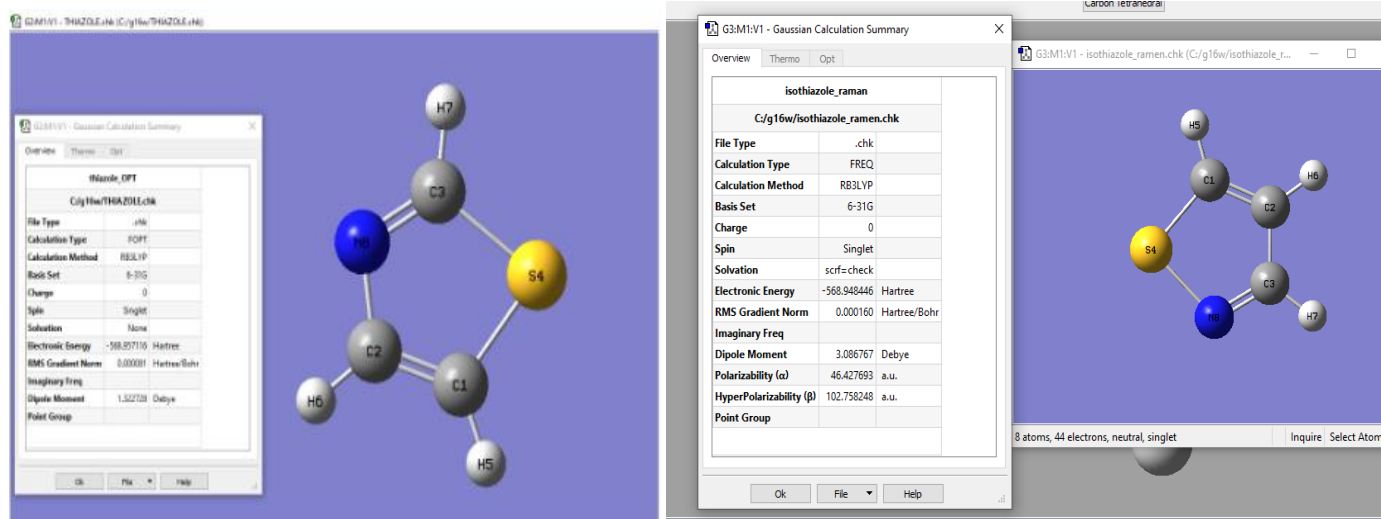


Figure 30: Energie de formation des différentes molécules.

L'énergie de formation d'isothiazole $E = -568.948$ u.a, et l'énergie de formation de thiazole $E = -568.957$ u.a, Nous remarquons que l'énergie de formation d'isothiazole est très proche d'énergie de formation de thiazole mais $E_{\text{Isothiazole}} = -568.948$ u.a $>$ $E_{\text{Thiazole}} = -568.957$ u.a. Donc le thiazole est la molécule la plus stable.

IV.3.1. Diagramme énergétique :

Les valeurs du GAP (exprimé en u.a) nous ont permis de construire les diagrammes énergétiques pour chaque molécule afin de pouvoir comparer les différentes énergies. Et l'écart HOMO/LUMO qui est nécessaire pour garantir la stabilité thermodynamique de la molécule.

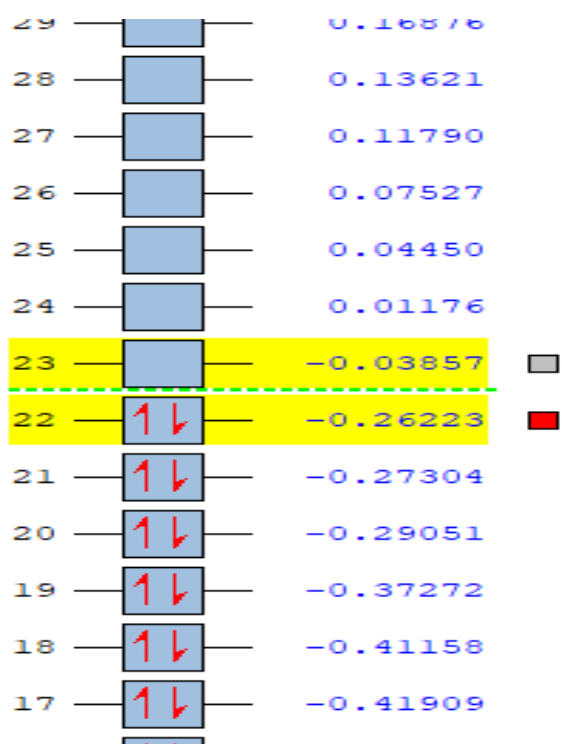


Diagramme énergétique thiazole

IV.3.2. Détermination et calcul du GAP :

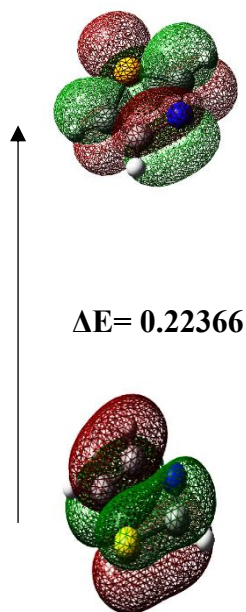


Figure 31 : Orbitales frontières HOMO, LUMO de Thiazole

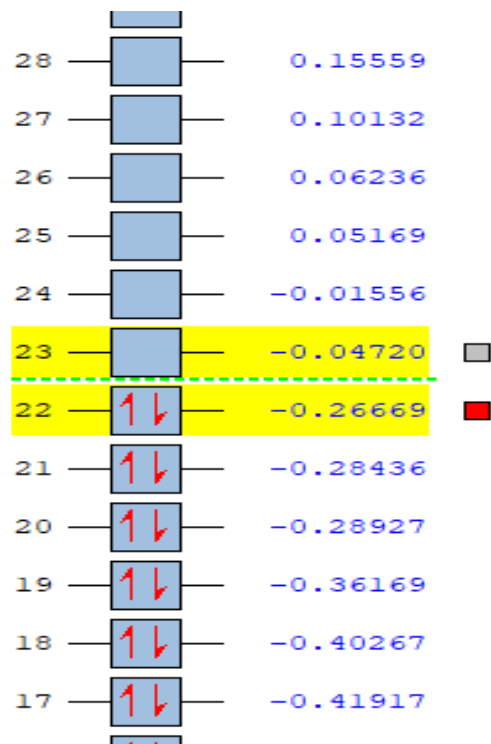
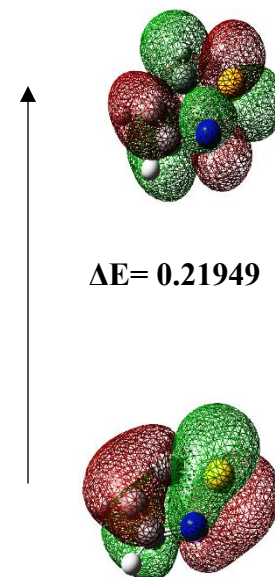


Diagramme énergétique d'isothiazole



Orbitales frontières HOMO, LUMO d'isothiazole

La capacité des interactions de transfert de charge au sein de la molécule peut être expliquée par l'écart énergétique HOMO-LUMO. Les phases positives et négatives sont représentées par les couleurs verte et rouge, respectivement. Les valeurs d'énergie correspondent à HOMO et LUMO et leur écart d'énergie montre l'activité chimique et la stabilité cinétique de la molécule.

