

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de L'enseignement Supérieur et e la Recherche Scientifique  
Université 8 Mai 1945. GUELMA  
Faculté des Mathématiques et de L'informatique et des Sciences de la Matière  
Département des Sciences de la Matière

Mémoire de fin d'études

Master II



Spécialité : Chimie Physique et Analytique

*Présenté par :*

KERDOUSSI Aymen

---

*Etude des propriétés des thiadiazoles et de leurs  
complexes de transfert de charge par  
modélisation moléculaire.*

---

Sous la direction de :

Pr. KADRI Mekki

Juin 2021

# Remerciements

*Avant tout, Je remercie Dieu pour tout ce qu'il fait pour moi car sans lui rien de tout cela ne serait possible.*

*Je remercie bien évidemment et très sincèrement mon encadreur de mémoire Pr.KADRI Mekki directeur du Laboratoire de Chimie Physique. Mon plus grand reconnaissance pour la confiance qu'il m'a témoignée en m'accueillant dans son équipe, ainsi pour sa disponibilité, son attention, et sa générosité scientifique pour ses conseils très importants durant toute la période de cette recherche. Qu'il trouve ici mes sentiments de gratitude et l'expression de ma vive reconnaissance.*

*J'exprime mes remerciements les plus sincères pour tous mes enseignants de chimie et a toute l'équipe de formation qui grâce à son savoir-faire, déployé de gros efforts afin d'instaurer un climat d'étude dynamique, sympathique et chaleureux.*

*Je suis également extrêmement sensible à l'honneur que nous ont fait les enseignants, membres de jury de soutenance, qui ont accepté de juger ce travail et d'en être des rapporteurs*

*Toute personne qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce travail, merci.*

*Je remercie mes collègues et mes amies pour les sympathiques moments qu'on a passé ensemble.*

# Table des matières

## Remerciement

## Résumé

## Liste d'abréviation

## Introduction.....2

### Chapitre I : Généralités sur les hétérocycles et les thiadiazoles

I.1 Introduction.....	5
I.2 Définition.....	5
I.3 Les hétérocycles saturée et insaturés.....	6
I.4 Classement des hétérocycles selon la taille de cycle.....	7
I.5 Nomenclature des hétérocycles.....	8
I.6 Importance des hétérocycles.....	8
I.7 Les thiadiazoles.....	9
I.8 Synthèse des thiadiazoles.....	9
I.9 Propriétés des thiadiazoles.....	10
I.10 Utilisation thérapeutique des isomères du thiadiazole.....	11
Références.....	15

### Chapitre II :Les complexes de transfert de charge

II.1 Historique.....	17
II.2 Les complexes de transfert de charge.....	18
II.2.1 La théorie de Mulliken (théorie donneur - accepteur).....	18
II.2.2 Formation des complexes de transfert de charge.....	20
II.2.3 Les accepteurs.....	21
II.3 Références.....	23

### Chapitre III :Modélisation moléculaire

III.1 Objectifs.....	25
III.2 Principe.....	26
III.3 Méthodes.....	26
III.3.1 Méthode mécanique moléculaire.....	27
III.3.2 La dynamique moléculaire.....	28

III.3.3 La mécanique quantique(MQ).....	28
III.3.3.1 Méthodes ab-initio.....	28
III.3.3.2 Méthode Hartee Fock(HF).....	29
III.3.3.3 Méthodes post Hartree-Fock.....	30
III.3.3.4 Méthodes de la fonctionnelle de la densité DFT.....	30
III.3.3.5 Méthodes quantiques semi-empiriques.....	31
III.3.3.5.1 Caractéristiques.....	32
III.4. Solvatation.....	32
III.4.1 Solvatation implicite.....	33
III.4.2. Solvatation explicite.....	33
III.4.3.Modèles de solvatation.....	33
Références.....	34
<b>Chapitre IV : Résultats et discussion</b>	
IV.1 Etude des propriétés des thiadiazoles.....	36
IV.1.1 Prédiction des paramètres structuraux et des charges de Mulliken.....	36
IV.2.1 Prédiction des propriétés électroniques.....	41
IV.1.3 Prédiction des fréquences de vibration.....	42
IV.2 Etude de la complexation des thaidiazoles par le DDQ.....	45
IV.2.1 Effet de la formation du complexe sur le potentiel électrostatique.....	45
IV.2.2 Etude de l'analyse NBO (Naturel Bond Orbital).....	47
IV.2.3 Etude de différents paramètres énergétiques.....	49
IV.2.4 Principaux changements structuraux.....	49
IV.2.5 Etude de l'effet de solvatation sur la stabilité et les propriétés des complexes .....	50
<b>Conclusion.....</b>	<b>53</b>

## Résumé:

Les propriétés structurales, spectroscopiques et vibratoires de quatre isomères thiadiazoles ont été prédites moyennant la modélisation moléculaire au niveau DFT/B3LYP.

Les complexes de transfert de charge des thiadiazoles avec le DDQ ont été étudiés et les caractéristiques énergétiques montrent que ATDZ1,2,4 avec une structure en T présente la meilleure stabilité.

Par suite, les déviations des paramètres structuraux suite à la formation du complexe ATDZ1,2,4/DDQ montrent que les sites NH<sub>2</sub> de ATDZ et C-Cl du DDQ sont les plus affectés.

Parmi les cinq solvants utilisés, le chloroforme ayant la plus faible constante diélectrique favorise la formation du complexe ATDZ1,2,4/DDQ et conduit à la meilleure stabilité.

## Abstract:

The structural, spectroscopic and vibrational properties of four thiadiazole isomers were predicted by means of molecular modeling at the DFT/B3LYP level.

The charge transfer complexes of the thiadiazoles with DDQ were studied and the energetic characteristics show that ATDZ1,2,4 with a T-structure has the best stability.

Subsequently, the deviations of the structural parameters following the formation of the ATDZ1,2,4/DDQ complex show that the NH<sub>2</sub> sites of ATDZ and C-Cl of DDQ are the most affected.

Among the five solvents used, the chloroform, having the lowest dielectric constant, promoted the formation of the ATDZ1,2,4/DDQ complex and leads to the best stability.

## المخلص:

الخصائص الهيكلية والطيفية والاهتزازية لأربع ايزومرات الثياديازول تم التنبؤ عنها باستعمال النمذجة الجزيئية على مستوى DFT/B3LYP .

دراسة مركبات نقل الشحنة لثياديازول مع DDQ وخصائص الطاقة قد أظهرت ان ATDZ1,2,4 في الهيكل T يكون أفضل استقرار.

وبالتالي فان الانحرافات الهيكلية بعد تشكيل المركب بينت ان موقع NH<sub>2</sub> الخاص ATDZ وموقع C-Cl خاص DDQ هي الأكثر تضررا.

من بين المذيبات الخمس المستخدمة يشجع الكلوروفورم الذي يملك ثابت عزل كهربائي اقل على تكوين المركب ويضمن استقرار أفضل

# Liste des abréviations

**ATDZ:** Aminophénylthiadiazole

**DDQ:** Dichlorodicyanobenzquinone

**TC:** transfert de charge

**A:** Accepteur

**D:** Donneur

**CTC:** Complexe de transfert de charge

**TCNE:** Le tétracyanoéthylène

**H:** Hamiltonien

**HOMO:** Highest Occupied Molecular Orbital: Plus haute orbitale moléculaire occupée

**LUMO:** Lowest Unoccupied Molecular Orbital : Plus basse orbitale moléculaire inoccupée

**QM:** Mécanique Quantique

**HF:** Hartree-Fock

**DFT:** Méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité

**E:** Energie

**SCF:** self-consistent Field

**B3LYP:** Becke-3 paramètres-Lee, Yang, Parr

**ZDO:** Zero Differential Overlap

**NDDO:** Neglect of Diatomic differential Overlap

**MNDO:** Modified Neglect Diatomic Overlap

**NBO:** Natural Bond Orbital

**PCM:** Polarized Continuum Model

**TIP3P:** Transferable Intermolecular Potential

**CPME:** cartes du potentiel moléculaire électrostatique



# Introduction

## Introduction

Le concept de Mulliken est la théorie communément adoptée pour interpréter la formation des complexes moléculaires ou de transfert de charge intermoléculaire qui peut être complet ou partiel du donneur vers l'accepteur ; L'approche est connue également sous le nom d'« Interaction Donneur-Accepteur D-A ».

Les complexes de transfert de charge sont d'une grande importance dans les réactions chimiques comportant l'addition, la substitution et la condensation, les procédés biochimiques et bioélectrochimiques de transfert d'énergie, les systèmes biologiques et dans les mécanismes de liaison substrat -récepteur.

Les thiadiazoles, hétérocycles à cinq chaînons, sont une classe de composés qui manifestent des propriétés intéressantes qui leur confèrent une grande utilisation dans les divers domaines d'application allant de la chimie à la médecine. Par ailleurs, la présence dans leurs hétérocycles des hétéroatomes, deux atomes d'azote et un atome de soufre, est une propriété favorisant leur interaction avec des accepteurs et par conséquent conduisant à la formation des complexes de transfert de charge.

L'objectif de ce travail est l'étude de l'interaction des thiadiazoles avec la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) comme accepteur  $\pi$ .

En faisant appel à la modélisation moléculaire au niveau DFT/B3LYP/6-311++g(d,p), les paramètres structuraux, propriétés électroniques et vibrations de quatre isomères de l'aminophénylthiadiazole (ATDZ1,2,3 ; ATDZ1,2,4 ; ATDZ1,2,5 et ATDZ1,3,5 ) ont étudiées.

Les structures des complexes formés avec un accepteur commun le DDQ ont été étudiées. Les énergies d'optimisation, les distributions des charges et analyses par NBO ont permis de déterminer le complexe relativement le plus stable pour lequel, les déviations structurales et l'influence de la constante diélectrique ont été menées.

Cette modeste contribution à ce large sujet, présentée dans ce mémoire comporte 4 chapitres. Le premier chapitre constituera des généralités sur les hétérocycles et une présentation des thiadiazoles.



Le deuxième chapitre présente le concept du complexe de transfert de charge et principalement la théorie de Mulliken

Le troisième chapitre est réservé aux investigations sur les différentes méthodes de la modélisation moléculaire.

Le quatrième chapitre englobe les résultats obtenus à partir de cette étude ainsi que leur discussion.

Enfin, nous clôturons cette recherche par une conclusion générale.



## **Chapitre I**

# **Généralités sur les hétérocycles et les thiadiazoles**

# *Chapitre I*

## *Généralités sur les hétérocycles et les thiadiazoles*

### **I.1 Introduction**

Les chimistes organiciens se sont beaucoup intéressés depuis plusieurs années à la synthèse, la réactivité, la fonctionnalisation de divers composés hétérocycliques et à l'étude de leurs propriétés. L'importance des hétérocycles dans la découverte de médicaments est l'un des principaux axes de la chimie médicinale.

Actuellement plusieurs hétérocycles sont connus pour leurs propriétés utiles allant des activités pharmacologiques à la capacité de complexation des métaux. Il existe un grand nombre de produits hétérocycliques pharmacologiquement actifs et utilisés cliniquement tels que la morphine, la sulfadiazine, l'acétazolamide, le methazolamide, le mégazol et autres. Les hétérocycles azotés et soufrés sont présents de façon récurrente dans de nombreux produits naturels et synthétiques présentant une activité biologique et, ou thérapeutique. Ils sont en grande partie employés dans la conception de structures biologiquement actives ; ces hétérocycles jouent un rôle essentiel dans plusieurs processus biologiques. Les hétérocycles azotés et/ou soufrés à cinq chaînons sont des motifs communs dans de nombreux produits naturels et présentent des propriétés polyvalentes.[1] Ils sont des structures importantes, en raison de leur efficacité, aussi bien dans le domaine médical, pharmaceutique (médicaments divers, vitamines, hormones, antibiotiques...), que technologique (inhibiteur de corrosion, colorants, agents stabilisants, adsorbants, détergents...).

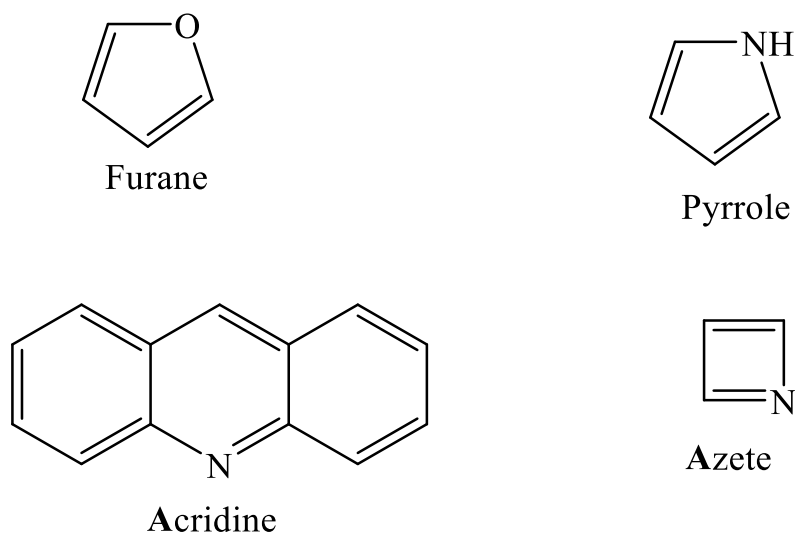
### **I.2 Définition**

Les hétérocycles forment une classe de composés organiques comportant un cycle constitué d'atomes d'au moins de deux éléments différents. Il s'agit généralement de carbone et d'un hétéroatome tel l'oxygène, l'azote, le phosphore ou le soufre.

Un cycle qui est constitué d'au moins deux types d'atomes est un hétérocycle. Il existe deux groupes d'hétérocycles : ceux qui contiennent un ou des atomes de carbone liés à un ou plusieurs autres éléments comme l'oxygène, le soufre, l'azote... appelés hétéroéléments ou

hétéroatomes et qui sont les composés hétérocycliques organiques, et ceux qui ne contiennent pas d'atome de carbone et qui sont les hétérocycles inorganiques ou minéraux [2].

### I.3 Hétérocycles saturés et insaturés

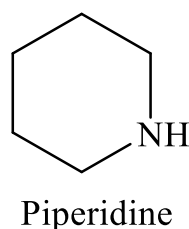


**Figure I : exemples sur les hétérocycles**

Dans la famille des hétérocycles organiques il existe : Les hétérocycles saturés et les hétérocycles insaturés.

Les hétérocycles saturés ne comportent que des liaisons simples. On trouve dans ce groupe les époxydes, les pipéridines, les pipérazines, les oxanes, etc.

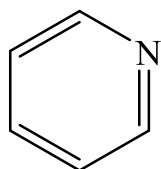
Comme exemple, on peut citer la pipéridine



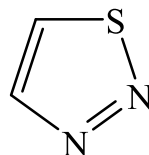
**Figure II : hétérocycle saturée**

La pipéridine est un hétérocycle, dans la mesure où un atome de carbone d'un cyclo alcane, ici le cyclohexane, a été remplacé par un hétéroélément, l'azote. Cette définition est encore valable si plusieurs hétéroéléments remplacent plusieurs atomes de carbone dans un cycloalcane.

Les hétérocycles insaturés possèdent une insaturation (en plus du cycle), c'est-à-dire au moins une liaison double dans leurs cycle. Parmi les hétérocycles insaturés, on trouve les hétérocycles aromatiques.



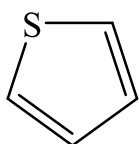
Pyridine



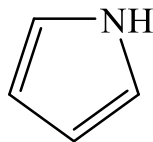
Thiadiazole

**Figure III : les hétérocycles insaturés**

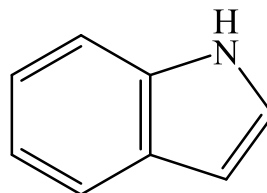
Les hétérocycles aromatiques définis selon la règle empirique de Huckel, polygéniques conjugués, ayant  $4n+2$  électrons  $\pi$  délocalisés dans le cycle ( $n$  égal à 0 ou un nombre entier), comme la pyridine, le thiophène, le pyrrole, le furane, et dont le cycle est inscrit dans un plan (ou proche d'un plan), représente le groupe des hétéroarènes. Cette définition peut être étendue à des composés polycycliques comme l'indole, la quinoléine et l'acridine.