Nous représentons dans le tableau ci-dessous les différentes énergies entre l'orbitale la plus haute occupée et la plus basse vacante de chaque molécule :

Tableau 4 : Energie relative aux orbitales frontières HOMO/LUMO et GAP énergétique

Molécule	E_{HOMO} (u.a)	E_{LUMO} (u.a)	GAP HOMO/LUMO (u.a)
Thiazole	-0.26223	-0.03857	0.22366
Isothiazole	-0.26669	-0.04720	0.21949

Nous remarquons qu'un écart énergétique séparant les orbitales occupées des orbitales vacantes, bien que les structures électroniques soient presque identiques.

- Nous pouvons néanmoins noter que l'écart HOMO- LUMO calculé pour le composé isothiazole est moins important par rapport au composé thiazole. Principalement à cause d'une plus haute énergie de l'orbitale occupé (HOMO) et d'une plus haute énergie (LUMO) dans ce dernier.
- Le gap HOMO-LUMO est plus grand pour le thiazole, on en déduit que le thiazole est le candidat le plus actif, ce qui explique sa stabilité.

IV.3.3. Potentiel électrostatique moléculaire (MEP) :

Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) étant lié à la densité électronique est un descripteur utile pour déterminer les sites des réactions électrophiles et nucléophiles. Pour cela, nous l'avons utilisé. La **Figure 32** montre les zones de densité électronique cartographiée avec le MEP sur la géométrie optimisée de thiazole et isothiazole. Les régions de couleur jaune et rouge présentent les régions chargées négativement tandis que la région de couleur bleue indique la

région positive à la réactivité nucléophile. La dernière figure montre clairement que les régions les plus riches en électrons sont principalement localisées autour d'hétéroatome (azote).

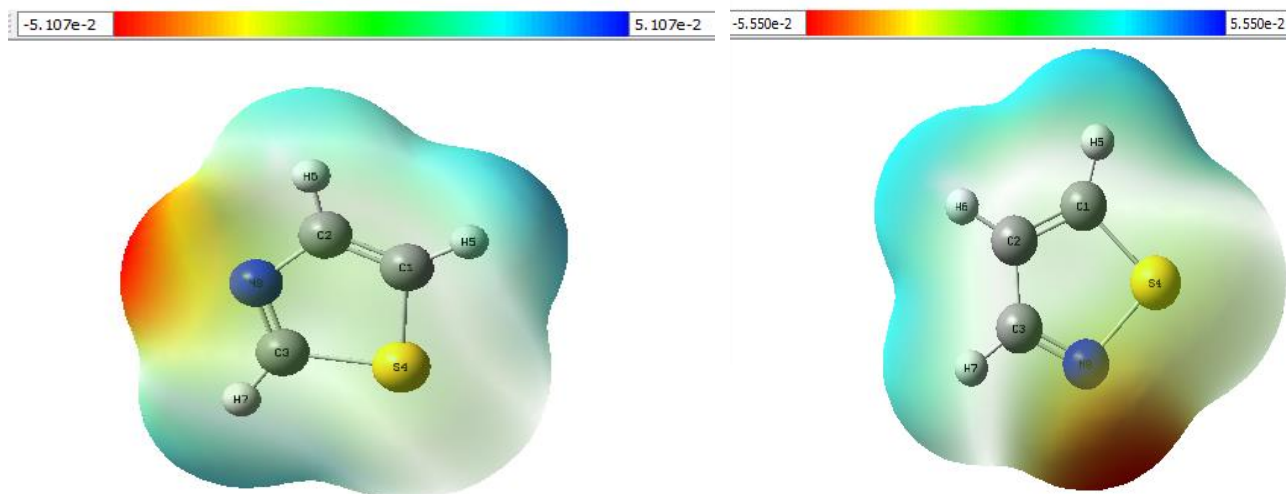


Figure 32 : Carte de potentiel électrostatique moléculaire de thiazole et isothiazole.

IV.4. Analyses des spectres :

IV.4. 1. Analyse de spectre UV-Visible de la molécule isothiazole :

Le spectroscopie UV-Visible permet d'accéder qualitativement à des renseignements quant à la nature des liaisons présentes au sein de l'échantillon mais également de déterminer quantitativement la concentration d'espèces absorbant dans ce domaine spectral. Non destructive et rapide, cette spectroscopie est largement répandue en travaux pratiques de chimie ainsi qu'en analyse chimique ou biochimique⁸⁰.

Selon *la figure 33* obtenu avec la méthode DFT on peut dire que le spectre UV-Vis de la molécule d'isothiazole expliquer une excitation énergétique, il est contenu et constitué de large bande note $\lambda_{\max}=220,818$ nm après la projection sur l'axe de longueur d'onde.

⁸⁰ <https://culturesciences.chimie.ens.fr>

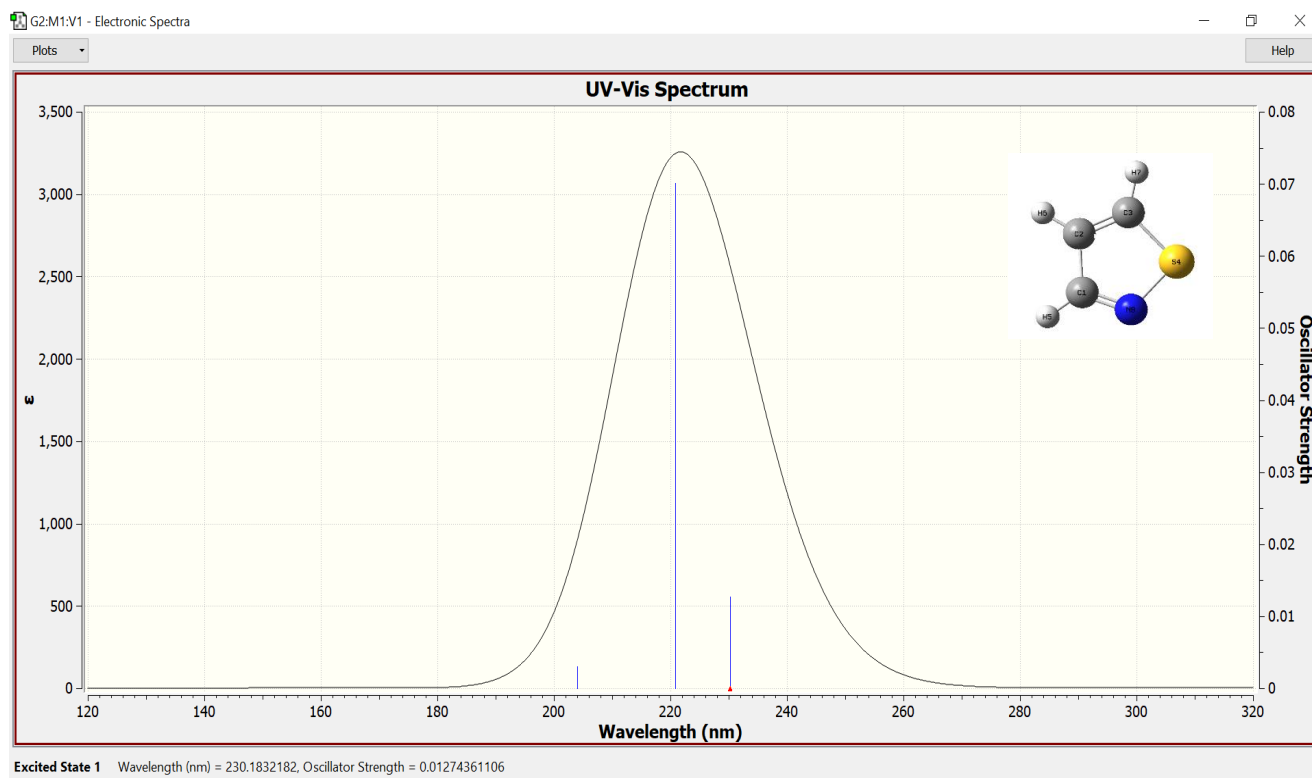


Figure 33 : Spectre UV-Visible de la molécule isothiazole.

IV.4. 2. Analyse de spectre UV-Visible de la molécule thiazole :

La spectroscopie UV-visible permet par des transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ de quantifier l'énergie de résonance pour ce type de molécules.

Dans les molécules, les transactions électroniques se produisent dans les régions de la lumière ultraviolette et visible. La spectroscopie d'absorption ultraviolette est une méthode très couramment utilisée dans la recherche scientifique. Elle détermine l'unité de longueur d'onde nm en fonction des propriétés des molécules absorbant le rayonnement lumineux⁸¹.

⁸¹ <https://moodle.univ-ncoveriewlifes>.

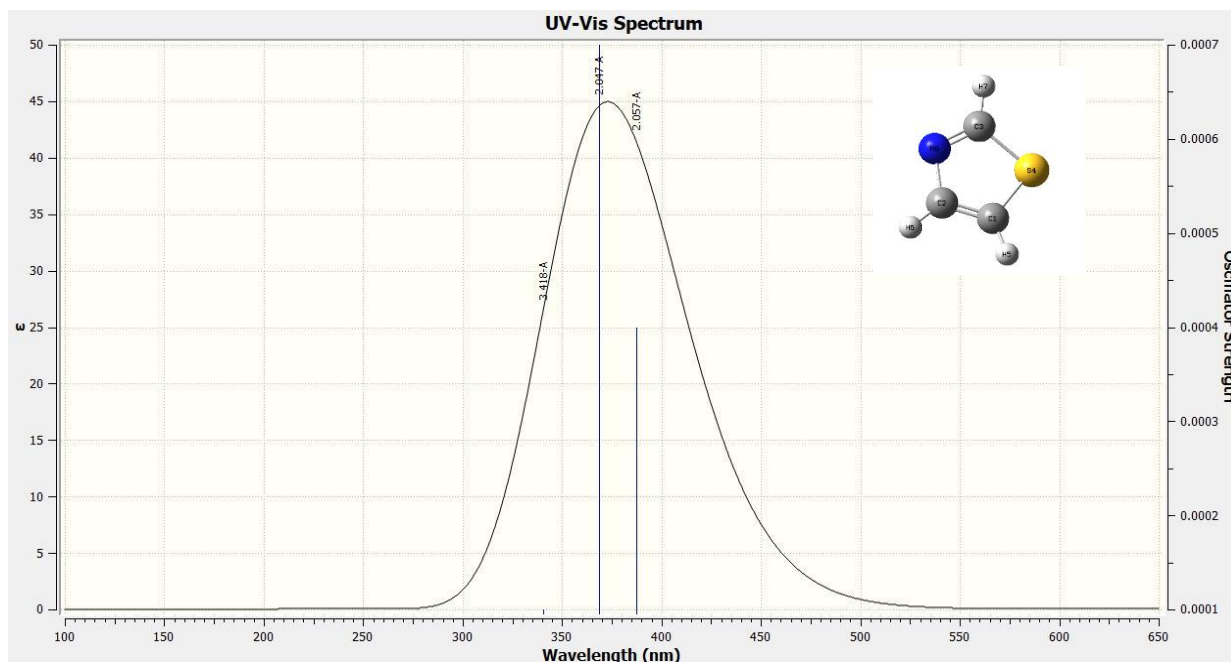


Figure 34 : Spectre UV-Visible de la molécule thiazole.

D'après *la figure 34*, en utilisant la méthode DET fonctionnelle B3LYP, on peut conclure que le spectre UV-Vis de la molécule de thiazole présente une excitation énergétique claire. Ce spectre est caractérisé par une bande large située autour de $\lambda = 370$ nm, lorsqu'il est projeté sur l'axe des longueurs d'onde.

Discussion :

D'après les résultats des spectres ultraviolet-visible des molécules de thiazole et d'isothiazole, on peut voir que la valeur de longueur d'onde maximale de l'isothiazole est $\lambda_{\max} = 220,818$ nm et celle du thiazole est de 370 nm. Cette différence entre les valeurs peut s'expliquer par la nature des groupements auxochromes attachés par la double liaison C=C.

IV.4. 3. Analyse de spectre IR de la molécule isothiazole :

Dans cette section, nous avons analysé le spectre infrarouge du thiazole. Après avoir effectué une optimisation du système moléculaire. Nous avons utilisé le logiciel Gaussian 9 pour générer le spectre IR correspondant. Ensuite, nous avons identifié et attribué les pics présents sur ce spectre IR.

Le spectre IR d'isothiazole représenté dans *la figure 35* est caractérisé par une forte bande à $561,9706 \text{ cm}^{-1}$ de vibration d'élongation de C-H, $1454,6026 \text{ cm}^{-1}$, une bande moyenne de vibration d'élongation de C=C, $1285,1711 \text{ cm}^{-1}$, une bande faible de vibration d'élongation de S-N et une bande à $765,0093 \text{ cm}^{-1}$ forte de vibration d'élongation C-S, et à $1574,0615 \text{ cm}^{-1}$, une bande moyenne de vibration d'élongation C=N.

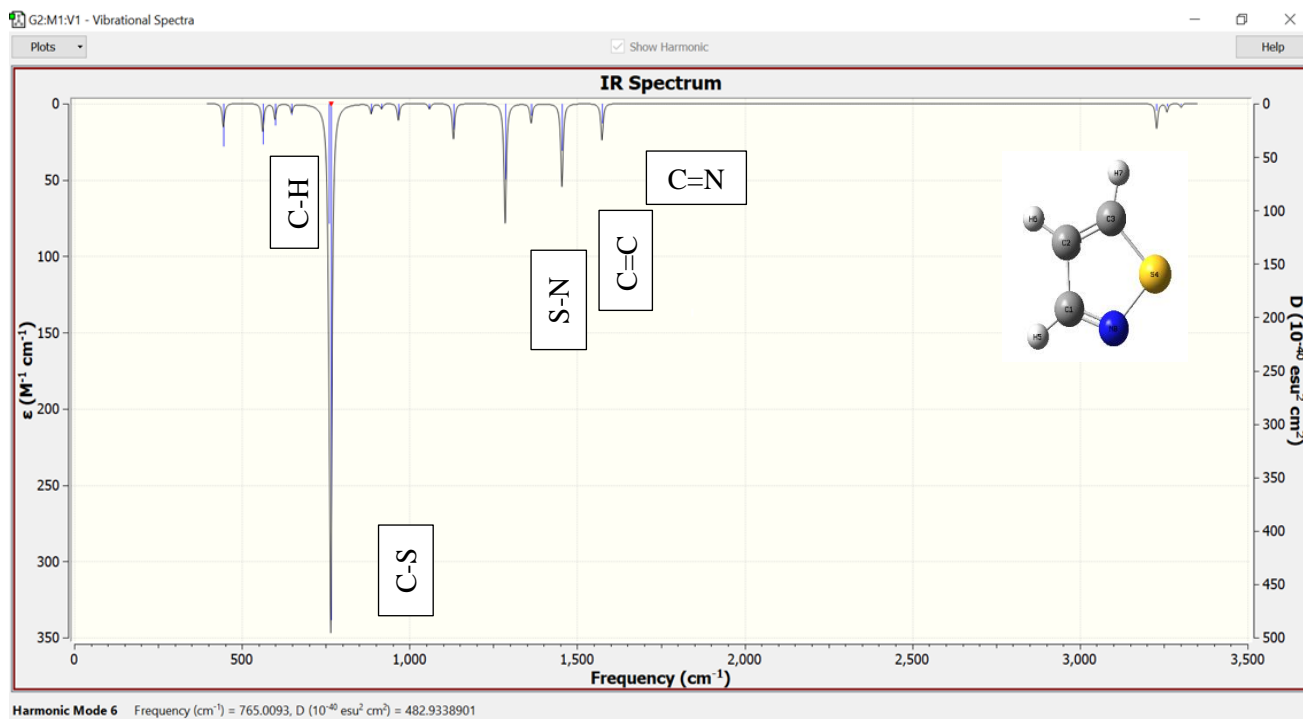


Figure 35 : Le spectre IR d'isothiazole.