Thiophene



Pyrrole

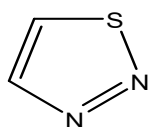


Indole

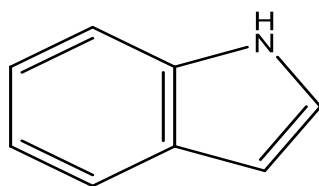
**Figure IV : les hétérocycles aromatiques**

#### I.4 Classement des hétérocycles selon la taille de cycle

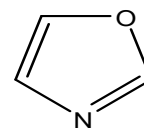
Hétérocycles aromatiques à cinq chaînons [3]



thiadiazole



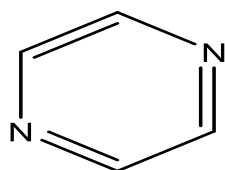
indole



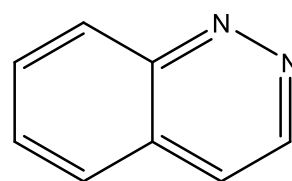
oxazole

**Figure V : Hétérocycles aromatiques à cinq chaînons**

Hétérocycles aromatiques à six chaînons



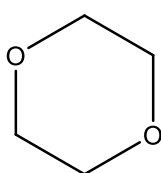
pyrazine



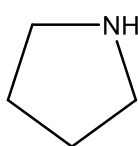
cinnoline

**Figure VI : Hétérocycles aromatiques à six chaînons**

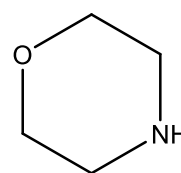
Hétérocycles non aromatiques



dioxane



pyrrolidine



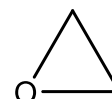
morpholine

**Figure VII : Hétérocycles non aromatiques**

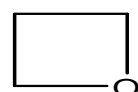
Hétérocycles à petits cycles :



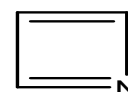
thiirane



oxirane



oxetane



azete

**Figure VIII : Hétérocycles à petits cycles**

## I.5 Nomenclature des hétérocycles

La nomenclature des hétérocycles est régie par des conventions internationales définies par la commission de l'IUPAC, (International Union of Pure and Applied Chemistry). Elles permettent aux chimistes de tous les pays de retrouver la formule d'une molécule à partir de sa dénomination. C'est très utile pour la rédaction de publications de recherche et de dépôt de brevets, à caractère international. Deux principaux types de régies IUPAC sont utilisées : celles de Hantzsch-Widman et celles dites de remplacement.

Les règles de nomenclature selon Hantzsch-Widman s'appliquent à de nombreux composés et en particulier aux hétérocycles dont le nombre d'atomes du cycle est compris entre trois et dix. Pour les hétérocycles dont le nombre d'atomes cycliques est supérieur à 10, plus rares, une autre nomenclature a été proposée [4].

## **I.6 Importance des hétérocycles**

La chimie des hétérocycles a connu au cours de ces dernières décennies un essor considérable qui s'est traduit par un nombre impressionnant de composés contenant dans leur structure au moins un hétérocycle. En effet sur les 65 millions de composés chimiques, plus des deux tiers contiennent un système hétérocyclique (statistiques 2009). Les hétérocycles sont importants, non seulement en raison de leur abondance et de leur extraordinaire diversité, mais surtout en raison de leur utilité aussi bien dans le domaine biologique, [5] médicinal et thérapeutique (vitamines, hormones, antibiotiques, etc.), que dans le secteur industriel et technologique.

## **I.7 Les thiadiazoles**

Les composés hétérocycliques sont attractifs pour les chimistes médicaux en raison de leurs propriétés chimiques uniques et de leurs activités biologiques étendues. Malgré des progrès significatifs dans la recherche sur les systèmes de cycles hétérocycliques, des efforts sont en cours pour identifier de nouveaux composés hétérocycliques dotés de puissantes bioactivités. Les hétérocycles à cinq chaînons, tels que l'imidazole, l'oxazole, le thiazole, l'oxadiazole et le thiadiazole, sont courants et possèdent généralement des activités biologiques. Le cycle thiadiazole a été utilisé pour lier des composés tels que des agents antiparasitaires et antimicrobiens dans le passé, et certains des médicaments résultants sont encore utilisés en clinique. Au cours des dernières décennies, la recherche a indiqué que le cycle thiadiazole est un cadre important avec une activité biologique à large spectre.

En chimie, les thiadiazoles sont une sous-famille de composés azotés, avec le nom de thiadiazole provenant de la nomenclature Hantzsch-Widman.

Structurellement, ce sont des composés hétérocycliques à cinq chaînons contenant un atome de soufre et deux atomes d'azote [6].

Le thiadiazole c'est un cycle aromatique d'après la règle du Huckel. Ils se produisent dans la nature sous quatre formes isomères à savoir. 1,2,3-thiadiazole; 1,2,5-thiadiazole; 1,2,4-thiadiazole et 1,3,4-thiadiazole

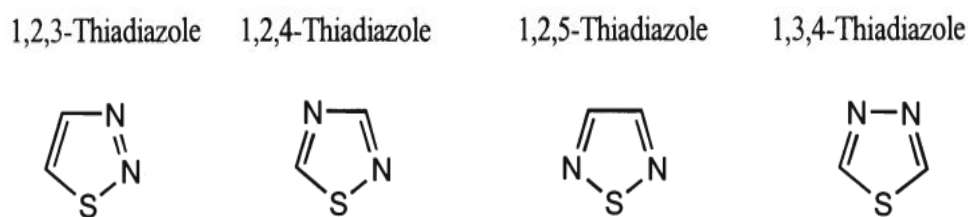


Figure IX : les quatre formes d'isomères de thiadiazoles

## I.8 Synthèse des thiadiazoles

Différentes méthodes de synthèse peuvent être utilisées pour la préparation de cycles thiadiazole.

- En général, les 1, 2,4-thiadiazoles peuvent être synthétisés à partir d'acide carboxylique et de réactifs contenant du N mercaptoformimidamide par condensation et cyclisation déshydratante. Les 1, 2,4-thiadiazoles avec les mêmes groupes en positions 3 et 5 peuvent être obtenus par oxydation du thioamide correspondant.
- Le 3-chloro-1, 2,4-thiadiazole, un intermédiaire important, peut être synthétisé par l'amidine et l'hypochlorothioite de trichlorométhyle appropriés.
- Les 1, 3,4-thiadiazoles peuvent être préparés en utilisant le réactif de Lawesson (2,4-bis (4-méthoxyphényl) -1, 3, 2,4-dithiadiphosphétane-2,4-dithione) après la condensation d'un acide carboxylique et de l'hydrazide. Ils peuvent également être obtenus par réaction de 1, 3,4-oxadiazoles et de penta sulfure de phosphore.
- Le cycle 1, 3,4-thiadiazole peut être généré par la cyclisation du N' - ((diméthylamino) méthylène) N- diméthylformohydranonamide et du sulfure d'hydrogène.
- Les 1, 2,3-thiadiazoles peuvent être fabriqués par réaction d'éthanone 1,2-substituée et de 4-méthylbenzènesulfonohydrasid.
- Le 4-Carboxyl-1, 2,3-thiadiazole peut être préparé à partir de 2- acide (2- (éthoxycarbonyl) hydrazono) propénoïque et chlorure de thionyle.
- Le cycle 1, 2,5-thiadiazole peut être synthétisé par la cyclisation oxydative de l'éthane-1,2-diamine. 100b Le 1, 2,5-thiadiazole 3-chloro-4-substitué peut être obtenu par cyclisation du déchlorure de disulfure et de l'acétonitrile 2-amino-2-substitué, qui peuvent être fabriqués à partir d'aldéhydes.
- La réaction de condensation des 1,2-dicétones et du  $\text{SO}_2$  ( $\text{NH}_2$ )<sub>2</sub> produit du 1, 2,5-thiadiazole-1,1-dioxydes.



## I.9 Propriétés des thiadiazoles

Le cycle thiadiazole possède des propriétés chimiques similaires à celles du cycle pyrimidine et peut être considéré comme un bioisostère. Étant donné que la structure de la pyrimidine se trouve dans les nucléobases, les composants des nucléotides, les éléments constitutifs de l'ADN et de l'ARN, il semble probable que le thiadiazole puisse facilement interagir avec l'ADN et l'ARN, expliquant potentiellement l'activité large et souvent puissante. En outre, cette activité contre l'ADN suggère que les dérivés de thiadiazoles pourraient potentiellement être utilisés pour une intervention chimique au niveau du gène.

Il a été démontré que les 1, 3,4-, 1, 2,4-, 1, 2,5- et 1, 2,3 - thiadiazoles sont présents dans des composés aux activités diverses, comme les anti - inflammatoires, anticancéreux, antibactériens, antifongiques, antiviral, antiparasitaire, anticonvulsivant, anticoagulant, antidiabétique et ainsi de suite. Sur la base des activités des composés contenant du thiadiazole résumées ici, nous pouvons conclure que les échafaudages de thiadiazole ont une utilité significative dans le développement de composés thérapeutiquement pertinents et biologiquement actifs.

Les thiadiazoles sont un système mésoionique, un système poly - hétéroatomique contenant un hétérocycle à cinq chaînons associé à une conjugaison d'électrons  $p$  et  $\pi$  et des régions distinctes de charges positives et négatives conduisant à des dérivés hautement polarisables. Cette caractéristique distinctive permet aux composés méso ioniques de traverser efficacement les membranes cellulaires et d'interagir avec les molécules biologiques de manière unique, expliquant davantage le potentiel élevé de cet échafaudage en chimie médicinale.

La bonne liposolubilité de l'atome de soufre dans l'hétérocycle pourrait également avoir un effet positif sur l'activité biologique et les propriétés pharmacocinétiques des composés contenant du thiadiazole [7].

Le grand intérêt qu'accordent les chimistes à la synthèse des composés hétéro-aromatiques fonctionnels à cinq chaînons, du type 1, 3,4-thiadiazole, est dû à leur large domaine d'application. Il est connu depuis longtemps que les dérivés 1, 3,4- thiadiazoliques constituent une classe de composés caractérisés par de nombreuses activités biologiques et pharmacologiques. Ils ont montré des propriétés antibiotiques, analgésiques, myorelaxantes, anti-convulsivantes, antimitotiques, anti-inflammatoires, antidiurétiques et anticancéreuses.

D'autre part, les 1,3, 4-thiadiazoles ont servi également, comme des agents chélatants de métaux, d'inhibiteurs d'oxydation et de corrosion

### I.10 Utilisation thérapeutique des isomères du thiadiazole

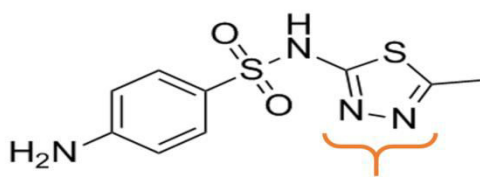
De nombreux composés contenant un hétérocycle à cinq chaînons présentent des propriétés chimiques exceptionnelles et des activités biologiques polyvalentes. Les thiadiazoles présentent un potentiel thérapeutique significatif. L'atome de soufre du thiadiazole confère une liposolubilité améliorée, et la nature mésoionique des thiadiazoles rend ces composés plus aptes à traverser les membranes cellulaires.

Plusieurs produits à noyau thiadiazole sont utilisés en thérapeutique (activités anticancéreuses, anti-inflammatoires, antibactériennes, antifongiques, antivirales, anticonvulsivants et antiparasitaires). Ils dérivent en particulier du 1, 3,4 thiadiazole, avec le soufre en position 1 et les atomes d'azote en position 3 et 4 dans le cycle. C'est le cas, entre autres, d'un groupe de sulfamides anti-infectieux (exemple : sulfaméthizol), ou d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (exemple : acétazolamide). D'autres dérivent du 1, 2,5 thiadiazole ( exemple : timolol,  $\beta$  bloqueur) [8].

#### 1,3, 4-thiadiazole

##### ✓ Rufol

Le Rufol est un antibiotique et antibactérien (anti-infectieux) de la famille des sulfonamides constitué d'un noyau 1, 3,4-thiadiazole avec un substituant méthyle en C-5 et un groupe 4 aminobenzènesulfonamido en C-2.



**Figure X: 4-amino-N-(5-methyl-1, 3,4-thiadiazol-2-yl) benzenesulfonamide**

RUFOL est un sulfamide antibactérien d'élimination rapide à base de sulfaméthizol. RUFOL possède la capacité de se substituer à l'acide para-aminobenzoïque, précurseur de l'acide folique, essentiel à la multiplication des bactéries. Il est bactériostatique. Il existe une résistance croisée entre le sulfaméthizol et les autres sulfamides ou associations dérivées (ex: cotrimoxazole).

Ce médicament a une activité antibactérienne vis-à-vis des streptocoques, des pneumocoques, des staphylocoques, des méningocoques, des gonocoques, du bacille du côlon, de la

dysenterie pathogène et autres. Ce n'est pas très toxique. Il est généralement utilisé pour les infections aiguës et non compliquées des voies urinaires causées par des organismes sensibles[8].

#### ✓ Acétazolamide

L'acétazolamide contient une substance active, l'acétazolamide, qui appartient à la famille des sulfamides, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Ce médicament est utilisé pour traiter le glaucome, les crises d'épilepsie et l'hypertension intracrânienne.

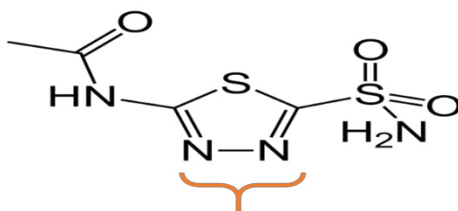


Figure XI: N-(5-(aminosulfonyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl) acétamide

### 1,2,5 thiadiazole

#### ✓ Timolol

1,2,5-thiadiazole substitué en position 3 par un groupe 3- (tert-butylamino) -2-hydroxypropoxy et en position 4 par un groupe morpholin-4-yle. L'énantiomère (S), également connu sous le nom de Timolol, est un antagoniste bêta-adrénérique et est utilisé dans le traitement du coma, de l'hypertension et pour la prévention de la migraine.

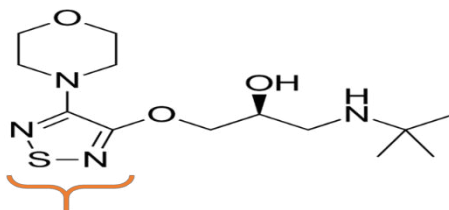
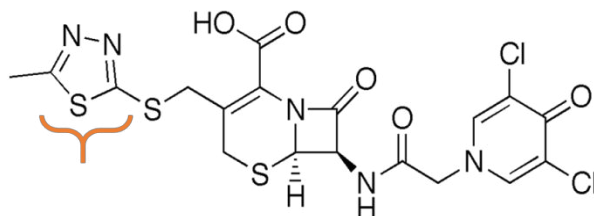


Figure XII: (S)-3-[3-(tert-butylamino)-2-hydroxypropoxy]-4-morpholino-1,2,5-thiadiazole

#### ✓ Cefazedone

Cefazedone est une céphalosporine semi-synthétique de première génération avec une activité antibactérienne. La céfazédone se lie et inactive les protéines de liaison à la pénicilline situées sur la membrane interne de la paroi cellulaire bactérienne.



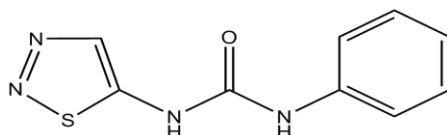
**Figure XIII :** (6R, 7R)-7-[[2-(3,5-dichloro-4-oxypyridin-1-yl) acetyl] amino]-3-[(5-methyl-1, 3,4-thiadiazol-2-yl) sulfanylmethyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylic acide

### 1,2,3 thiadiazole

#### ✓ Thidiazuron

Le thidiazuron (TDZ) est un régulateur de croissance des plantes utilisé dans les micro propagations pour compléter les milieux tels que les milieux Murashige et Skoog. TDZ favorise l'organogenèse végétale (régénération des pousses) et la régénération végétale.

Le thidiazuron (TDZ) permet la production de plantes mères exemptes de virus, accélère la sélection et fournit de nouveaux géotypes pour le marché.



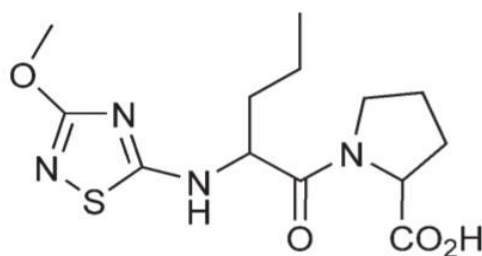
**Figure XIV :** Thidiazurone

### 1, 2, 4-Thiadiazoles

Au cours des 15 dernières années, de nombreux brevets ont été délivrés sur la synthèse et l'utilisation de 1, 2,4-thiadiazoles comme fongicides, herbicides, insecticides, bactéricides, colorants, additifs lubrifiants et accélérateurs de vulcanisation [9].