Tableau 5: les valeurs des fréquences en cm^{-1} du spectre IR d'isothiazole

Liaison	Les nombres d'ondes cm^{-1}	Vibration	Intensité
C-H	561,9706	Elongation	Forte
C=C	1454,6026	Elongation	Moyenne
C-S	756,0093	Elongation	Forte
C=N	1574,0615	Elongation	Moyenne
S-N	1285,1711	Elongation	Faible
C-C	1481.092	Elongation	Faible

IV.4. 4. Analyse de spectre IR de la molécule thiazole :

La spectroscopie IR est une méthode extrêmement efficace pour déterminer la présence ou l'absence d'une grande variété de groupes fonctionnels dans une molécule. Donc est une méthode d'analyse qualitative et quantitative de nombreuses espèces moléculaires. Une façon de commencer à analyser un spectre IR consiste à commencer aux hautes fréquences et dans le spectre (typiquement 400) et à rechercher la présence et l'absence d'absorption caractéristique au fur et à mesure que vous vous déplacez vers les plus basses fréquences⁸².

⁸² Infrared interprétation, www2 ups ed IR-IR Interprétation.

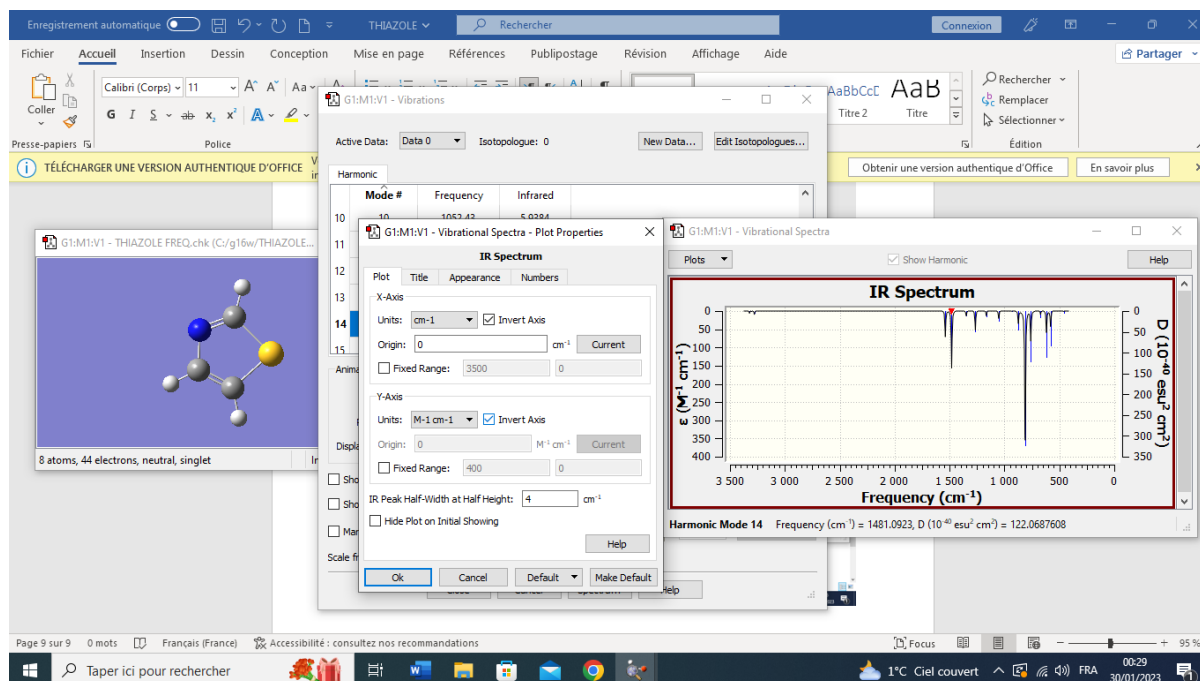


Figure 36 : Le spectre IR de thiazole.

Dans cette partie, on essaye d'analyser les bandes vibrationnelles de notre spectre infrarouge. L'analyse consiste à faire des attributions des bandes vibrationnelles obtenues ce qui nous permet une bonne caractérisation des matériaux.

Le spectre IR de thiazole représenté dans *la figure 36* est caractérisé par une bande forte à 4000 cm^{-1} de vibration d'élongation C-H, une bande à 1500 cm^{-1} moyenne de vibration d'élongation de C=C, et à 800 cm^{-1} une forte bande indique de vibration d'élongation de C-S, en fin une bande à 1550 cm^{-1} moyenne de vibration d'élongation de C-N.

Tableau 6: les valeurs des fréquences en cm^{-1} du spectre IR de thiazole.

Liaison	Fréquence en cm^{-1}	Vibration	Intensité
C-H	4000	Elongation	Forte
C=C	1500	Elongation	Moyenne
C=N	1550	Elongation	Moyenne
C-S	800	Elongation	Forte

Discussion :

Selon les valeurs indiquées dans les tableaux, la différence entre les spectres infrarouges s'exprime dans l'intensité d'absorption des bandes caractéristiques, et cette observation peut être attribuée à la position des hétéroatomes N et S, ainsi qu'aux positions des atomes d'hydrogène de la molécule de thiazole pouvant contribuer à la création d'un encombrement stérique légère par rapport à l'isothiazole.

IV.4.5. Analyse de spectre Raman de la molécule isothiazole :

Dans le cadre de nos recherches portant sur la structure et la réactivité des composés hétérocycliques, nous avons procédé à l'analyse du spectre Raman de l'isothiazole.

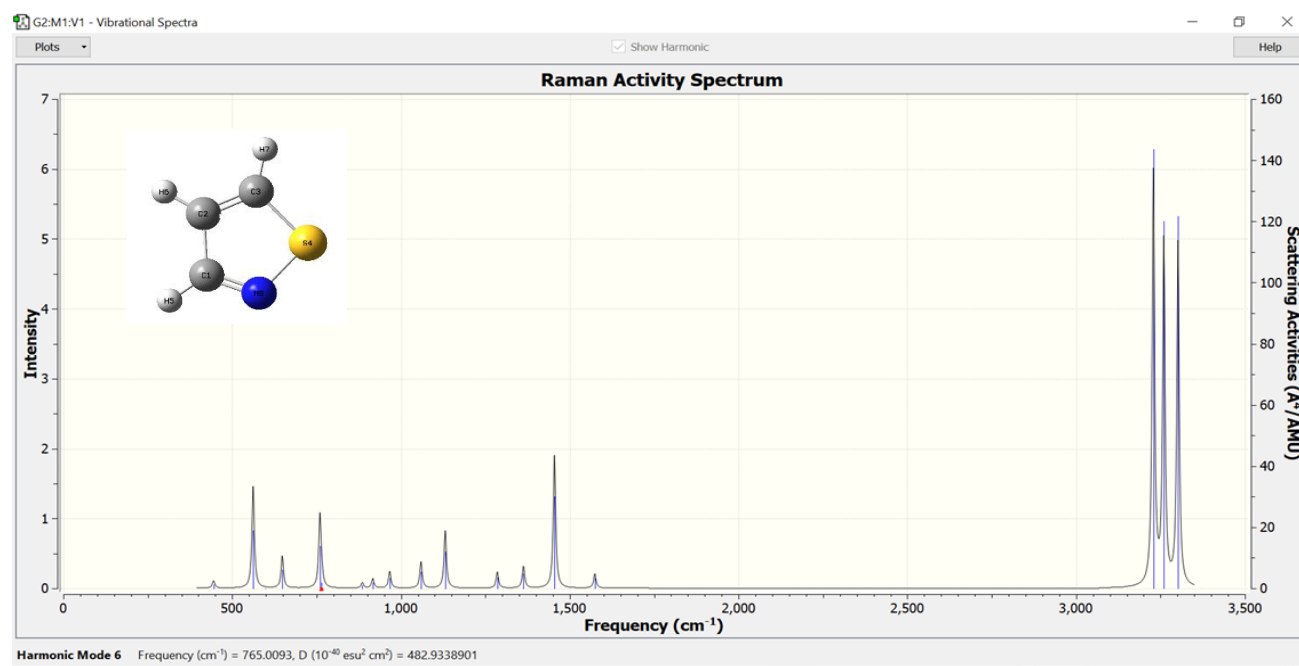


Figure 37: Le spectre Raman d'isothiazole.

Tableau 7: Résultats de Raman et infrarouge d'isothiazole.

Liaisons	IR			Raman		
	Les nombres d'ondes (cm^{-1})	Vibration	Intensité	Les nombres d'ondes (cm^{-1})	Vibration	Intensité
S-N	1285,1711	Elongation	Faible	1285,1711	Elongation	Faible
C-S	756,0093	Elongation	Forte	-	-	-
C=N	1574,0615	Elongation	Moyenne	1574,0615	Elongation	Faible
C=C	1454,6026	Elongation	Moyenne	1454,6026	Elongation	Moyenne
C-H	561,9706	Elongation	Forte	561,9706	Elongation	Forte

- La liaison S-N présente les bandes observables dans les deux spectres Raman et infrarouge entre 1100 cm^{-1} et 1300 cm^{-1} .
- La bande à $756,0093\text{ cm}^{-1}$ en infrarouge correspond à une Liaison d'élongation de C-S.
- La double liaison C=N située à $1574,0615\text{ cm}^{-1}$ apparait dans les deux spectres.
- La bande qui associé au nombre d'onde de $1574,0615\text{ cm}^{-1}$ dans IR et au nombre d'onde de $1574,0615\text{ cm}^{-1}$ dans RAMAN correspondant à la liaison C=C.
- Les raies situées à $561,9706\text{ cm}^{-1}$, à $648,3073\text{ cm}^{-1}$ et à $759,7283\text{ cm}^{-1}$, dans le spectre RAMAN, correspondent à la vibration des liaisons C-H de type $Csp^2 - H$ et pas de type $Csp^3 - H$ car leurs fréquences de vibration sont supérieures à $1130,9567\text{ cm}^{-1}$. Ces bandes ne sont pas détectées dans le spectre infrarouge mais elles montrent dans le spectre Raman, ceci implique que les liaisons correspondantes à ces raies ne sont pas actives en infrarouge par contre elles sont actives en Raman.

IV.4.6. Analyse de spectre Raman de la molécule thiazole :

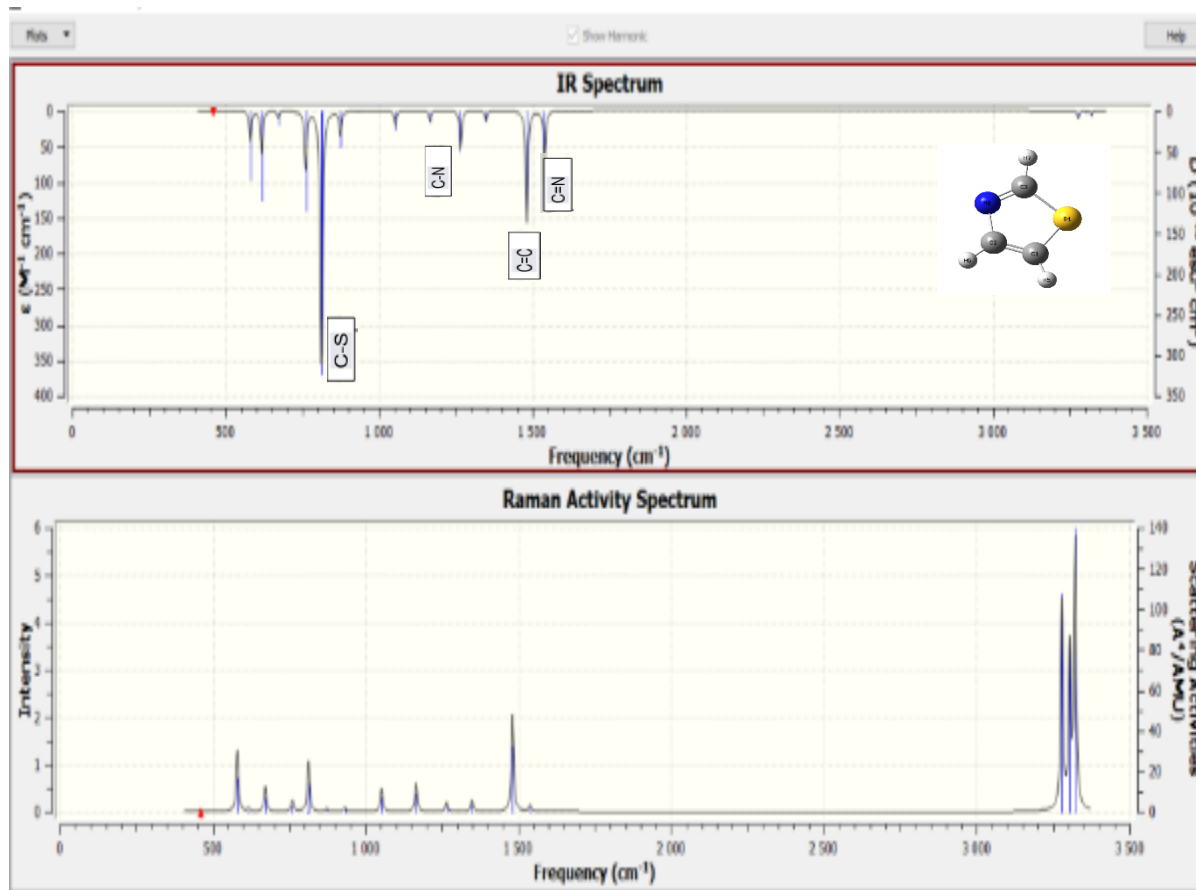


Figure 38: Le spectre Raman de thiazole.

Tableau 8: Résultats de Raman et infrarouge de thiazole.