#### ✓ Cathepsine B

Une nouvelle classe d'inhibiteurs de la cathepsine B a été développée avec un hétérocycle 1, 2,4-thiadiazole comme pharmacophore piégeant le thiol.

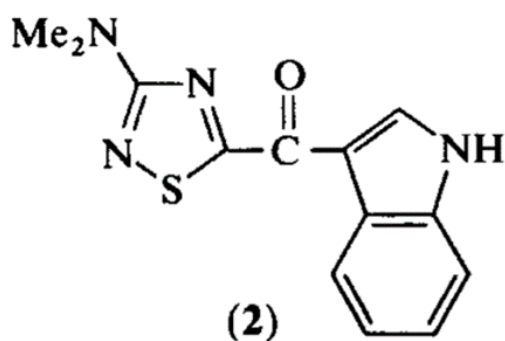


**Figure XV : Cathepsine B**

La cathepsine B a été impliquée dans plusieurs processus pathologiques qui incluent le cancer et les troubles neurodégénératifs. Il a été démontré que l'inhibition de la cathepsine B diminue la gravité de l'inflammation articulaire et réduit la destruction des tissus articulaires dans le modèle de rat d'arthrite induite par un adjuvant d'antigène. On s'attend donc à ce que les inhibiteurs de la cathepsine B soient utiles pour le traitement des maladies articulaires inflammatoires.

### ✓ Dendrodoïne

Le 1, 2,4-thiadiazole a été préparé et caractérisé pour la première fois en 1955, mais les produits contenant ce système cyclique ont été décrits dès 1821. Un produit naturel contenant le noyau 1, 2,4-thiadiazole n'a été signalé qu'en 1980. Dendrodoïne est un matériel cytotoxique isolé du tunicier marin *Dendrodoagrossularia*.



**Figure XVI : (5 - ((3-N-diméthylamino) -1, 2,4 thiadiazolyl) -3-indanyl méthanone)**

Les algues marines sont parmi les sources naturelles les plus riches de composés bioactifs. Plusieurs de ces composés uniques ont montré des activités pharmacologiques pour de nombreuses maladies mortelles. La dendrodoïne (5 - ((3-N-diméthylamino) -1, 2,4 thiadiazolyl) -3-indanyl méthanone) est un alcaloïde extrait de l'algue marine

Dendrodoagrossularia. Il possède une unité 1, 2,4-thiadiazole, une rareté parmi les produits naturels. Les aminothiazoles ont une large gamme d'activités biologiques telles que des propriétés anti-tumorales et antioxydants.

### ✓ Etidiazole

L'étidiazole (5-éthoxy-3-trichlorométhyl-1, 2,4-thiadiazole), est un produit commercial utilisé comme fongicide pour le sol et comme composant de pansements pour semences. Plusieurs formulations de ce composé sont vendues sous une variété de noms tels que Terrazole, Pansoil, Truban, Aaterra®, etc. Le produit est utile pour le contrôle du pythium et phytophthora spp et d'autres maladies fongiques du gazon, des légumes, des fruits, coton, arachides, plantes ornementales et tabac.

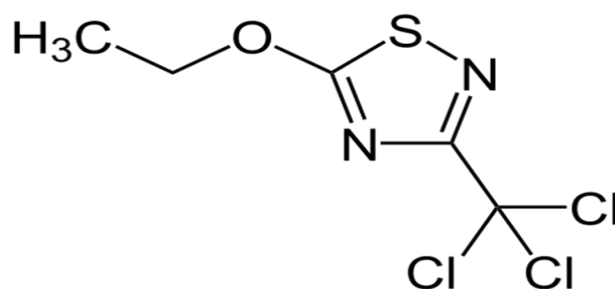


Figure XVII : (5-éthoxy-3-trichlorométhyl-1, 2,4-thiadiazole)

### Références

- [1]. A.R.katritzky ; A. J. Boulton,editeurs, advances in Heterocyclic Chemistry,vol.1 Academic Press, New York (2001).
- [2]. H. Suchitzky ; O. Meth-Cohn , Heterocyclic Chemistry ,the Royal Chemical Society , London, vol.1 (1980)-vol. 5 (1986).
- [3]. Joule, J, A. and Mills, K., Heterocyclic Chemistry ,5th edition ,Wiley,(2010).
- [4]. R. Panico ; J.-C. Richer ,Nomenclature UICPA des composés organique, Dunod ,Paris (1994).
- [5]. B. Sharma ; A. Verma ; S. Prajapati ; U.K. Sharma , International journal of Medicinal Chemistry ,(2013).

- [6]. N.Kushwaha ; Swatantra K. S. Kushwaha ; A.K. Rai , International journal of Chem Tech research 4 (2012).
- [7]. S. Srivastava ; R. K. Prasad ; R. Saini, World Journal of Phamacy and Pharmaceutical Sciences3 (2014).
- [8]. R.L.Toung, J.Wodzinska, W. Li, J.Lowrie, R. Kurkreja, D. Desilets, K. Karimian, and T.F. Tam, Bioorg. Med.Chem. Lett.13, 5529,(2003).
- [9]. J.E. Franz, O.P.Dhingra, in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, (1984).



## **Chapitre II**

### **Les complexes de transfert de charge**



## *Chapitre II*

### *Les complexes de transfert de charge*

#### **II.1 Historique**

Les différentes couleurs de l'iode dans divers solvants ont attiré l'attention des chercheurs depuis plus d'un demi-siècle avant la publication de la théorie de Mulliken en 1950. Beckmann a montré que les différences de couleurs ne sont pas dues à un changement dans la masse moléculaire de l'iode et a expliqué l'apparition de la couleur brune par la solvation. Lachman a soutenu cette explication, soulignant que les solvants qui donnent une couleur violette sont saturés et ceux qui donnent des couleurs brunes sont insaturés. Ils ont indiqué que l'addition d'alcool en petite quantité à une solution d'iode dans du chloroforme n'est pas suffisante pour déplacer la couleur du violet au marron brun. Par la suite Hildebrand et Glascock ont constaté que lorsque l'iode et un alcool ont été ajoutés à la fois à un solvant de couleur violet comme le bromoforme ou le bromure d'éthylène, le point de congélation de la solution diminue considérablement et devient inférieure à celui des additifs et ainsi indiquant la combinaison de l'iode avec de l'alcool.

En outre, ils ont étudié en utilisant les méthodes colorimétriques les équilibres de l'iode avec de l'alcool d'éthyle, l'acétate d'éthyle et du nitrobenzène dissous ensemble dans un solvant de couleur violet tel que le tétrachlorure de carbone, le chloroforme ou le disulfure de carbone, ils ont trouvé dans chaque cas, une constante d'équilibre qui correspond à un composé [1]. Puis ils ont calculé la chaleur de combinaison dans un cas.

Ces travaux ont été suivis d'une longue série d'enquêtes sur le problème général. L'ensemble de ces enquêtes a été bien résumé en 1933 par Gmelin. Et depuis toutes les théories connues jusqu'à 1949 ainsi que les résultats des travaux publiés sur ce sujet comme ceux de Waentig, Groh et Walker sont devenus incapables d'expliquer les différentes couleurs de l'iode dans les divers solvants.

La communauté scientifique à l'époque n'a pas encore compris le phénomène et continue de poser la question :

- Pourquoi et comment l'iode à la présence d'un composé organique donne des différentes couleurs ?

## II.2 Les complexes de transfert de charge

La question précédente est restée sans réponse jusqu'à la publication de la théorie de Robert Sanderson Mulliken en 1950 où il a pu expliquer le phénomène par la réaction de complexation par transfert de charge (TC).

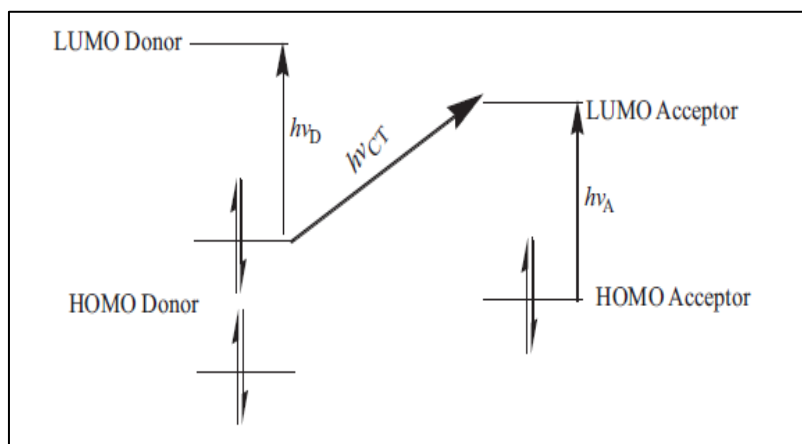
### 1.2.1. La théorie de Mulliken (théorie donneur - accepteur)

La théorie de Mulliken explique que le transfert de charge intermoléculaire donne naissance à un nouveau type de complexe appelé complexe de transfert de charge (CTC), ce dernier est le produit des interactions intermoléculaires entre un donneur d'électrons  $\pi$  ou  $n$  – (substance comportant des sites donneurs tel que : N, O, S,.....)- et un accepteur d'électrons  $\sigma$  ou bien  $\pi$ .

Le complexe de transfert de charge se forme suite à une transition électronique accompagnée par la migration de la charge de la plus haute orbitale moléculaire remplie (HOMO) du donneur (D) vers la plus basse orbitale moléculaire vacante (LUMO) de l'accepteur (A)[2].

Le transfert d'électron du donneur vers l'accepteur lors de la transition intermoléculaire peut être partiel ou total et le complexe formé se caractérise par une nouvelle bande d'absorption, appelé spectre de transfert de charge intermoléculaire. Généralement ces complexes ont une couleur intense et absorbe le rayonnement dans la région visible.

La théorie de Mulliken est applicable seulement sur les donneurs et accepteurs qui sont des molécules neutres ayant des couches saturées.



**Figure.1** : Représentation d'un transfert de charge selon la théorie des OM.

Mulliken a exprimé la théorie de transfert de charge en termes de la mécanique quantique selon cette théorie, l'interaction d'un état fondamental non lié  $\Psi_0$  (DA) et d'un état excité polarisé  $\Psi_1$  (D+A-) conduirait à :

Un état fondamental stabilisé dont la fonction d'onde  $\Psi_0'$  est donnée par :

$$\Psi_0' = \Psi_0 (DA) + \lambda \Psi_1 (D+A-)$$

Un état excité de transfert de charge  $\Psi_1'$  :

$$\Psi_1' = \Psi_1 (D+A-) + \mu \Psi_0 (DA)$$

$\lambda$  et  $\mu$  : sont généralement négligeables devant l'unité.

Il considère que la bande de transfert de charge du complexe est associée à la transition électronique  $\Psi_0' \rightarrow \Psi_1'$

Ce calcul peut être généralisé en incluant un troisième terme correspondant à la structure (D+A-) dont la fonction d'onde est :  $\Psi_2$

Dans le cas d'un donneur faible et d'un accepteur faible on introduit d'autres constantes et la fonction d'onde  $\Psi_N$  (DA) s'écrit :

$$\Psi_N (DA) = a \Psi_0 (DA) + b \Psi_1 (D+A-) + c \Psi_2 (D-A+)$$

$\Psi_0$  : fonction d'onde non liante.

$\Psi_1$  : fonction d'onde non liante.

$\Psi_2$  : fonction qui se rapporte à la liaison semi polaire lors de transfert d'électron de D à A.

$\Psi_2$  : Fonction d'onde correspondant à la structure DA.

a, b, c sont des constantes telle que :

- $c \ll b$
- $b^2 / a^2$  est très petite.

L'énergie E de l'état fondamental associée à la fonction d'onde totale du complexe est

$$(W_0 - E)(W_1 - ES) = (H_{01} - ES)^2$$

$W_0$  : énergie associée à la structure (DA).

$$W_0 = \int \Psi_0 H \Psi_0 dr$$

$W_1$  : énergie associée à la structure (D+A-).

$$W_1 = \int \Psi_1 H \Psi_1 dr$$

H : hamiltonien exact d'un complexe formé d'un nombre entier de noyaux et d'électrons.

ES : recouvrement de fonctions correspondantes aux structures (DA) et (D+A-)

$$S = \int \Psi_1 \Psi_1 dr$$

H01 : énergie d'interaction de (DA) et (D+A-)

$$H_{01} = \int \Psi_1 H \Psi_0 dr$$

Il est possible d'évaluer les affinités électroniques relatives  $E(A)$  des accepteurs à partir des spectres de transfert de charge car le maximum de la bande de transfert de charge est donné par l'équation suivante :

$$V = I_{\text{Pi}}(D) - E(A) - \Delta$$

Pi : Potentiel d'ionisation du donneur.

$\Delta$  : différence entre les énergies de liaison des composés dans les états fondamentaux et excités, ce terme doit se varier avec la nature des constituants du complexe.

Les donneurs d'électrons dont le Pi est faible forment généralement des complexes de transfert de charges avec les accepteurs possédant une affinité électronique élevée. Dans ce cas les bandes d'absorption de transfert de charge se déplacent par rapport à celles des composantes vers des longueurs d'ondes plus élevées.

L'énergie de transition de transfert de charge est donnée par la relation de mécanique quantique ci-après :

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} = Cste$$

$$\lambda = \frac{hc}{E} = \frac{hc}{W_1 - W_0}$$

$$E \equiv W_1 - W_0 = \frac{hc}{\lambda} \Rightarrow \lambda = \frac{hc}{W_1 - W_0}$$

$$E \equiv W_1 - W_0$$

$W_0$  : énergie associée à la fonction d'onde de l'état fondamental du complexe.

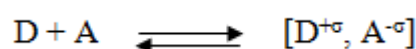
$$W_1 \equiv W_0 + \frac{hc}{\lambda} = W_0 + (W_1 - W_0)$$

$$W_1 \equiv W_0 + (W_1 - W_0)$$

$W_1$  : énergie de l'état excité du complexe.

### 1.2.2 Formation des complexes de transfert de charge

Lorsqu'une molécule de bas potentiel d'ionisation se rapproche suffisamment d'une molécule accepteuse d'électrons ayant une forte affinité électronique une déformation des nuages électronique par recouvrement aura lieu et ainsi se forme le complexe de transfert de charge.[3] L'énergie d'interaction qui en résulte de cette association est intermédiaire entre celle des liaisons de Van der Waals et celle des liaisons covalentes faibles.

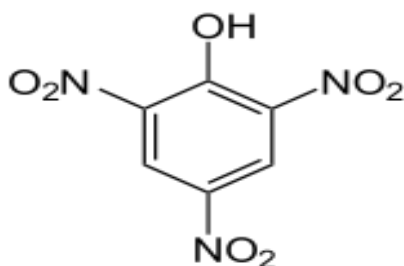


Les propriétés physico-chimiques des complexes de transfert de charges formés dans les réactions de  $\sigma$  et  $\pi$  accepteurs d'électrons avec différents donneurs tels que : les amines, les éthers couronnes, les bases de polysulfures et bases mixtes d'oxygène et d'azote ont été les sujets de nombreuses études. Il a été démontré que la stœchiométrie de la réaction ainsi que la structure de ces complexes (TC) dépendent fortement du nombre d'atomes d'azote donneur, aussi de leurs groupes attachés soit un atome d'hydrogène, un groupe alkyle comme groupes donneurs ou bien attracteurs tel que les atomes des halogènes[4].

### 1.2.3 Les accepteurs

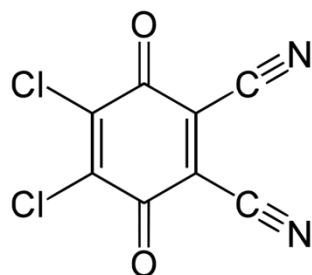
#### L'acide picrique

Fait partie des dérivés benzéniques nitrés. A l'état solide, c'est un composé cristallisé jaune et inodore. Il fond à 122 °C et explose à 300 °C. Il est soluble dans le benzène et l'acétone, il est peu soluble dans l'eau ou l'alcool [5]. L'acide picrique réagit avec plusieurs produits afin de former des picrates. Sa réaction avec certains métaux comme le plomb, le fer, le zinc, le nickel et le cuivre entraîne la formation de sels très sensibles aux chocs, à la friction et à la chaleur.



#### 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

La 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), généralement abrégée en DDQ est un réactif utilisé en chimie organique comme oxydant doux, notamment pour la déshydrogénation des alcools, des phénols et des cétones stéroïdes. Elle se décompose dans l'eau en donnant du cyanure d'hydrogène HCN, mais il est stable dans les solutions aqueuses d'acides minéraux.



## L'iode (I<sub>2</sub>)

Comme les autres halogènes, on le trouve essentiellement sous forme diatomique I<sub>2</sub>, correspondant au diiode, solide gris métallique aux vapeurs violettes.

Il joue le rôle d'un accepteur d'électron  $\sigma$  Dans les réactions de complexation par transfert de charges.

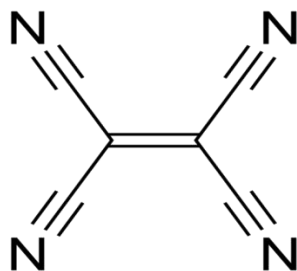
Chez l'animal et l'homme, l'excès comme la carence en iode sont associés à des pathologies sévères. Le manque d'iode inhibe la croissance neurologique et squelettique, peut être à l'origine de l'apparition de « nodules » de la thyroïde. La carence grave peut causer divers désordres mentaux (crétinisme, surtout autrefois observé chez les populations éloignées des régions maritimes, notamment en montagne). L'iode est un composant des hormones thyroïdiennes, métabolisé dans la thyroïde. Les radio-isotopes de l'iode sont par conséquent susceptibles de provoquer un cancer de la thyroïde lorsqu'ils sont absorbés par l'organisme[6].

### Tétracyanoéthylène :

Le tétracyanoéthylène, généralement abrégé en TCNE, également appelé éthylène tétracarbonitrile.

Les groupes  $-C\equiv N$  ont des orbitales  $\pi^*$  de basse énergie, de sorte que quatre groupes cyano conjugués avec la double liaison centrale constituent un système accepteur d'électrons.

Compte tenu de son caractère d'accepteur d'électrons et de sa configuration plane, le TCNE a été utilisé comme accepteur pour préparer de nombreuses structures supraconductrices organiques en formant des complexes de transfert de charge. Ainsi pour le dosage de plusieurs substances actives dans les formulations pharmaceutiques



### Références

- [1]. H.A. Benesi ; J.H. Hildebrand, J.Am.Chem.Soc.70,2703.(1949).
- [2]. R.S.Mulliken .J.Am.Chem.Soc.72, 600-608.(1950).
- [3]. A.S.N.Murthy, A. P. Bhardwaj, Spetrochim. Acta 39 A 415.(1983).
- [4]. S.Y.ALQaradawi, E.M. Nour ,Spectrosc. Lett.37, 337 .(2004).
- [5]. M. Walasch , M. Sharaf- EL Din, M. E.-S. Metwalli ; M. Reda Shabana.Arch Pharm Res Vol.27,No 7,720-726.(2004).
- [6]. S.Y.ALQaradawi, E.M.Nour ,J.Mol. Struct.794, 251.(2006).



## **Chapitre III**

### **Modélisation moléculaire**



## *Chapitre III*

# *Modélisation moléculaire*

La modélisation moléculaire est la science (ou art) de représenter des structures moléculaires et de simuler numériquement leur comportement avec les équations de la physique quantique et classique.

Les programmes de la chimie computationnelle permettent aux scientifiques de produire et de présenter des données moléculaires, incluant la géométrie (longueurs de liaison, angles de liaison, angles de torsion), les énergies (chaleur de formation, de l'énergie d'activation, etc.), les propriétés électroniques (moments, charges, potentiel d'ionisation, affinité électronique), les propriétés spectroscopiques (modes de vibration, déplacements chimiques) et les propriétés physico-chimique (volumes, surfaces, la diffusion, la viscosité, etc.).

### **III.1 Objectifs**

Les principaux objectifs de la modélisation moléculaire sont [1].

Visualisation infographique et dessin des molécules à partir des données structurales et par l'utilisation d'un système informatique.

Utilisation de banques des données pour identifier les systèmes moléculaires.

Obtention d'informations sur les mouvements dynamiques des molécules et sur leurs énergies.

Calcul du champ de force empirique pour déterminer les propriétés moléculaires et les distances inter atomiques.

Reproduction et prédiction qualitative des propriétés des molécules et des macromolécules.

Corrélation entre des propriétés moléculaires et une structure moléculaire donnée.

Evaluation de la validité d'une structure moléculaire.

Application de la représentation infographique à la reconnaissance des molécules issues de chimie organique, bio-organique et médicale ou de la science des matériaux.

### **III.2 Principe**

Modéliser une molécule consiste à préciser à partir de calcul, la position des atomes qui la constituent dans l'espace et de calculer l'énergie de la structure, ainsi engendrée une représentation « la plus proche possible de la réalité » correspondra à une structure de plus basse énergie [2].

### III.3 Méthodes

Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en deux catégories (Figure III.1) :

- ✓ Les méthodes quantiques
- ✓ Les méthodes empiriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire).

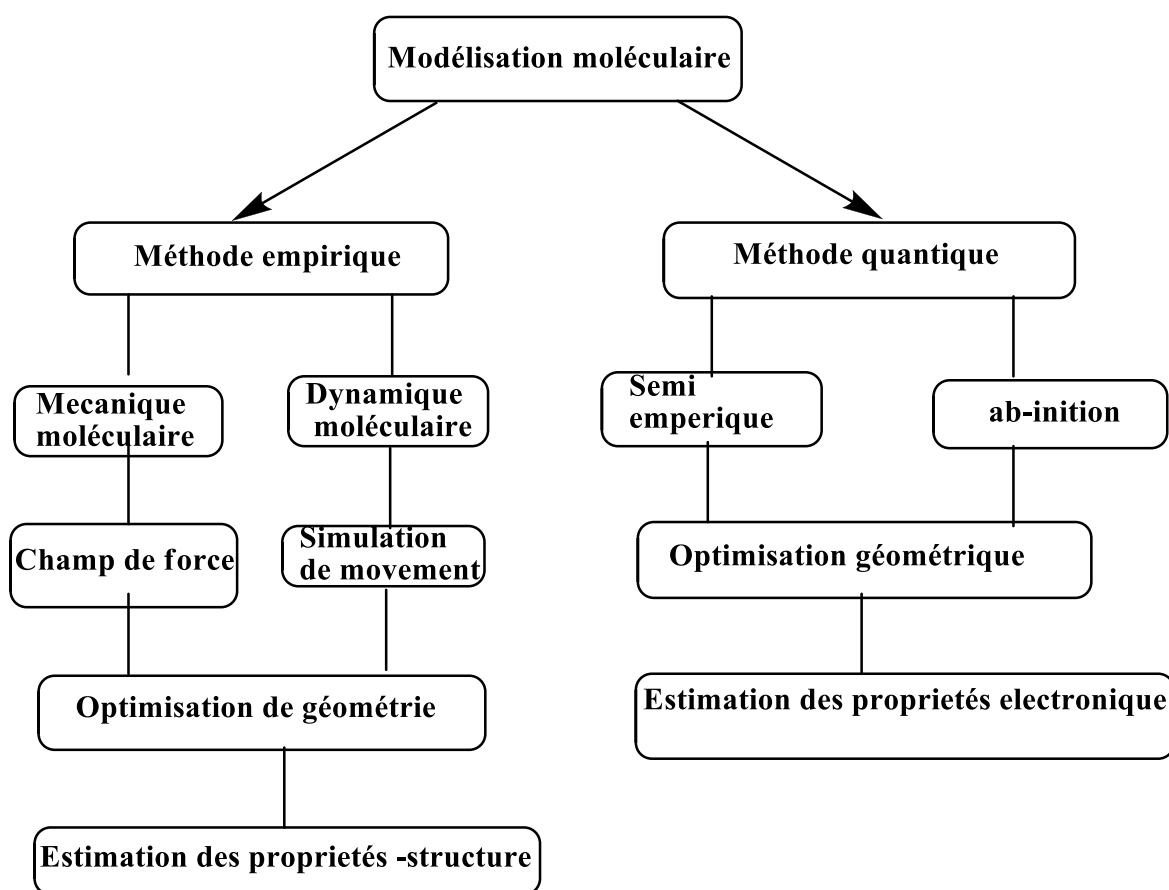
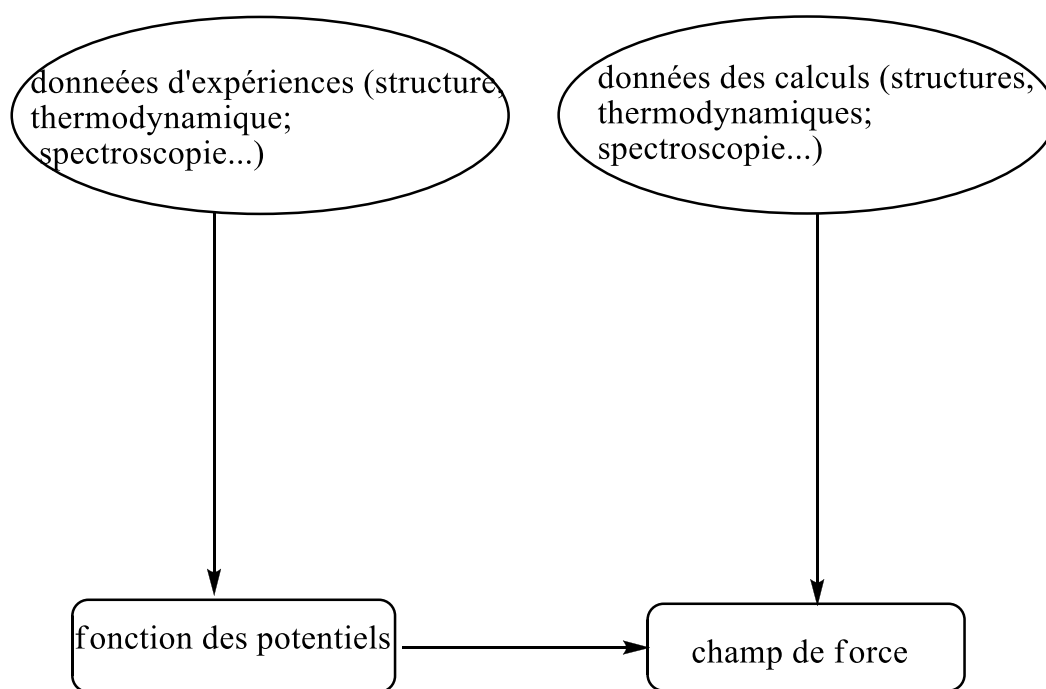


Figure III.1 : Organigramme de la modélisation moléculaire.

### II.3.1 Méthode mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire est une méthode empirique résultant de l'ajustement (filtrage) de résultats expérimentaux sur des fonctions mathématiques simples. Cette théorie présente la molécule comme une espèce de modèle moléculaire flexible dans lequel les atomes sont des sphères et les liaisons entre les atomes des ressorts. Les calculs de la mécanique moléculaire constituent une méthode d'analyse conformationnelle quantitative.

L'énergie conformationnelle est la sommation de termes d'interactions évalués à partir des tables précalculés (les champs de force) contenant les constantes d'élongation, de déformation, de torsion, d'attraction et répulsion électrostatique. C'est la méthode la plus retenue car elle engendre les temps de calcul les plus courts.



**Figure III.2 :** Mécanisme de champ de force.

Dans le cadre de la mécanique moléculaire, un champ de force est un ensemble des potentiels et des paramètres permettant de décrire la structure de l'énergie potentielle d'un système de particules. Les champs de force les plus répandus sont :

- AMBER HOLLMON[3] : protéine, acide nucléique.
- CHARMM KARPLUS[4] : protéines.

- MM2, MM3, MM4, MM<sup>+</sup> [5]: Allingues molécules organique de petites tailles.
- BIOSYM MSI[6] : protéines molécules organique.
- SYPYL TRIPOS : molécules organiques.

### II.3.2 La dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire est la méthode la plus utilisée pour la simulation des systèmes réels. Elle prend en compte l'effet de la température, de la pression et du temps, calcule les trajectoires des atomes et approche la flexibilité des molécules, leur comportement en solution et les modes de vibration.

### II.3.3 La mécanique quantique (MQ)

Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons repartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent rédhibitoires qui limitent leurs usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité.

La mécanique quantique, consiste à l'utilisation des méthodes basées sur la résolution d'une équation différentielle fonction des seules coordonnées électroniques du système (équation de Schrödinger). Le principe de ces calculs est d'exprimer les orbitales moléculaires comme combinaisons d'orbitales atomiques ou «bases».

$$H\psi = E\psi$$

Où:

$\psi$  : La fonction d'onde du système.

$E$  : Énergie associée à cette fonction.

$H$  : Hamiltonien de l'énergie.

#### III.3.3.1 Méthodes ab-initio

Les méthodes ab-initio sont des méthodes de chimie numérique basée sur la mécanique quantique. Ces méthodes n'incluent aucun empirique ou paramètres semi empiriques dans leurs équations étant dérivé directement des principes théoriques[7].

Dans une première approximation les mouvements des noyaux sont séparés de ceux des électrons c'est l'approximation de Born oppenheimer.

Donc l'équation précédente peut s'écrire :

$$H_{el}\psi_{el}(r.R) = E_{eff}(R)\psi_{el}(r.R)$$

Où:

$H_{el}$  : est l'hamiltonien électronique.

$H_{el}(r.R)$  : La fonction d'onde électronique qui dépend des coordonnées des électrons ( $r$ ) aussi bien des coordonnées des noyaux ( $R$ ).

$E_{eff}(R)$  : L'effective qui dépend des coordonnées de noyaux ( $R$ ).

L'hamiltonien électronique fera intervenir trois termes : l'énergie cinétique des électrons, l'attraction électrostatique des électrons par le champ des noyaux et la répulsion électrostatique entre électrons.

$$H_{el} = \sum h^2 \Delta_i^2 / 8\pi^2 m_e - \sum \sum Z\alpha e^2 / \zeta_o r_{i\alpha} + \sum e^2 / 4\pi \zeta_o r_{i\alpha}$$

Où:

$n$  : Le nombre d'électron.

$m_e$  : La masse d'électron.

$Z_e$  : Numéro atomique.

$i, \alpha$  : Indice de sommation respective sur les électrons et les noyaux.

### III.3.3.2. Méthode Hartee Fock(HF)

La méthode de Hatree- Fock est une méthode de résolution approchée de l'équation de Schrödinger d'un système quantique à N électrons utilisant le principe variationnel dans laquelle la fonction d'onde approchée est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater :

$$\Psi^{HF} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\xi_1) & \phi_2(\xi_1) & \dots & \phi_N(\xi_1) \\ \phi_1(\xi_2) & \phi_2(\xi_2) & \dots & \phi_N(\xi_2) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \phi_1(\xi_N) & \phi_2(\xi_N) & \dots & \phi_N(\xi_N) \end{vmatrix}$$

Les spin-orbitales  $\phi_i(\xi_i)$  sont les solutions d'un système d'équation différentielles couplées appelées équations de Hartee-Fock :

$$\hat{F} \phi_i(\zeta_i) = \varepsilon_i \phi_i(\zeta_i)$$

Où  $F$  est l'opérateur de Fock. Dans le cas des atomes et des molécules[8], l'opérateur de Fock a pour expression :

$$\hat{F} = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_{r_i}^2 + \hat{V}_{eN}(r_i) + \sum_j \hat{J}_j - \hat{K}_j$$

L'opérateur  $-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_{r_i}^2$  correspond à l'énergie cinétique de l'électron  $i$ . L'opérateur  $V$  décrit le potentiel électrostatique entre cet électron et le(s) noyau(x). L'opérateur  $J$  ou opérateur coulombien représente le potentiel moyen créé par les autres électrons et  $K$  ; l'opérateur d'échange, la correction à ce potentiel due à l'antisymétrie.

$$\hat{J}_j = \int \phi_j^*(\zeta_2) \frac{1}{|r_2 - r_1|} \phi_j(\zeta_2) d\zeta_2$$

$$\hat{K}_j = \int \phi_j^*(\zeta_2) \frac{1}{|r_2 - r_1|} \phi_i(\zeta_2) \phi_j(\zeta_1) d\zeta_2$$

Dans cette méthode la répulsion coulombienne électron-électron n'est pas spécifiquement prise en compte, seul son effet moyen est inclus dans le calcul.

### III.3.3.3 Méthodes post Hartree-Fock

En chimie numérique, les méthodes post-Hartree-Fock sont un ensemble de méthodes développées afin d'améliorer et dépasser la méthode Hartree-Fock (HF), méthode du champ auto-consistant (SCF pour self-consistent Field). Elle y ajoute la corrélation électronique qui est une façon plus précise d'inclure les répulsions entre électrons que dans la méthode Hartree-Fock ou elles sont seulement moyennées.