Liaisons	IR			Raman		
	Les nombres d'ondes (cm^{-1})	Vibration	Intensité	Les nombres d'ondes (cm^{-1})	Vibration	Intensité
C=N	1538.848	Elongation	Moyenne	1538.848	Elongation	Faible
C-S	671.618	Elongation	Faible	617.368	Elongation	Moyenne
C-N	1265.106	Déformation	Moyenne	1130.74	Elongation	Faible
C=C	1481.092	Elongation	Moyenne	1454.734	Elongation	Moyenne
C-H	-	-	-	3260.952	Elongation	Forte

- La double liaison C=N située à 1538.848 cm^{-1} apparaît dans les deux spectres.
- La bande à 671.618 cm^{-1} en infrarouge, et à 617.368 cm^{-1} en RAMAN correspond à une Liaison d'élongation de C-S.
- La liaison C-N présente les bandes observables dans les deux spectres Raman et infrarouge entre 1100 cm^{-1} et 1270 cm^{-1} .
- La bande qui associé au nombre d'onde de 1481.092 cm^{-1} dans IR et au nombre d'onde de 1454.734 cm^{-1} dans RAMAN correspondant à la liaison C=C.
- Les raies situées à 3278.290 cm^{-1} , à 33304.181 cm^{-1} et à 3322.014 cm^{-1} , dans le spectre RAMAN, correspondent à la vibration des liaisons C-H de type $Csp2 - H$ et pas de type $Csp3 - H$ car leurs fréquences de vibration sont supérieures à 3000 cm^{-1} . Ces bandes ne sont pas détectées dans le spectre infrarouge mais elles montrent dans le spectre Raman, ceci implique que les liaisons correspondantes à ces raies ne sont pas actives en infrarouge par contre elles sont actives en Raman.

Discussion :

L'existence de liaison S-N qui correspondant à la fréquence de vibration $1285,171 \text{ cm}^{-1}$ dans l'infrarouge et 1130.749 cm^{-1} dans Raman permet de donner une information sur la molécule : distingue l'isothiazole.

On voit aussi, il y a des bandes très intenses dans le Raman, par contre ils ont une faible intensité dans l'infrarouge et le contraire, ceci revient à la puissance du laser en Raman et au moment dipolaire, Lorsque le moment dipolaire est fort l'absorption des bandes est intense, et aussi due à la population des molécules dans le cas de l'infrarouge.

IV.4. 7. Les spectres RMN de C et H de la molécule isothiazole :

IV.4. 7. 1. Analyse de spectre RMN C de la molécule isothiazole :

RMN de carbone est l'application de la spectroscopie RMN du carbone. Il est analogue à RMN du proton (RMN H) et permet l'identification des atomes de carbones dans une molécule organique comme RMN du proton identifie des atomes d'hydrogènes. Ainsi, RMN du C est un outil important dans la détermination de la structure chimique en chimie organique⁸³.

L'observation des signaux de déplacement chimiques sur le spectre RMN C indique la présence de tous les atomes de de carbone de la molécule isothiazole (**Figure 39**), le déblindage 3-C ($\delta = 32,704 \text{ ppm}$) montre que la molécule contient la fonction C=N, 1-C ($\delta = 46,970 \text{ ppm}$) montre que la molécule contient la fonction S, et le carbone 2-C ($\delta = 65,371 \text{ ppm}$) montre que la molécule de carbone contient un proton . Tous les déplacements chimiques des atomes de carbone sont regroupés dans le tableau 8 à l'aide de logiciel Gaussian09.

⁸³ https://fr.wikipedia.org/wiki/Spectroscopie_RMN

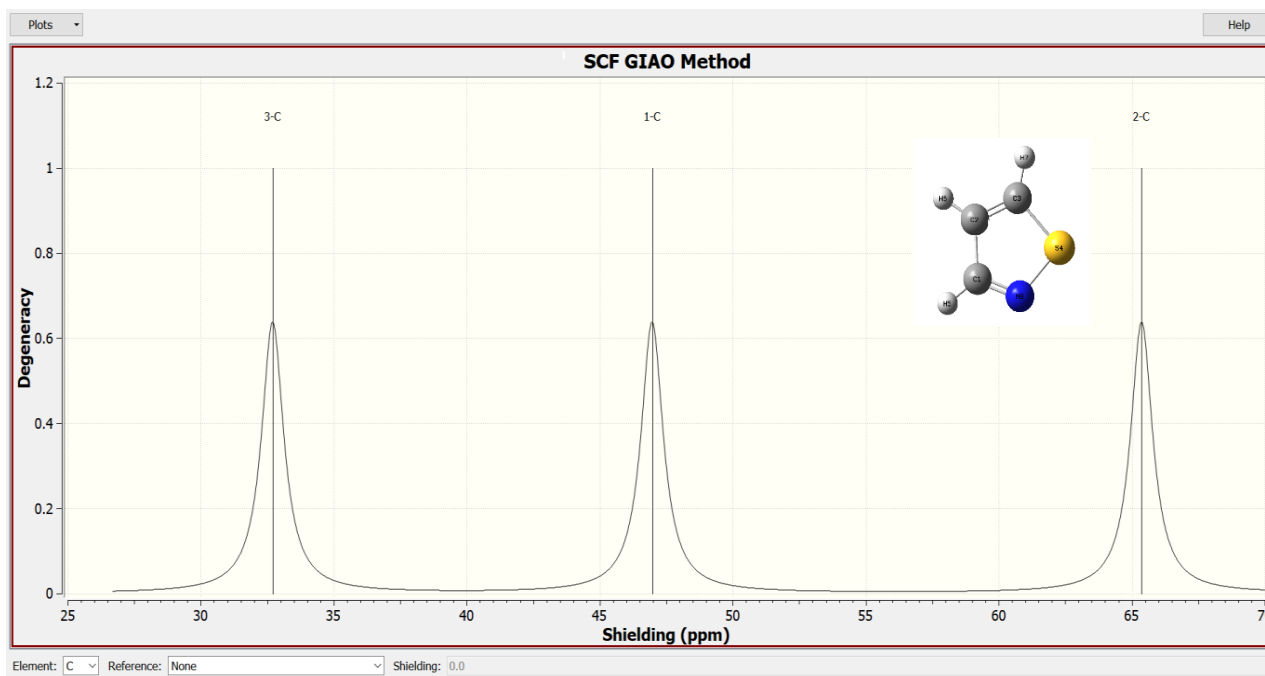


Figure 39 : spectre RMN de Carbone de la molécule isothiazole .

Tableau 9: déplacement chimique (ppm) de carbone d'isothiazole

Atome	δ (ppm)
1-C	46,970
2-C	65,371
3-C	32,704

IV.4. 7. 2. Analyse de spectre RMN C de la molécule isothiazole :

Le spectre RMN H représenté dans *la figure 19* montre la présence de tous les atomes d'hydrogène de la molécule isothiazole, le signal de proton 7-H ($\delta = 23,824$ ppm) nous montre qu'il existe la fonction C=N, le signal de proton 5-H ($\delta = 24,289$ ppm) suggère que la molécule contient la fonction S, et aussi le signal de proton 6-H ($\delta = 25,249$ ppm) montre due la

molécule contient la fonction alcène (C=C). Tous les déplacements chimiques des atomes d'hydrogène sont regroupés dans le tableau 3 à l'aide de logiciel Gaussian09.

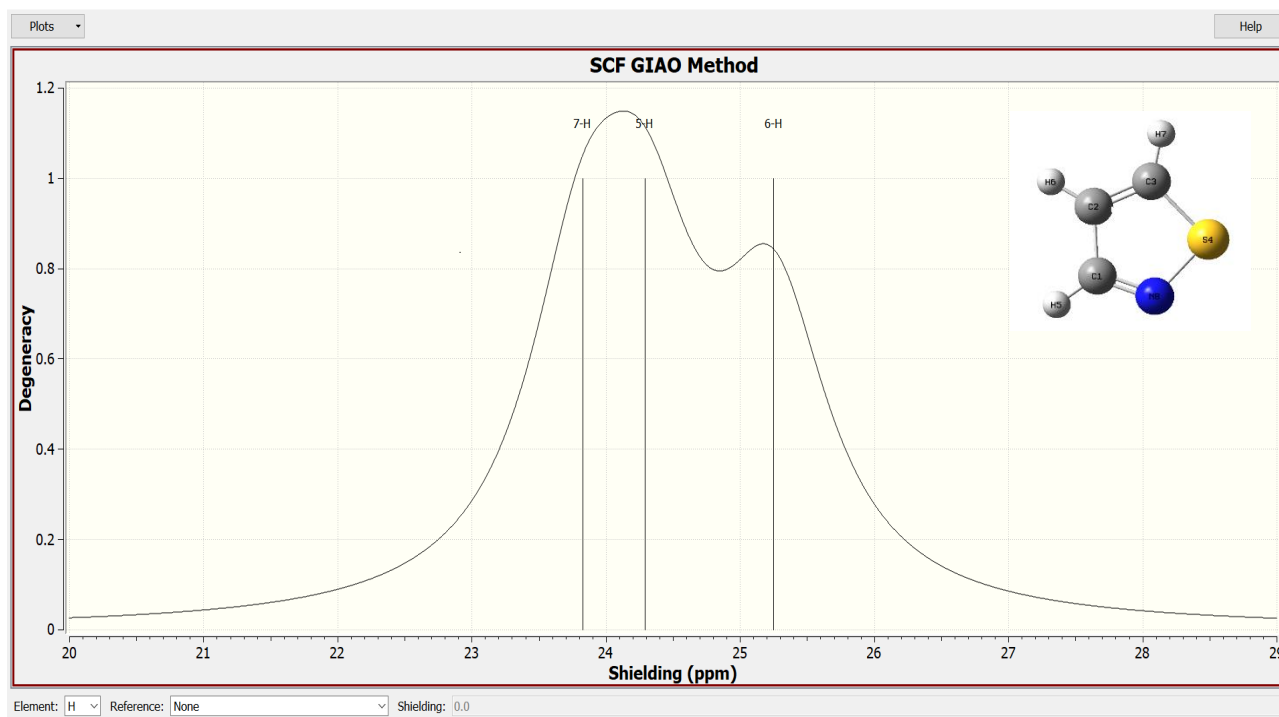


Figure 40 : Spectre RMN d'hydrogène de la molécule isothiazole.

Tableau 10 : déplacement chimique (ppm) d'hydrogène d'isothiazole.

Atome	δ (ppm)
5-H	24,289
6-H	25,249
7-H	23,824

IV.4. 8. Les spectres RMN de C et H de la molécule thiazole :

IV.4. 8. 1. Analyse de spectre RMN C de la molécule thiazole :

La RMN du carbone simplement appelée RMN du carbone est l'application de la spectroscopie RMN du carbone. Il est analogue à la RMN du proton (RMN H) et permet l'identification des atomes de carbone dans une molécule organique comme la RMN du proton identifie des atomes d'hydrogène. Ainsi, la RMN du C est importante dans la détermination de structure chimique en chimie organique.

L'observation des signaux de déplacements chimiques sur le spectre RMN C déterminées par la méthode DFT B3LYP illustrée dans *la figure40* indique la présence de tous les atomes de carbone de la molécule C_3H_3NS , le déblindage de carbone C-1 ($\delta=65,20$ ppm) montre que la molécule contient la fonction C-H. Tous les déplacements chimiques des atomes de carbone sont regroupés dans le tableau 11.

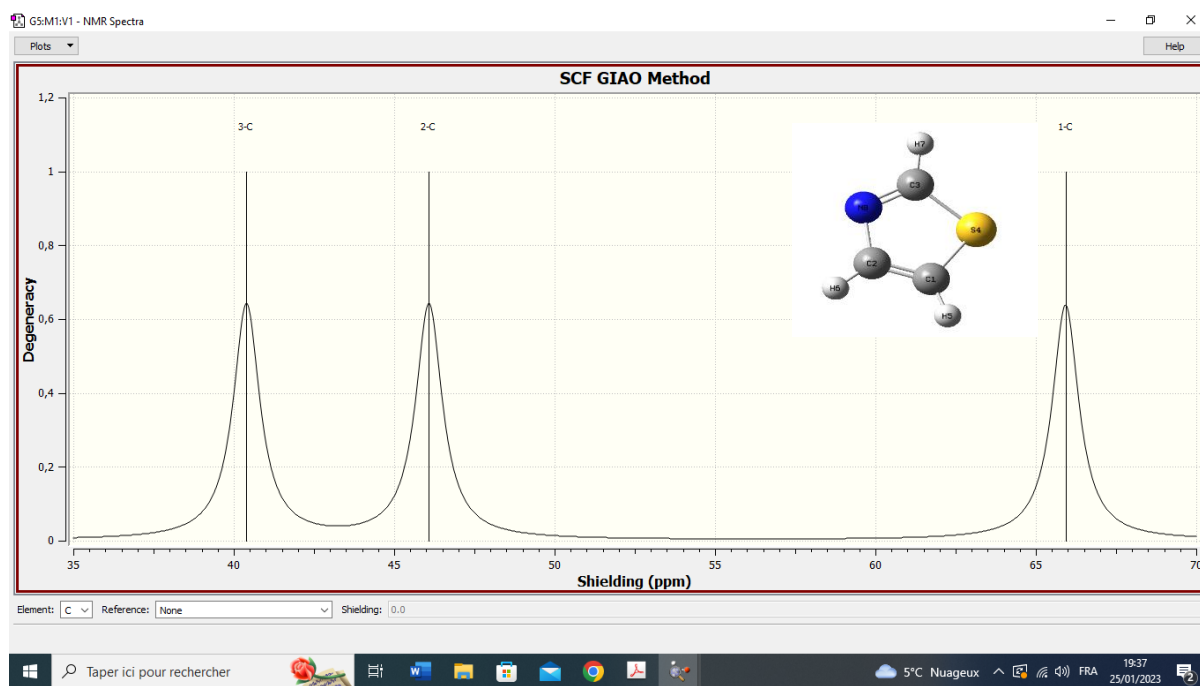


Figure 41 : Spectre RMN de Carbone de la molécule thiazole.

Tableau 11 : Déplacement chimique (ppm) de carbone C du thiazole.

Atome	δ (ppm)
C-1	65,20
C-2	45,20
C-3	40,17

IV.4. 8. 2. Analyse de spectre RMN C de la molécule thiazole :

La figure 41 représente le spectre RMN H de la molécule C_3H_3NS . Le signal de proton H-5 ($\delta=25,45$ ppm) Nous montre qu'il excite la fonction C-H. Tous les déplacements chimiques des atomes des hydrogènes sont regroupés dans le tableau 11.