### III.3.3.4 Méthodes de la fonctionnelle de la densité DFT

(Density functional theory) constitue actuellement l'une des méthodes les plus utilisées dans le calcul quantique de la structure électronique de la matière.

Contrairement à la méthode Hartree-Fock et les méthodes post-HF, les méthodes DFT utilisent la densité électronique en lieu de la fonction d'onde multiélectronique, l'énergie apparaît comme étant une fonctionnelle (une fonction de fonction) de la densité électronique.

Cette technique a permis à la chimie théorique de s'attaquer à des problèmes non envisageables jusqu'à maintenant en donnant des résultats très cohérents avec les résultats expérimentaux mais malheureusement elle est très coûteuse en temps et en argent.

$$p(r) = \psi^*(r)\psi(r)$$

Les fonctionnelles les plus fréquemment utilisées en théorie DFT est la fonctionnelle B3LYP (Becke-3 paramètres-Lee, Yang, Parr).

### III.3.3.5. Méthodes quantiques semi-empiriques

Les méthodes semi-empiriques sont des techniques de résolution de l'équation de Schrödinger de systèmes à plusieurs électrons. Contrairement aux méthodes ab-initio les méthodes semi-empiriques utilisant des données ajustées sur des résultats expérimentaux afin de simplifier les calculs. La longueur et la difficulté des calculs est en grand partie due aux intégrales bioélectroniques qui apparaissent aux cours du processus de résolution, de celles-ci. Elles sont généralement écrites sous une forme simplifiées[9].

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées sont : La géométrie, les spectres de vibration, les spectres d'absorption UV, les moments dipolaires, les spectres électroniques et les fonctions responsables de la réactivité chimique (Orbitale HOMO, LUMO.).

#### III.3.3.5.1 Caractéristiques

Dans les méthodes semi-empiriques les calculs sont simplifiés par diverses approximations:

- seuls les électrons de valence sont traités de manière explicite dans les calculs.
- un grand nombre d'intégrales bioélectroniques sont négligés.
- les intégrales restantes sont remplacées par des paramètres empiriques.

Les méthodes semi-empiriques sont fondées sur deux types d'approximations qui portent essentiellement sur l'évaluation des intégrales bioélectroniques.

Ainsi on distingue :

**L'approximation ZDO** : (Zéro Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre les paires d'orbitales différentes.

**L'approximation NDDO** : (Neglect of Diatomic Diverential lovertap) dans laquelle les interactions électron-électron sont prises en compte seulement si les orbitales atomiques sont situées sur des atomes différents.

Il existe différents types de paramétrisation NDDO (MNDO, AMI, PM3...) qui diffèrent par la valeur des paramètres utilisés et le traitement de certaines interactions, et donnent des résultats plus ou moins proches de l'expérience selon l'observable étudiée. Ces

paras métrisations sont obtenus par ajustement des propriétés calculées sur les propriétés expérimentales d'un ensemble des molécules de référence.

- **Le modèle MNDO:** (Modified Neglect Diatomic Overlap) date de 1977. Il n'est plus guère utilisé que dans sa version comportant des orbitales d (MNDOd), permettant de traiter certains composés organométalliques. Il est utilisé au niveau Hartree-Fock (méthodes SCF/MNDO ou SCF/MNDOd), Parfois au niveau Interaction de Configuration.
- **AM1 Austin model 1 (1985)** : Le modèle AM1 de Dewar a été développé pour éliminer les problèmes inhérents de MNDO ou il a surestimée la répulsion entre atomes lorsqu' ils sont séparés d'une distance approximativement égale a la somme de leurs rayons de Van der Waals, ou il y a :
  - Amélioration : liaison H, meilleures barrières d'activation, chaleur de formation 40% mieux.
  - Faiblesse : valence s et p seulement, composés hypervalent, enthalpie d'activation élevée, liaison O - O trop courte.
  - Précisions typiques:  $\Delta H_f \pm 8$  kcal/mol, dipôle  $\pm 0.5D$ , liaison  $\pm 0.06\text{\AA}$ , Angle  $\pm 4^\circ$ .
- **PM3 parameterized model 3 (1989)** : Le modèle PM3 développé par Stewart, dérivé également de MNDO ou il y a :
  - ✓ Améliorations : atomes hypervalent, meilleures géométrie, meilleures liaisons H.
  - ✓ Faiblesses : charges partielles, amides pyramidaux, haut barrière pour transfert de proton, attraction de Van der Waals élevées.
  - ✓ Précision typiques :  $\Delta H_f \pm 8$  kcal/mol, dipôle  $\pm 0.5D$ , liaison  $\pm 0.06\text{\AA}$ , Angle  $\pm 4^\circ$ .
- **PM6** : La plus récente méthode intégrée dans le logiciel GAUSSIAN. Elle apporte des corrections au modèle PM3.

### III.4. Solvation

Généralement les réactions chimiques et biologiques ont lieu en solution et les effets dus au solvant peuvent être très importants. Celui-ci influe directement sur les interactions non liantes et sa présence peut être simulée de deux manières: en introduisant effectivement les molécules de solvant dans le système étudié (solvant explicite) ou bien en mimant sa présence implicitement dans les calculs de la fonction d'énergie (solvant implicite)



### III.4.1 Solvation implicite

La manière la plus simple pour modéliser les effets de solvant, sans inclure des molécules explicites consiste à donner à la constante diélectrique  $\epsilon$  du potentiel coulombien la valeur correspondante au solvant désiré ( $\epsilon = 80$  pour l'eau). D'autres modèles de solvant implicite ont été mis au point, tel que ceux basés sur un continu électrostatique qui définissent le soluté et le solvant comme étant des régions ayant des constantes diélectriques différents.

### III.4.2. Solvation explicite

C'est la manière la plus rigoureuse d'appréhender le comportement d'une molécule. Cependant le coût calculatoire est important puisqu'il faut tenir compte dans le calcul de la fonction d'énergie potentielle, non seulement des termes qui concernent le soluté, mais aussi de ceux qui concernent le solvant.

### III.4.3. Modèles de solvation

Lorsqu'une molécule est placée dans un solvant, son environnement se trouve modifié et celui-ci agit sur les différentes propriétés de la molécule. Le solvant a une influence sur :

- la structure de la molécule, sa géométrie
- les différentes énergies de la molécule
- les différents spectres de la molécule

Il est donc nécessaire de tenir compte de ses variations lorsqu'on souhaite étudier les propriétés des molécules.

#### √ **Modèle PCM (Polarizable Continuum Model)**

Le modèle PCM est un modèle continu de solvant qui permet de traiter les effets de solvant de façon efficace. Il consiste à traiter le solvant comme un continuum polarisable caractérisé par sa constante diélectrique relative  $\epsilon_r$ , dans laquelle chaque molécule de solvant est considérée comme une molécule séparée.

#### √ **Modèle TIP3P (Transferable Intermolecular Potential)**

Ce modèle traite la molécule d'eau comme rigide, celle-ci comprend trois sites d'interactions électrostatiques c'est-à-dire la charge partielle positive des hydrogènes et celle négative de l'oxygène. L'interaction électrostatique est modélisée par la loi de coulomb, celle de Van der

Waals entre deux molécules d'eau sera calculée d'après la fonction de Lennard-Jones avec seulement un simple point d'interaction par molécule, centré sur l'atome d'oxygène.

### Références

- [1]. H.C.Brown, B.C.SubhaRao, J. Amer. Soc.Vol.80,5377, (1958).
- [2]. S. Y. ALQaradawi, E.M. Nour, Sptrochim. Acta; Biomol. Spectrosc. Vol.68,908, (2007).
- [3]. A. Szent-Gyorgyi, introduction to Submolecular, Acad. Press New York.(1960).
- [4]. A. Dozal, H.Keyzer, H.K. Kim, W. W. Way, Int. J. Antimicrob. Agents.Vol 14,261,(2000).
- [5]. A.D. Becke, J. Chem.Phys.Vol98,5648,(1993).
- [6]. M. Nagaraju, G.N. Sastry, J.Phys. Chem. A.Vol 113,9533,(2009).
- [7]. W.J. Hehre, L.Radom, P.V.R. Schleyer,J.A.Pople, "Ab Initio Molecular Orbital Theory", New York.(1986).
- [8]. L. Liu, O.X. Guo, J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem, Vol.50,95, (2004).
- [9]. Boucekkine G. Méthodes de la chimie quantique. Techn. Ing. AF6050,(2007).



## **Chapitre IV**

### **Résultats et discussion**

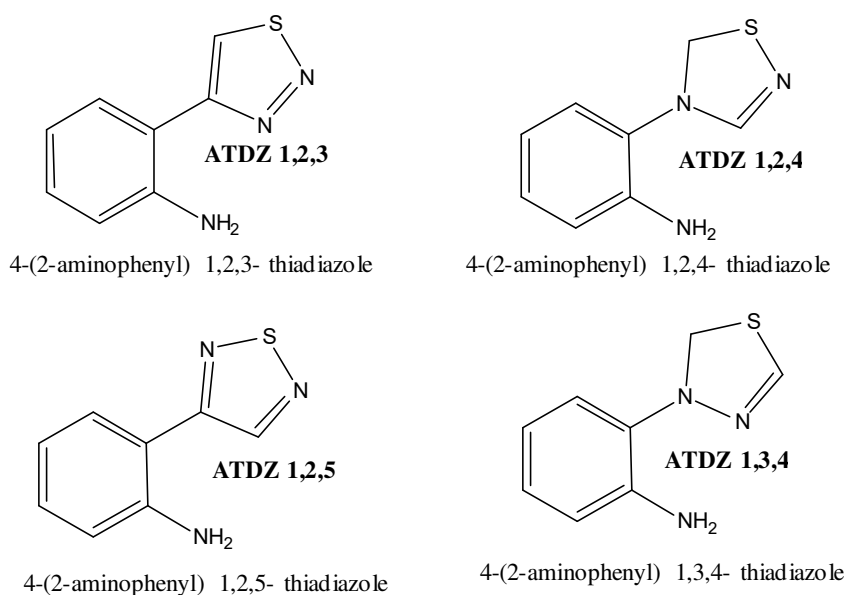
## Chapitre IV

# Résultats et discussion

### IV.1 Etude des propriétés des thiadiazoles

#### IV.1.1 Prédiction des paramètres structuraux et des charges de Mulliken

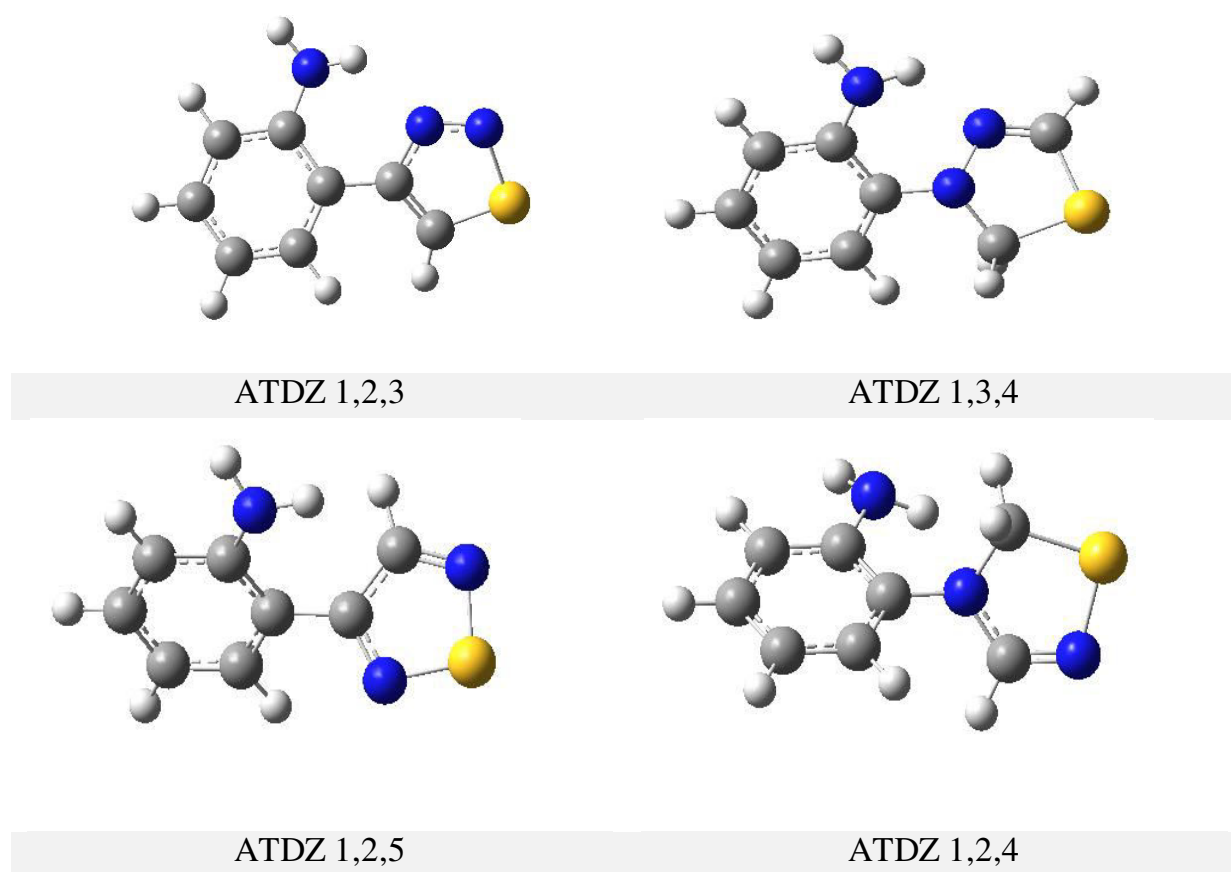
Les quatres isomères utilisés dans ce travail sont les suivants :



Les petits noyaux hétérocycliques sont d'une importance biologique exceptionnelle car ils agissent comme des éléments constitutifs des bios polymères fondamentaux ainsi que pour les médicaments naturels et synthétiques. Ainsi, il est habituel avec la famille de composés thiadiazole de se concentrer particulièrement sur les longueurs et angles de liaison dans le cycle hétérocyclique.

Chacun de ces isomères a été optimisé au niveau B3LYP/6-311++g(d,p) dans le chloroforme comme solvant par le modèle cpcm. Les calculs ont été effectués par le Gaussian 09.

Les configurations optimisées sont représentées sur Fig.IV.1.



**Fig.IV.1** Représentation des configurations optimisées des thiadiazoles étudiés.

Les tableaux suivants illustrent la comparaison des paramètres structuraux calculés du cycle thiadiazole dans les quatre isomères.

**Tableau IV.1**

Tableau des longueurs de liaison dans le cycle thiadiazole pour les quatre isomères en (Å).

	ATDZ 1, 2,3	ATDZ 1, 2,4	ATDZ 1, 2,5	ATDZ 1, 3,4
C-N	1,38030	1,37967	-	1,46701
N=N	1,27598	-	-	-
N-S	1,72434	1,75147	1,65847	-
S-C	1,69727	1,84962	1,66268	1,77588
				1,83799
C=C	1,38019	-	-	-
C-C	1,47402	-	1,47851	-
			1,44026	
N-N	-	-	-	1,39004
N=C	-	1,28213	1,32346	1,27614
			1,31302	

Selon ces résultats, on remarque que les longueurs de liaison dans les cycles diffèrent d'un isomère à un autre. Ainsi la longueur de la liaison C-N dépend également de sa position dans le cycle. Les liaisons C-N voisines d'une autre double liaison sont plus fortes que les liaisons éloignées.

Cette liaison C-N est plus forte dans l'hétérocycle ATDZ 1,2,4 que ATDZ 1,2,3.

A titre d'exemple, dans le cycle ATDZ 1,2,4 on relève une longueur de 1.37967 Å pour la liaison C-N le carbone est impliquée dans une liaison double avec l'azote. En revanche pour l'autre liaison C-N le carbone est impliqué dans une simple liaison.

A remarquer que les liaisons N-S et C-S sont les plus fragiles dans le cycle en raison de la masse molaire relativement élevée du soufre. Sous cet aspect, le cycle le plus fragile vis à vis de N-S et C-S est ATDZ 1,2,4 ( 1,75147 Å et 1.84962 Å respectivement).

Les liaisons les plus fortes sont les liaisons N=N ( 1.27598 Å dans ATDZ 1,2,3) et N=C (1,27614 Å dans ATDZ 1,3,4).

Les liaisons C-C et C=C ont des longueurs intermédiaires.

Pour les angles de liaison on a relevé les mesures de prédiction reportées dans le tableau suivant :

**Tableau IV.2**

Tableau des angles formés à partir des liaisons dans le cycle thiadiazole pour les quatre isomères en (°).