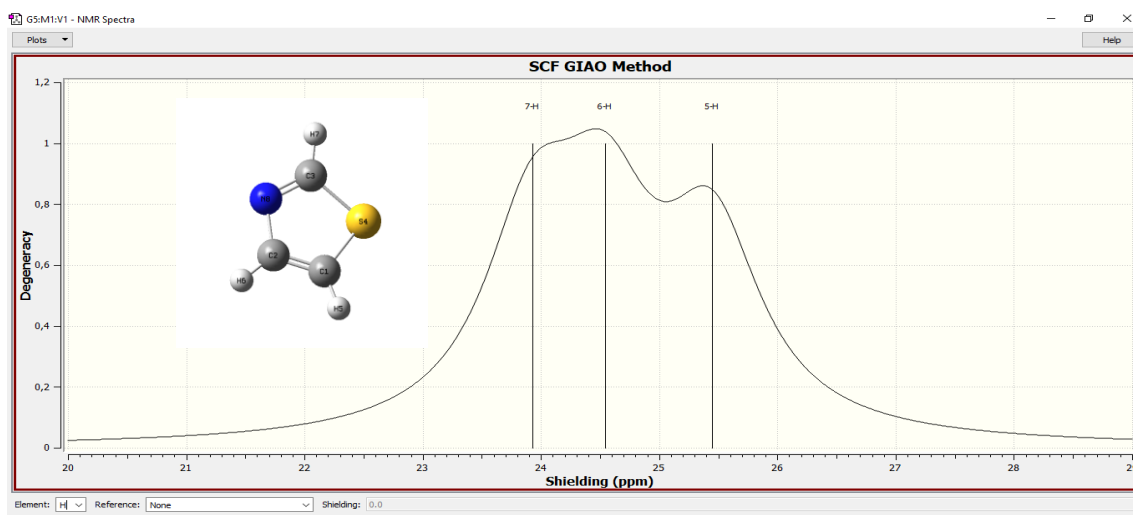


Figure 42 : Spectre RMN d'hydrogène de la molécule thiazole.

Tableau 12 : Déplacement chimique (ppm) d'hydrogène H du thiazole.

Atome	δ (ppm)
H-5	25,45
H-6	24,50
H-7	23,90

Discussion :

L'interprétation des spectres RMN, qu'il s'agisse d'un proton ou du carbone 13, est très similaire à l'interprétation des spectres infrarouges IR. La position d'un proton (carbone) peut affecter directement la position et la multiplicité du proton adjacent (carbone). Dans la molécule d'isothiazole, les trois atomes de carbone sont liés les uns aux autres, c'est-à-dire les trois protons sont adjacents, d'autre part, la molécule de thiazole n'a que deux atomes de carbone liés entre eux, c'est-à-dire deux atomes de protons sont adjacents.

Conclusion :

Grace à la modélisation moléculaire, nous avons pu représenter les différentes structures de thiazole et l'isothiazole à l'aide de logiciel Gaussian 9 et déterminer leurs différences.

L'étude théorique effectuée à l'aide du logiciel Gaussian 0.9 par la méthode DFT nous a permis de déterminer les différentes propriétés des deux molécules :

- Propriétés structurales ou géométriques (distances, angles).
- Propriétés énergétiques.
- Propriétés électroniques (diagramme énergétiques, orbitales frontières HOMO-LUMO).
- Propriétés structurale (UV, IR, RAMAN et RMN).

Références

- [78] J. Debord, Introduction A La Modélisation Moléculaire, 37-41 ; 2004.
- [79] International Union of Pure and Applied Chemistry (2014). Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013. The Royal Society of Chemistry. p. 140.
- [80] <https://culturesciences.chimie.ens.fr>.
- [81] <https://moodle.univ-ncoveriewlifes>.
- [82] Infrared interprétation, [www2.ups-ed.fr/IR-IR Interprétation](http://www2.ups-ed.fr/IR-IR-Interpretation).
- [83] https://fr.wikipedia.org/wiki/Spectroscopie_RMN.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Conclusion générale :

C'est l'étude de la Modélisation moléculaire : analyse structurale des molécules hétérocycliques. Par les Composés des dérivés de thiazole : thiazole et isothiazole.

La géométrie des molécules hétérocycliques : thiazole et isothiazole a été entièrement optimisée en utilisant la méthode DFT (Density Functional Theory) à l'aide du logiciel **Gaussian0.9**. Les indices chimiques quantiques à savoir : l'énergie totale E, l'énergie de l'orbitale **moléculaire** la plus haute occupée (E_{HOMO}), l'énergie de l'orbitale moléculaire inoccupée (E_{LUMO}), le $gap(\Delta E)$, le potentiel électrostatique moléculaire (MEP), et l'étude structurale (UV, IR, RAMAN et RMN) sont calculées.

Au cours de cette étude, nous avons démontré que la modélisation des interactions entre les molécules ou les atomes permet de décrire des systèmes chimiques ou biologiques et d'obtenir des informations difficiles à obtenir expérimentalement.

L'étude qualitative de la relation structure-propriétés a été réalisée sur des molécules hétérocycliques : thiazole et isothiazole.

Les molécules utilisées dans cette étude possèdent des activités pharmacologiques. La substitution par des substituants qui se lient sur le noyau de base des molécules étudiées affecte sur leurs propriétés physicochimiques et par conséquent sur leurs propriétés pharmacologiques.

À travers cette approche théorique, nous avons constaté que la forme majoritaire d'une molécule est généralement plus stable, compte tenu de l'écart énergétique nécessaire pour assurer sa stabilité thermodynamique.

Résumé

Ce travail présente une recherche fondamentale sur deux classes de composés, les thiazoles et les isothiazoles, dans le but de prédire la réactivité chimique et l'activité biologique de nouvelles molécules bioactives.

L'objectif est de comprendre la stabilité de chaque molécule. La nature du substituant influence les paramètres électroniques et énergétiques du noyau de base des deux classes de composés.

La méthode de modélisation moléculaire utilisée dans notre étude est DFT/B3LYP/6-31G. Cette méthode a été utilisée pour déterminer les paramètres structuraux, électroniques et énergétiques associés aux molécules étudiées.

L'étude structurale a révélé des différences dans certaines distances et angles entre ces molécules. Les orbitales moléculaires HOMO (plus haute occupation) et LUMO (plus basse inoccupation) des deux molécules jouent un rôle important dans l'explication de leur stabilité respective.

Mots clés : thiazole, isothiazoles, théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), Gaussian 9 HOMO, LUMO, spectre.

ملخص

يقدم هذا العمل بحثاً أساسياً حول فئتين من المركبات، الثيازولات والأيزوثيازولات، بهدف التنبؤ بالتفاعلية الكيميائية والنشاط البيولوجي لجزيئات جديدة ذات نشاط حيوي. الهدف هو فهم استقرارية كل جزيء. طبيعة المجازيء تؤثر على المعايير الإلكترونية والطاقوية للنواة الأساسية في كلا الفئتين من المركبات .

الطريقة المستخدمة في النمذجة الجزيئية في دراستنا هي DFT/B3LYP/6-31G تم استخدام هذه الطريقة لتحديد المعايير الهيكلية والإلكترونية والطاقوية المرتبطة بالجزيئات المدروسة .

كشفت الدراسة الهيكلية عن اختلافات في بعض المسافات والزوايا بين هذه الجزيئات. تلعب المدارات الجزيئية المشغولة بأعلى طاقة (HOMO) والمدارات الجزيئية غير المشغولة بأدنى طاقة (LUMO) لكل من الجزيئين دوراً مهماً في تفسير استقراريتهما .

الكلمات المفتاحية: ثيازول، أيزوثيازولات، نظرية الكثافة الوظيفية (DFT)، جوسيان 09, طيف.

Abstract:

This work presents fundamental research on two classes of compounds, thiazoles and isothiazoles, with the aim of predicting the chemical reactivity and biological activity of new bioactive molecules.

The objective is to understand the stability of each molecule. The nature of the substituent influences the electronic and energetic parameters of the core nucleus of both classes of compounds.

The molecular modeling method used in our study is DFT/B3LYP/6-31G. This method was employed to determine the structural, electronic, and energetic parameters associated with the studied molecules.

The structural study revealed differences in certain distances and angles among these molecules. The highest occupied molecular orbital (HOMO) and the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) of both molecules play an important role in explaining their respective stability.

Keywords: thiazole, isothiazoles, density functional theory (DFT), Gaussian 9, HOMO, LUMO, spectrum.