	ATDZ 1, 2,3	ATDZ 1, 2,4	ATDZ 1, 2,5	ATDZ 1, 3,4
C <sub>11</sub> -S <sub>10</sub> -N <sub>9</sub>	91,80178	93,29770	-	-
S <sub>10</sub> -N <sub>9</sub> -C <sub>8</sub>	-	108,43947	-	107,09180
S <sub>10</sub> -N <sub>11</sub> -C <sub>7</sub>	-	-	-	108,07836
N <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -N <sub>7</sub>	-	121,00520	-	-
C <sub>8</sub> -N <sub>7</sub> -C <sub>11</sub>	-	111,82061	-	-
N <sub>7</sub> -C <sub>11</sub> -S <sub>10</sub>	-	101,83950	103,47256	-
N <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -S <sub>10</sub>	-	-	116,30408	-
N <sub>11</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	-	-	-	112,52286
N <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub>	-	-	-	114,77367
N <sub>8</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>11</sub>	111,82091	-	-	-
N <sub>9</sub> -S <sub>10</sub> -N <sub>11</sub>	-	-	-	97,3317
C <sub>9</sub> -S <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	-	-	87,12097	-

S <sub>10</sub> -C <sub>9</sub> -N <sub>8</sub>	-	-	116,30408	-
C <sub>11</sub> -N <sub>7</sub> -N <sub>8</sub>	-	-	112,67906	-
C <sub>7</sub> -N <sub>8</sub> -N <sub>9</sub>	116,04187	-	-	-
N <sub>8</sub> -N <sub>9</sub> -S <sub>10</sub>	110,76198	-	-	-
S <sub>10</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>7</sub>	109,56593	-	-	-

Les résultats obtenus montrent que les valeurs des angles communs ne diffèrent que 1 à 2 degrés. Ainsi, l'angle C-S-N commun entre ATDZ 1,2,3 et ATDZ 1,2,4 paraît légèrement plus grand dans le second isomère.

En plus, l'angle S-N-C dans le ATDZ 1,2,4 est plus relativement plus élevé que dans le ATDZ 1,2,5.

L'angle N-C-S paraît plus grand (de deux degrés) dans le cycle de ATDZ 1,3,4 que dans le ATDZ 1,2,4.

L'angle le plus élevé est le N-C-N dans l'isomère ATDZ 1,2,4 avec une valeur de 121 degrés.

Par contre l'angle le plus faible est C-S-C dans ATDZ 1,3,4 avec une valeur de 87 degrés.

En plus des paramètres structuraux, il est d'usage de relever les valeurs des charges de Mulliken. Les valeurs obtenues sont reportées dans le Tableau IV.3.

**Tableau IV.3**

Valeurs des charges atomiques dans les molécules des thiadiazoles

	ATDZ 1, 2,3	ATDZ 1, 2,4	ATDZ 1, 2,5	ATDZ 1, 3,4
C <sub>1</sub>	-0,366	-0,383	-0,500	-0,329
C <sub>2</sub>	-0,348	-0,294	-0,235	-0,330
C <sub>3</sub>	-0,274	-0,109	-0,344	-0,024
C <sub>4</sub>	-0,881	-0,065	-1,157	-0,133
C <sub>5</sub>	1,735	-0,410	1,645	-0,380
C <sub>6</sub>	-0,911	0,145	-0,300	0,223
C <sub>9</sub>	-	-	-	-0,320
H <sub>18</sub>	0,299	0,287	0,271	0,296
N <sub>12</sub>	-0,310	-0,391	-0,296	-0,398
H <sub>13</sub>	0,180	0,191	0,179	0,187
H <sub>14</sub>	0,186	0,177	0,186	0,169
H <sub>15</sub>	0,162	0,184	0,170	0,169
H <sub>16</sub>	0,142	0,195	0,212	0,153
H <sub>17</sub>	0,305	0,235	0,299	0,248
H <sub>19</sub>	0,276	0,276	0,218	0,272
H <sub>21</sub>	-	0,199	-	0,262

<b>N<sub>11</sub></b>	-	-	-0,066	-
<b>N<sub>8</sub></b>	-0,202	-	-	-0,065
<b>N<sub>9</sub></b>	0,017	-0,163	-0,165	-
<b>S<sub>10</sub></b>	0,101	0,100	0,474	-0,015
<b>C<sub>11</sub></b>	0,290	-0,467	-	-0,479
<b>C<sub>7</sub></b>	-0,502	-	-0,209	-
<b>N<sub>7</sub></b>	-	0,303	-	0,285
<b>C<sub>8</sub></b>	-	-0,226	-0,382	-
<b>H<sub>20</sub></b>	-	0,216	-	0,208
<b>H<sub>17</sub></b>	0,305	0,235	0,299	0,248

**Tableau IV.4**

Partie phénylique

	<b>Atome (+)</b>	<b>Atome (-)</b>
<b>ATDZ 1, 2,3</b>	C <sub>5</sub> (1,735)	C <sub>6</sub> (-0,911)
<b>ATDZ 1, 2,4</b>	H <sub>18</sub> (0,287)	C <sub>5</sub> (-0,410)
<b>ATDZ 1, 2,5</b>	C <sub>5</sub> (1,645)	C <sub>4</sub> (-1,157)
<b>ATDZ 1, 3,4</b>	H <sub>18</sub> (0,296)	N <sub>12</sub> (-0,398)

**Tableau IV.5**

Partie hétérocyclique

	<b>Atome (+)</b>	<b>Atome (-)</b>
<b>ATDZ 1,2,3</b>	H <sub>17</sub> (0,305)	C <sub>7</sub> (-0,502)
<b>ATDZ 1,2,4</b>	N <sub>7</sub> (0,303)	C <sub>11</sub> (-0,467)
<b>ATDZ 1,2,5</b>	S <sub>10</sub> (0,474)	C <sub>8</sub> (-0,382)
<b>ATDZ 1,3,4</b>	N <sub>7</sub> (0,285)	C <sub>11</sub> (-0,479)

Bien que la partie phénylique est commune pour tous les isomères, les charges des atomes correspondants sont différentes en raison de l'influence de la nature du cycle .

Selon les résultats des Tableaux IV.3 -5, les atomes le plus électropositifs de la partie phénylique sont C<sub>5</sub>, H<sub>18</sub>, C<sub>5</sub> et H<sub>18</sub> dans les thiadiazoles ATDZ 1,2,3 , ATDZ 1,2,4 , ATDZ 1,2,5 et ATDZ 1,3,4 respectivement . Les charges les plus négatives sont portées par C<sub>6</sub>, C<sub>5</sub>,C<sub>4</sub> et N<sub>12</sub> pour les thiadiazoles cités dans l'ordre précédant.



Dans le cycle de thiadiazole, les atomes les plus électropositifs sont H7, N7, S10 et N7 alors que les plus électronégatifs sont C7, C11, C8 et C11.

Pour toutes les molécules C6, C11, C4 et C11 sont les atomes portant les charges les plus négatives pour les hétérocycles ATDZ 1,2,3, ATDZ 1,2,4, ATDZ 1,2,5 et ATDZ 1,3,4 respectivement. Ces sites privilégient l'attaque électrophile.

Les atomes portant les charges les plus positives sont C5, N7, C5, H18 dans les différents thiadiazoles et constituent des sites privilégiés pour l'attaque nucléophile.

A remarquer que la charge de l'atome N12 est négative dans les quatre isomères ce qui laisse penser que cet atome pourrait constituer un site préférentiel pour une attaque électrophile.

### IV.1.2 Prédiction des propriétés électroniques

Les résultats de l'optimisation au niveau de DFT des molécules des thiadiazoles représentés dans le Tableau IV.6 donnent également des propriétés importantes, à savoir, l'énergie (Hartree), le moment dipolaire et les énergies des orbitales HOMO (orbitale moléculaire plus haute occupée) et LUMO (orbitale moléculaire plus basse occupée).

**Tableau IV.6**

	ATDZ 1,2,3	ATDZ 1,2,4	ATDZ 1,2,5	ATDZ1,3,4
Energie, Ha	-871,636408	-872,850726	-872,831715	-871,653178
$\mu$ , Debye	2,638438	5,376291	1,337294	3,347421
E <sub>HOMO</sub> , Ha	-0,21617	-0,21050	-0,20023	-0,22105
E <sub>LUMO</sub> , Ha	-0,07635	-0,03361	-0,03303	-0,07355

L'énergie de l'optimisation donne une idée sur la stabilité de la molécule, par conséquent la molécule de ATDZ 1,2,4 ayant la plus petite énergie est donc la molécule la plus stable géométriquement.

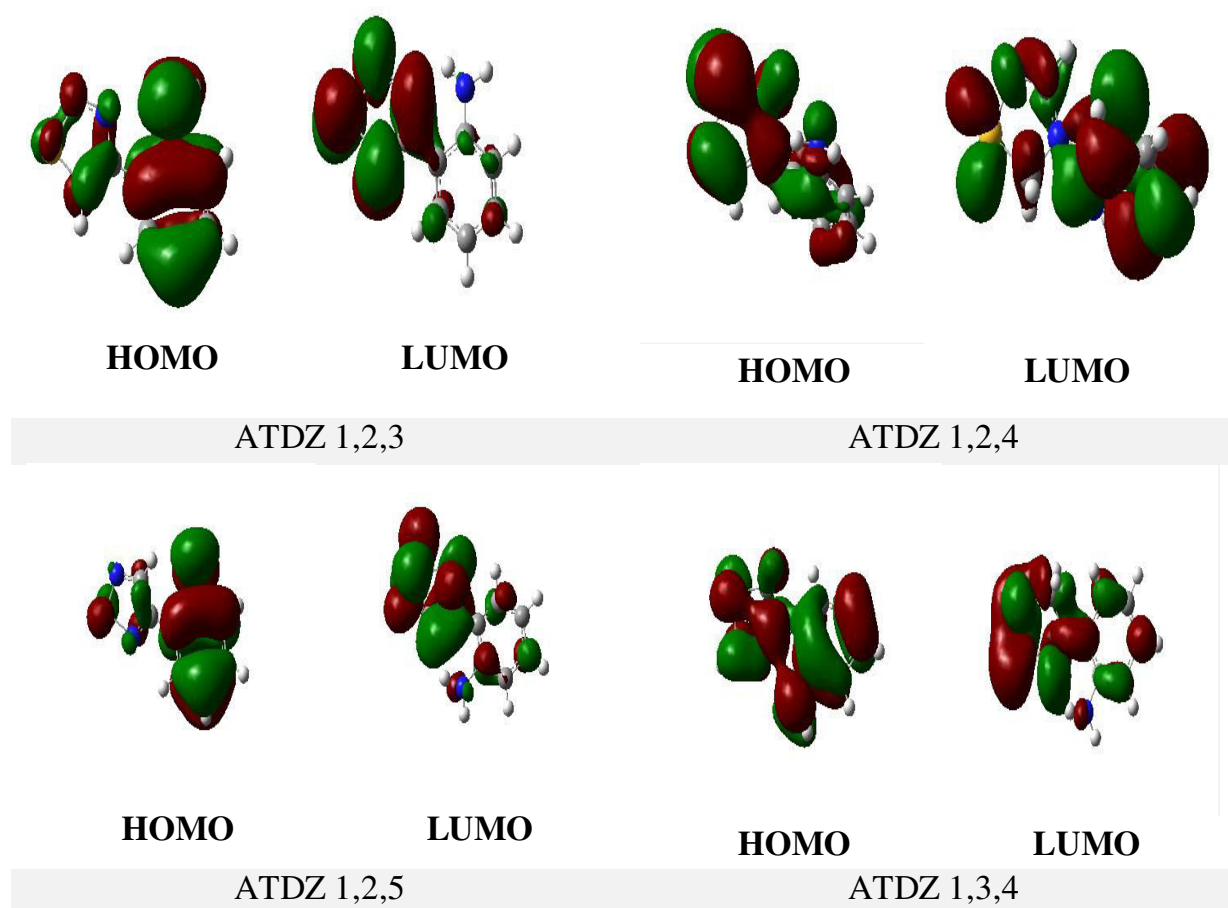
Le moment dipolaire est une information sur la juxtaposition des barycentres des charges positives et des charges négatives. Plus le moment dipolaire d'une molécule est élevé, plus la dissymétrie dans la molécule est importante. A cet effet, nous constatons que la dissymétrie la plus importante se trouve dans l'isomère ATDZ 1,2,4 ayant le moment dipolaire le plus élevé (5,376291 D). L'hétérocycle le moins polaire est ATDZ 1,2,5 avec un moment dipolaire de 1.33 D.

L'aspect important de la théorie des électrons frontières met l'accent sur les orbitales moléculaires les plus hautes occupées et les plus basses vacantes (HOMO et LUMO), au lieu

de la prise en considération de la densité électronique totale. Dans un nucléophile, nous devrions penser à la localisation de l'orbitale HOMO parce que les électrons de cette orbitale sont plus libres à participer à la réaction. De même, la théorie des orbitales frontières prédit qu'un site où la plus basse orbitale inoccupée est localisée, représente un bon site électrophile.

Plus l'énergie de l'orbitale moléculaire HOMO est élevée plus la molécule cèdera facilement des électrons, et plus l'énergie de l'orbitale moléculaire LUMO est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons.

Nous constatons donc que le pouvoir donneur des molécules ATDZ diminue dans l'ordre : ATDZ 1,3,4 > ATDZ 1,2,3 > ATDZ 1,2,4 > ATDZ 1,2,5



**Fig.IV.2** Les orbitales frontières HOMO et LUMO des quatre isomères

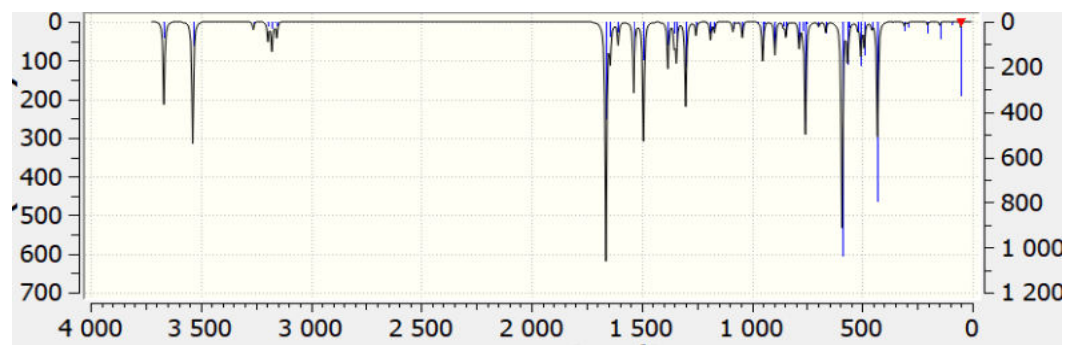
### IV.1.3 Prédiction des fréquences de vibration

Les fréquences de vibration de la plupart des groupes d'atomes caractéristiques des molécules dépendent peu du reste de la molécule : ainsi, les nombres d'onde d'absorption

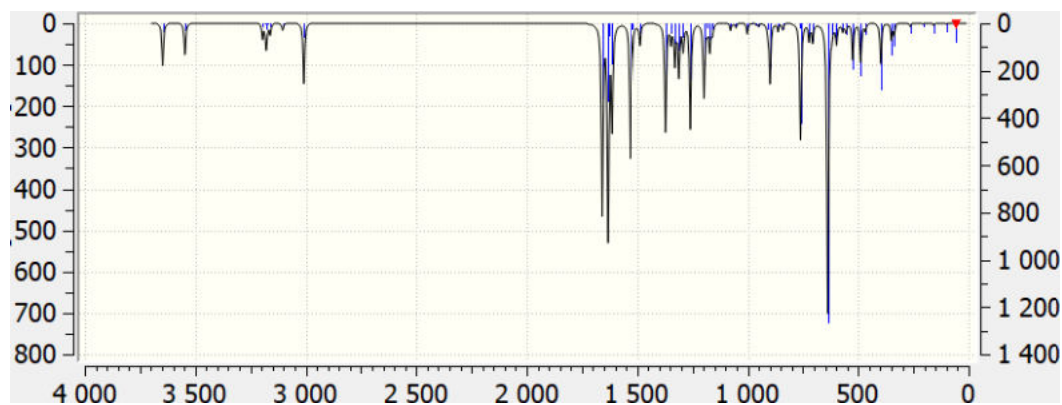
permettent alors simplement la reconnaissance de certaines liaisons ou groupes caractéristiques et donc de certaines fonctions chimiques.

Les spectres FTIR ont été prdits en phase gazeuse et les résultats sont représentés dans la figure suivante:

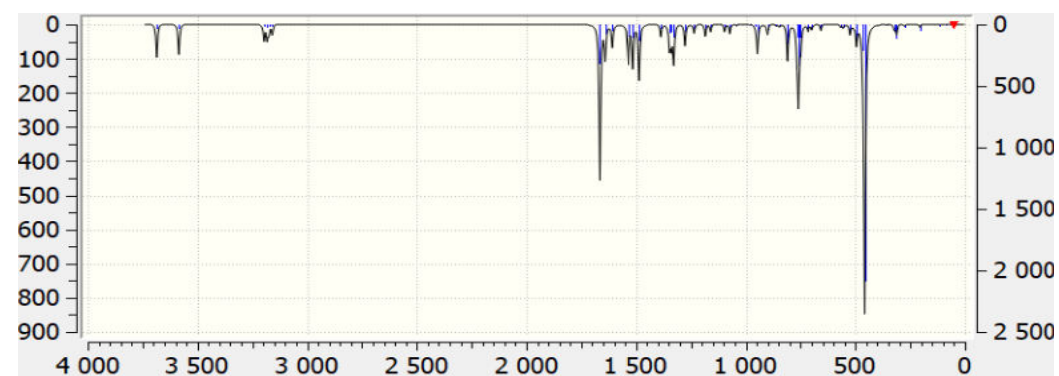
a)



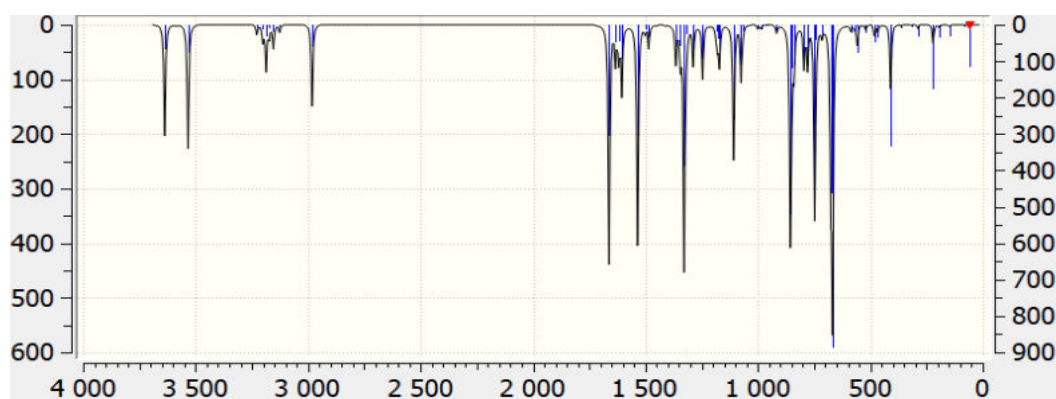
b)



c)



d)



**Fig.IV.3** Spectres FTIR des différents ATDZ

Les affectations des bandes spectrales FTIR caractéristiques les quatre isomères de thiadiazole en ( $\text{cm}^{-1}$ ), ont été présentés dans le tableau suivant :

**Tableau IV.7**

Attributions des bandes FTIR

	<b>ATDZ 1.2.3</b>	<b>ATDZ 1.2.4</b>	<b>ATDZ 1.3.4</b>	<b>ATDZ 1.2.5</b>
$\nu(\text{N-H})_{\text{as}}$	3479	3647.14	3637.48	3685.63
$\nu(\text{N-H})_{\text{s}}$	3357	3546.61	3533.90	3584.49
$\nu(\text{C-H})$	3108	3182.53	3228.28	3196.57
$\nu(\text{N-H})_{\text{plan}}$	1610	1628.89	1661.40	1664.90
$\nu(\text{C}=\text{C})$	1460	-	-	1347.78
$\nu(\text{C-N})$	1294	1197.80	1075	-
$\nu(\text{C-C})$	1285	-	-	1097.29
$\nu(\text{C-S})$	939	722.11	715.22	-
$\nu(\text{C}=\text{N})$	-	1631.64	1605.15	1386.96
$\nu(\text{N-N})$	-	-	1000.49	-
$\nu(\text{S-N})$	-	620.01	-	699.38

Selon les résultats obtenus, nous constatons que dans la partie phénylique commune aux quatre isomères, les valeurs fréquences de vibration de chaque groupe constitutif du motif dépend de la structure du cycle thiadiazole voisin.

Ainsi, les fréquences de vibration du groupement N-H asymétrique sont  $3647 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3637 \text{ cm}^{-1}$  et  $3685 \text{ cm}^{-1}$  dans les spectres respectifs des ATDZ1,2,4, ATDZ1,3,4 et ATDZ1,2,5.

Par contre dans le spectre de ATDZ1,2,3 cette bande apparait seulement à  $3479 \text{ cm}^{-1}$ .

De même, les fréquences de vibration des modes symétriques sont localisées à  $3546,61$  ;

3533 et 3584  $\text{cm}^{-1}$  pour ATDZ1,2,4 , ATDZ1,3,4 et ATDZ1,2,5. Alors que pour ATDZ 1,2,3 la bande apparaît à 3357 $\text{cm}^{-1}$ .

Les valeurs des fréquences des modes de vibration dans le plan du groupe N-H sont aussi différentes mais d'une façon moindre.

Pour la liaison C-H , les nombres d'onde dans les isomères ATDZ1,2,4 , ATDZ1,3,4 et ATDZ1,2,5 sont de 3182, 3228, 3196  $\text{cm}^{-1}$ . Par contre ATDZ1,2,3 elle est de 3108  $\text{cm}^{-1}$ .

La valeur de fréquence de vibration de C-N est plus élevée dans le ATDZ 1294  $\text{cm}^{-1}$  que dans ATDZ 1,2,4 ( 1197  $\text{cm}^{-1}$  ), ATDZ 1,3,4 ( 1075  $\text{cm}^{-1}$ ).

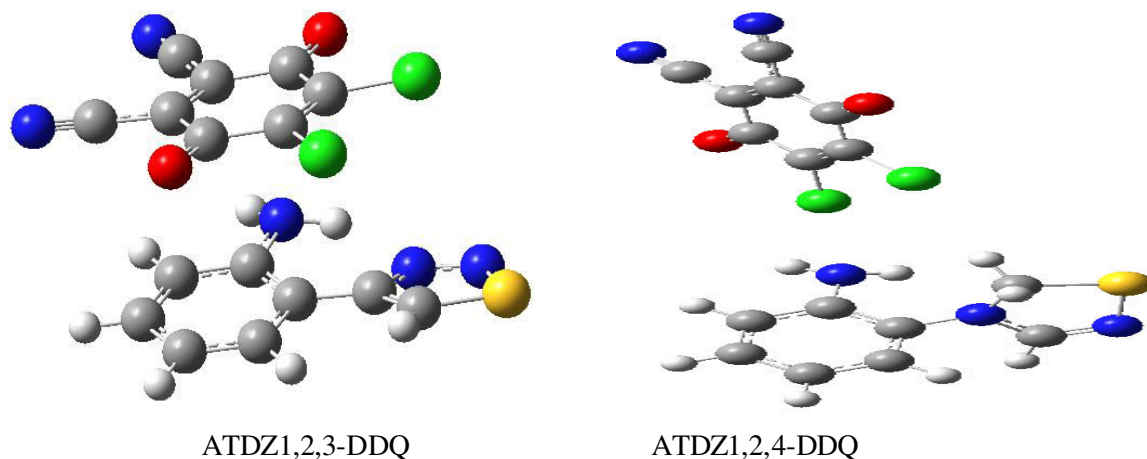
La liaison C-S vibre aux fréquences de 939  $\text{cm}^{-1}$  dans ATDZ 1,2,3 alors que dans ATDZ 1,2,4 et ATDZ 1,3,4 les bandes apparaissent aux fréquences de 722 et 715  $\text{cm}^{-1}$ .

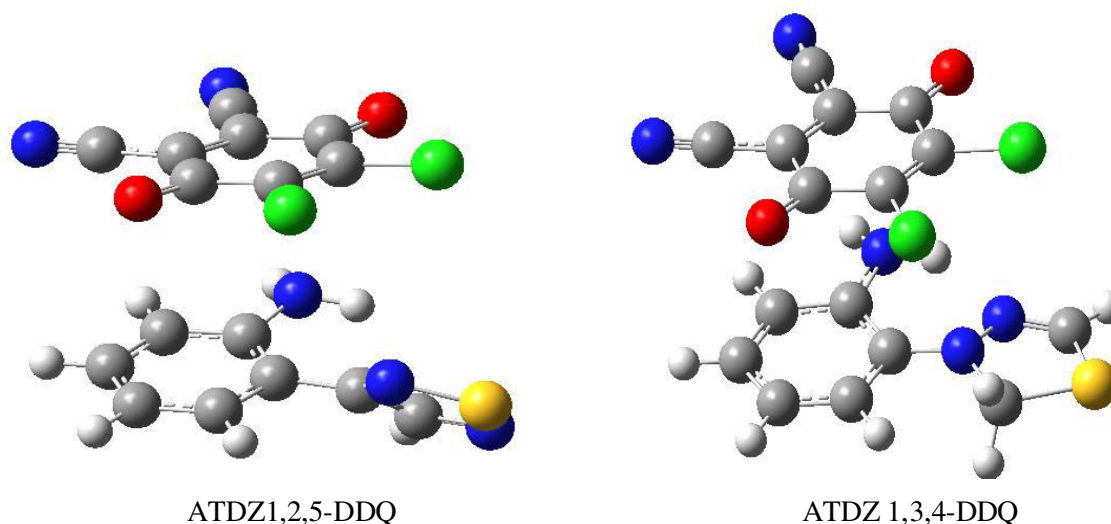
## IV.2 Etude de la complexation des thaidiazoles par le DDQ

Dans la seconde partie de ce travail, nous nous sommes proposés d'étudier l'interaction de chacun des isomères avec le DDQ.

Chacun des réactifs a été optimisé au niveau DFT/B3LYP/6-311++g(d,p) dans le chloroforme .

Les configurations obtenues des complexes sont représentées sur la figure suivante:

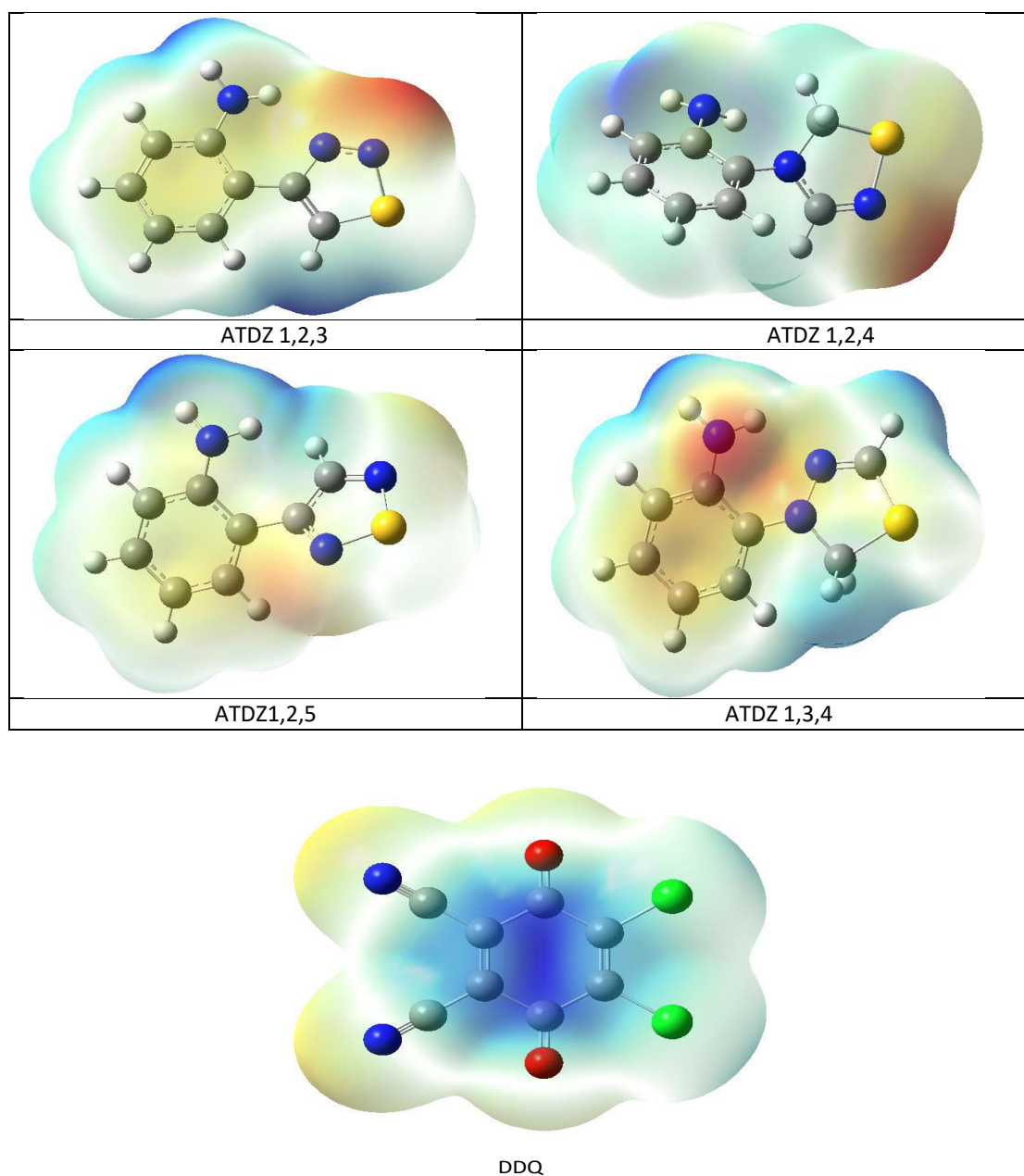




**Fig.IV.4** Configurations optimisées des complexes

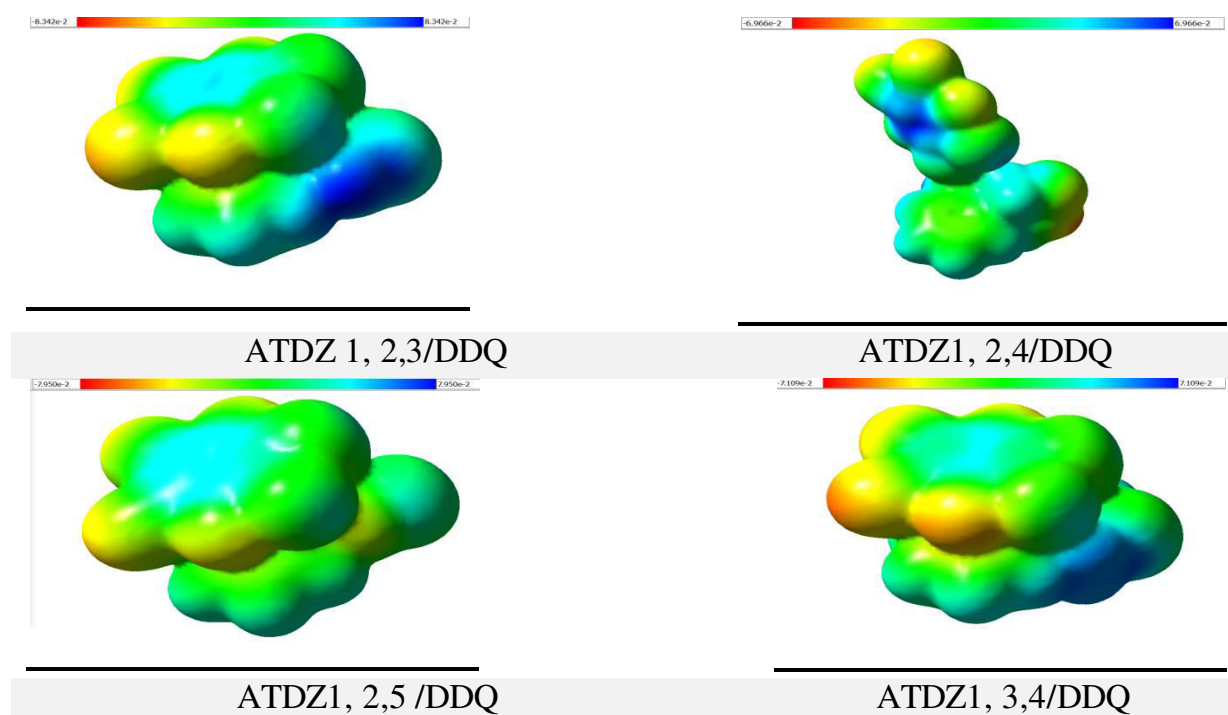
#### IV.2.1 Effet de la formation du complexe sur le potentiel électrostatique

Les tracés connus sous le nom des cartes du potentiel moléculaire électrostatique (CPME) donnent des informations sur les régions moléculaires qui sont préférées ou évitées par un électrophile ou un nucléophile. Dans les CPME, la couleur rouge-jaune caractérise la région nucléophile « riche en électrons » qui accepte l'attaque électrophile, par contre la couleur bleue signifie que cette région est électrophile « pauvre en électrons » subit l'attaque nucléophile, et la couleur verte, intermédiaire, caractérise la région neutre.



**Fig.IV.5** Cartes du potentiel moléculaire électrostatique des réactifs

Pour confirmer la possibilité du transfert de charge, on compare visuellement les cartes du potentiel électrostatique des réactifs libres et du complexe correspondant formé.



**Fig.IV.6** Cartes du potentiel moléculaire électrostatique des complexes

On remarque que les nuances des couleurs des différents sites dans les complexes changent par rapport à celles des couleurs dans les molécules des réactifs libres, ce qui est en faveur de l'interaction entre les donneurs et l'accepteur, et la formation des complexes de transfert de charge.

Le tableau suivant compare les plages des variations des potentiels moléculaires électrostatiques des ATDZ libres et dans le complexe.

**Tableau IV.8**

Variations des potentiels électrostatiques moléculaires isomères ATDZ et de leur complexes correspondants.

ATDZ	Intervalle des valeurs de charge	
	ATDZ LIBRE	COMPLEXE
1, 2,3	$-6,10.10^{-2} \rightarrow +6,10.10^{-2}$	$-8,34.10^{-2} \rightarrow +8,34.10^{-2}$
1, 2,4	$-7,45.10^{-2} \rightarrow +7,45.10^{-2}$	$-6,96.10^{-2} \rightarrow +6,96.10^{-2}$
1, 2,5	$-7,50.10^{-2} \rightarrow +7,50.10^{-2}$	$-7,95.10^{-2} \rightarrow +7,95.10^{-2}$
1, 3,4	$-5,53.10^{-2} \rightarrow +5,53.10^{-2}$	$-7,10.10^{-2} \rightarrow +7,10.10^{-2}$

### IV.2.2 Etude de l'analyse NBO (Naturel Bond Orbital)

Dans l'analyse NBO, la délocalisation de la densité électronique entre les orbitales NBO occupées du type-Lewis et les orbitales NBO inoccupées non-Lewis correspond à une



stabilisation de l'interaction donneur-accepteur.

Dans l'analyse NBO, l'énergie de stabilisation a été utilisée pour caractériser l'interaction entre les orbitales NBO occupé type-Lewis et les orbitales NBO inoccupées non-Lewis qui agissent sur la tendance de la délocalisation électronique de l'orbital liant ( $\pi$ ) ou non liant ( $n$ ) vers les orbitales anti-liantes ( $\pi^*$ ).

Par conséquent, l'énergie de stabilisation est généralement utilisée pour caractériser l'interaction de liaison hydrogène entre un doublet libre ( $n$  (Y)) d'un atome Y, et un orbital anti-liante ( $\pi^*$  (X-H)). Il est suggéré, en général que la valeur de l'énergie de stabilisation (E) est supérieure à 2 kcal / mol pour une interaction de forte liaison hydrogène, et de 2 kcal / mol à 0,5 kcal / mole pour les faibles liaisons hydrogène.

**Tableau IV.9**

Valeurs des énergies d'interaction pour différentes migrations dans les molécules ATDZ libres.

ATDZ1,2,3	DDQ	E, kcal/mole	DDQ	ATDZ1,2,3	E, kcal/mole
$\pi(2)$ C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>23</sub> -C <sub>24</sub>	0,52	$\pi(2)$ C <sub>22</sub> -C <sub>23</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	0.31
$\pi(2)$ C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>20</sub> -C <sub>21</sub>	0,28	$\pi(2)$ C <sub>22</sub> -C <sub>23</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	0.25
$\pi(2)$ C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>20</sub> -O <sub>30</sub>	0,55	$\pi^*(2)$ C <sub>22</sub> -O <sub>30</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	0.41
$n(1)$ N <sub>12</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>23</sub> -C <sub>24</sub>	1,39	$\pi^*(2)$ C <sub>23</sub> -C <sub>24</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	1.15
$n(1)$ N <sub>12</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>25</sub> -O <sub>31</sub>	1,98			

ATDZ1,3,4	DDQ	E, kcal/mole	DDQ	ATDZ1,3,4	E, kcal/mole
$\pi(2)$ C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>23</sub> -C <sub>24</sub>	0,50	$\pi(2)$ C <sub>23</sub> -C <sub>24</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	0,30
$\pi(2)$ C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>20</sub> -C <sub>21</sub>	0,32	$\pi(1)$ C <sub>23</sub> -C <sub>24</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	0,30
$\pi(2)$ C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>22</sub> -O <sub>30</sub>	0,65	$\pi^*(2)$ C <sub>20</sub> -C <sub>21</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	0,95
$n(1)$ N <sub>12</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>23</sub> -C <sub>24</sub>	2,08	$\pi^*(2)$ C <sub>23</sub> -C <sub>24</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	1,67
$n(1)$ N <sub>12</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>25</sub> -O <sub>31</sub>	1,99			

ATDZ 1,2,4	DDQ	E, kcal/mole	DDQ	ATDZ1,2,4	E, kcal/mole
$\pi(1)$ N <sub>12</sub> -H <sub>19</sub>	$\pi^*(1)$ C <sub>21</sub> Cl <sub>29</sub>	0,05	$n(1)$ Cl <sub>29</sub>	$\pi^*(1)$ C <sub>4</sub> N <sub>12</sub>	0,06
$n(1)$ N <sub>12</sub>	$\pi^*(1)$ C <sub>21</sub> Cl <sub>29</sub>	1,58	$n(2)$ Cl <sub>29</sub>	$\pi^*(1)$ C <sub>11</sub> H <sub>17</sub>	0,06

ATDZ1,2,5	DDQ	E, kcal/mole	DDQ	ATDZ1,2,5	E, kcal/mole
$\pi(2)$ C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>22</sub> -C <sub>23</sub>	0.43	$\pi(2)$ C <sub>22</sub> -C <sub>23</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	0.25
$\pi(2)$ C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	$\pi^*(3)$ N <sub>26</sub> -C <sub>31</sub>	0.22	$\pi(2)$ C <sub>22</sub> -C <sub>23</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	0.17
$\pi(2)$ C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>21</sub> -O <sub>29</sub>	0.29	$\pi^*(2)$ C <sub>21</sub> -O <sub>29</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	0.25
$n(1)$ N <sub>12</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>22</sub> -C <sub>23</sub>	1.46	$\pi^*(2)$ C <sub>22</sub> -C <sub>23</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	0.87
$n(1)$ N <sub>12</sub>	$\pi^*(2)$ C <sub>24</sub> -O <sub>30</sub>	1.79			

Selon les valeurs des énergies d'interaction, les complexes ATDZ1,2,3/DDQ , ATDZ1,3,4/DDQ sont stabilisées par les migrations  $n \rightarrow \pi^*$  avec des énergies de 1,39 et 1,98 kcal/mole pour le premier et 1,99 et 2,08 kcal/mole pour le second, et les migrations  $\pi \rightarrow \pi^*$  se passant de DDQ( donneur) vers ATDZ (accepteur) avec des énergies de 1,15 et 1,67 kcal. /mole respectivement.

Les transitions inverses ATDZ(donneur) vers DDQ(accepteur), les énergies sont relativement plus faibles ( de l'ordre de 0,5kcal/mole).

Pour le ATDZ 1,2,5 /DDQ, la stabilisation est due principalement aux transitions  $n(N_{12}) \rightarrow \pi^* (C_{22}C_{23})$  et  $n(N_{12}) \rightarrow \pi^* (C_{24}C_{30})$  avec des énergies de 1.46 et 1,79kcal/mole respectivement. Lorsque le DDQ est donneur la transition correspondante est de type  $\pi(C_{22} C_{23}) \rightarrow \pi^* (C_2 C_3)$  ayant une énergie relativement faible de 0,87 kcal/mole.

La stabilisation du dernier complexe ATDZ 1,2,4/DDQ est principalement effectuée par la seule migration  $n(N_{12}) \rightarrow \pi^* (C_{21}C_{129})$  avec une énergie de 1,58 kcal/mole. Les autres transitions sont faibles.

### IV.2.3 Etude de différents paramètres énergétiques

Le tableau ci-dessous présente les valeurs calculées par la méthode DFT de différents paramètres énergétiques tels que l'énergie (Hartree) et le moment dipolaire dans les quatre complexes.

**Tableau IV.10**

	ATDZ1,2,3	ATDZ1,2,4	ATDZ1,2,5	ATDZ1,3,4
Energie, Hartree	-2356.961	-2358.167	-2356.975	-2358.162
$\mu$ , Debye	9.2180	5.7530	5.7500	12.6675

Les valeurs des moments dipolaires montrent qu'il y ait une grande différence de polarité entre les molécules des ATDZ. Le thiadiazole le plus polaire ATDZ1,3,4 et le moins polaire est ATDZ1,2,5.

Les valeurs des énergies d'optimisation montrent que le complexe ATDZ1,2,4/DDQ est géométriquement la plus stable avec l'énergie d'optimisation la plus petite.

### IV.2.4 Principaux changements structuraux

Par rapport aux autres complexes où les deux molécules des réactifs sont presque parallèles, la disposition spatiale du complexe le plus stable se caractérise par le placement du DDQ dans un plan presque perpendiculaire à celui de ATDZ.

Suite à l'interaction, quelques changements structuraux dans le cycle hétérocyclique ont été

relevés dans le tableau suivant :

**Tableau IV.11**

	ATDZ1,2,4	ATDZ1,2,4/DDQ	Déviations
C-N	1,37967	1,38028	0,00061
	1,47487	1,47475	
N-S	1,75147	1,75148	0,00001
S-C	1,84962	1,84924	-0,00038
C=C	1,28213	1,28199	-0,00014

Cependant les changements les plus remarquables sont au voisinage des motifs NH<sub>2</sub>.et C-Cl.

**Tableau IV.12**

	ATDZ1,2,4 libre	DDQ libre	ATDZ1,2,4/DDQ	Déviations
N <sub>12</sub> -H <sub>19</sub>	1,01015	-	0,99642	-0,01373
N <sub>12</sub> -H <sub>18</sub>	1,01176	-	0,99569	-0,01607
N <sub>12</sub> -C <sub>4</sub>	1.39018	-	1,42640	0.03622
C <sub>21</sub> -Cl <sub>29</sub>	-	1,71700	1,666763	-0,04937
C <sub>20</sub> -Cl <sub>30</sub>	-	1,71700	1,66676	-0,05024
C <sub>22</sub> -O <sub>30</sub>	-	1,20835	1,21403	0,0568

#### IV.2.5 Etude de l'effet de solvatation sur la stabilité et les propriétés des complexes

Afin de mettre en évidence l'influence de la constante diélectrique sur la stabilité des complexes, le ATDZ1,2,4/DDQ a été optimisé dans cinq solvants, à savoir, chloroforme (Chl.,  $\epsilon=4,81$ ), acétonitrile (Acn.,  $\epsilon=37,5$ ), éthanol(Eth., $\epsilon=24,4$ ), méthanol (Meth., $\epsilon=32,0$ ) et acétone (Act.,  $\epsilon=20,7$ ).

Par rapport à l'énergie, le chloroforme ayant la plus faible constante diélectrique semble être le meilleur solvant.

ATDZ 1, 2,4

	Chl.	Acn	Eth.	Mth.	Act.
Energie, Ha	-872.8540	-872.8533	-872.8534	-872.8532	-872.8530
E <sub>HOMO</sub> , Ha	-0.03361	-0.03327	-0.03329	-0.03328	-0.03331
E <sub>LUMO</sub> , Ha	-0.21050	-0.21141	-0.21135	-0.21139	-0.21130
$\Delta E$ gap, Ha	-0.17689	-0.17814	-0.17806	-0.17811	-0.17799
Electronégativité ( $\chi$ )	0.122055	0.12234	0.12232	0.122335	0.122305
Potentiel ( $\mu$ )	-0.1220	-0.1223	-0.12232	-0.12233	-0.1223
Dureté( $\eta$ )	-0.0884	-0.0890	-0.0890	-0.0890	-0.0889
Mollesse(S)	-5.6532	-5.6135	-5.6160	-5.61450	-5.6182

Electrophilicité ( $\omega$ )	-0.08421	-0.0840	-0.08408	-0.0802	-0.0840
-------------------------------	----------	---------	----------	---------	---------

## DDQ

	Chl.	Acn	Eth.	Mth.	Act.
Energie, Ha	-1485.3155	-1485.3191	-1485.3189	-1485.3191	-1485.3187
$E_{\text{HOMO}}$ , Ha	-0.18746	-0.18443	-0.1846	-0.1844	-0.1847
$E_{\text{LUMO}}$ , Ha	-0.30529	-0.30148	-0.3017	-0.3015	-0.3019
$\Delta E$ gap, Ha	-0.11783	-0.11705	-0.1171	-0.1170	-0.1171
Electronégativité ( $\chi$ )	0.2463	0.2429	0.24319	0.2430	0.2433
Potentiel ( $\mu$ )	-0.2463	-0.2429	-0.2431	-0.2430	-0.2433
Dureté ( $\eta$ )	-0.0589	-0.0585	-0.0585	-0.0585	-0.0585
Mollesse(S)	-8.4868	-8.5433	-8.5397	-8.5433	-8.5360
Electrophilicité ( $\omega$ )	-0.5151	-0.5042	-0.5050	-0.5044	-0.5055

## ATDZ1, 2,4 /DDQ

	Chl.	Acn	Eth.	Mth.	Act.
Energie, Ha	-2358.1776	-2358.1730	-2358.1743	-2358.1735	-2358.1745
$E_{\text{HOMO}}$ , Ha	-0.1870	-0.1837	-0.1838	-0.1839	-0.1841
$E_{\text{LUMO}}$ , Ha	-0.2126	-0.2120	-0.2120	-0.2120	-0.2120
$\Delta E$ gap, Ha	-0.0255	-0.0282	-0.0282	-0.0280	-0.0279
Electronégativité ( $\chi$ )	0.19982	0.197885	0.197915	0.19802	0.198155
Potentiel ( $\mu$ )	-0.19982	-0.197885	-0.1979	-0.1980	-0.1981
Dureté ( $\eta$ )	-0.01278	-0.014135	-0.01411	-0.0140	-0.0139
Mollesse(S)	-39.1236	-35.3731	-35.4233	-35.6125	-35.7781
Electrophilicité ( $\omega$ )	-1.5621	-1.3875	-1.3875	-1.3964	-1.4042

Les paramètres ont été calculés d'après les formules suivantes :

$$\text{Energie du gap } \Delta E = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}} \quad \text{Electronégativité } \chi = \frac{1}{2}(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})$$

$$\text{Potentiel } \mu = -\chi = -\frac{1}{2}(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) \quad \text{dureté } \eta = \frac{1}{2}(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$$

$$\text{Mollesse } S = \frac{1}{2}\eta \quad \text{Electrophilicité } \omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

La diminution du Gap et des variations de toutes les autres grandeurs montre que la réactivité du complexe est plus élevée que les réactifs isolés.

A decorative graphic consisting of several blue lines. A thick horizontal line runs across the middle of the page. To its left, a vertical line descends from the top, and another vertical line descends from the horizontal line. A thin horizontal line is positioned above the vertical line that descends from the top. A thin vertical line is positioned to the right of the vertical line that descends from the top. A rectangular box with a thin blue border is positioned below the horizontal line, containing the word "Conclusion" in red, bold, sans-serif font.

## **Conclusion**

## Conclusion

Les propriétés structurales, spectroscopiques et vibratoires des quatre isomères thiadiazoles ont été prédites moyennant la modélisation moléculaire au niveau DFT/B3LYP.

Les complexes de transfert de charge des thiadiazoles avec le DDQ ont été étudiés et les caractéristiques énergétiques montrent que ATDZ1,2,4 avec une structure en T présente la meilleure stabilité.

Par suite, les déviations des paramètres structuraux suite à la formation du complexe ATDZ1,2,4/DDQ montrent que les sites  $\text{NH}_2$  de ATDZ et C-Cl du DDQ sont les plus affectés.

Parmi les cinq solvants utilisés, le chloroforme, ayant la plus faible constante diélectrique, favorise la formation du complexe ATDZ1,2,4/DDQ et conduit à la meilleure stabilité.