

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur  
Université de 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



**Spécialité : Chimie physique**

*Présenté par :*

*Kaddour Soad*

---

**Études Théorique Structurale et Spectroscopique  
De Système D'Intérêt Thérapeutique**

---

**Sous la Direction de :**

**Dr. LARGATE Leïla**

**Juin 2019**

## Remerciement

Je tiens à remercier DIEU le tout puissant pour toute la volonté et le courage qu'il j'ouvre a offert pour réaliser ce travail.

Ce mémoire a été dirigé par LARGATE Leila maître de conférences B au Département des Sciences de la Matière, Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière, Université 8 MAI 1945 de Guelma.

Ce travail a été réalisé au sein de Laboratoire de Chimie Computationnelle et Nanostructures (LCCN) domicilié à l'université de 8 mai 1945 Guelma. Je tiens particulièrement à remercier M<sup>lle</sup> LARGATE Leila pour son encadrement scientifique. Je tiens à lui témoigner sincèrement toute ma gratitude pour son esprit critique et ses orientations qui ont été d'une aide précieuse pour mon travail, ainsi que pour la patience et la gentillesse dont il a fait preuve à mon égard. Je me dois également de le remercier pour ses efforts qui m'ont permis d'aboutir dans mon travail de mémoire.

Je remercie également les membres de jury pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger notre travail.

Je remercie vivement toute l'équipe de chimie au Laboratoire de Chimie Computationnelle et Nanostructures (LCCN) de Guelma.

Merci

## LISTE DES ABREVIATIONS

**B3LYP:** Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr

**LUMO:** Lowest Unoccupied Molecular Orbital

**CCD :** Charges Coupled Device

**CLOA:** Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques

**DMF:** N,NDiméthylformamide

**DMSO:**Diméthylsulfone

**DFT:**Density Functional Theory

**GGA:**Generalized Gradient Approximation Gaussian Type

**GTO:**Gaussian Type Orbital

**HF:**Hartree-Fock

**HOMO:**Highest Occupied Molecular Orbital

~~GTO:~~Gaussian Type Orbital

~~HF:~~Hartree-Fock

**HOMO:**Highest Occupied

~~LCAO:~~ Linear Combination of Atomic Orbitals

**LDA:** Local Density Approximation

**LP:** Lone Pair

~~LUMO:~~ Lowest Unoccupied Molecular Orbital

~~LDA:~~ Local Density Approximation

**MEP: Molecular Electrostatic Potential**

**OA : Orbitale Atomique**

**OM : Orbitale Moléculaire**

**RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire

**SCF**: Self Consistent Field

**STO**: Slater Type Orbital

**S** : Entropie

~~**STO**~~ : Slater Type Orbital

**TAM** : tamoxifène

**UV-vis** : Ultra-Violet Visible

**ZPVE** : Zero-Point Vibrational Energy

## Liste des tableaux

N°	Titre du tableau	Page
	<b>CHAPITRE I : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES DERIVES TAMOXIFENE(TAM)</b>	
<b>01</b>	Propriétés physico-chimiques du TAM.	<b>06</b>
	<b>CHAPITRE III : FONDEMENTS THEORIQUES DE LA SPECTROSCOPIE MOLECULAIRE</b>	
<b>02</b>	Moment de spin pour quelques noyaux	<b>53</b>
	<b>CHAPITRE IV : METODOLOGIE DU CALCUL-RESUTRATS ET DISCUSSION</b>	
<b>03</b>	Certains paramètres géométriques sélectionnés des composés 1-trans et 2-cis au niveaux B3LYP / 6-31G (d) pour les deux phases gazeuses	<b>66</b>
<b>04</b>	Les énergies des molécules 1-trans et 2-cis estimées par les niveaux de calcul B3LYP/6-31G(d)	<b>67</b>
<b>05</b>	Les charges de Mulliken de la molécule trans/cis optimisée aux niveaux de calcul B3LYP/6-31g(d)	<b>70</b>
<b>06</b>	Les paramètres thermodynamiques de la molécule 1-trans et 2-cis calculés par la fonctionnelle B3LYP avec la base de calcul 6-31G(d) à la température 298,15 K	<b>72</b>
<b>07</b>	Les déplacements chimiques 1H calculées pour 1-trans et 2-cis	<b>75</b>
<b>08</b>	Les déplacements chimiques 13C calculées pour 1-trans et 2-cis	<b>76</b>
<b>09</b>	Longueur d'onde d'absorption $\lambda$ (nm), les énergies d'excitations (eV) et les forces d'oscillateurs (f) pour les composés 1-trans et 2-cis	<b>79</b>

## Liste des schémas et figures

N°	Intitulé de la figure	Page
	<b>CHAPITRE I : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES DERIVES TAMOXIFENE (TAM)</b>	
<b>01</b>	Métabolisme simplifié du tamoxifène	<b>08</b>
<b>02</b>	Structure différentielle du récepteur des œstrogènes et recrutement des coactivateurs et corépresseurs.	<b>10</b>
	<b>CHAPITRE III : FONDEMENTS THEORIQUES DE LA SPECTROSCOPIE MOLECULAIRE</b>	
<b>03</b>	Domaines particuliers du rayonnement électromagnétique	<b>39</b>
<b>04</b>	Absorption d'un rayon lumineux par une solution	<b>40</b>
<b>05</b>	Schéma des orbitales moléculaires qui sont pertinentes pour la spectroscopie.	<b>42</b>
<b>06</b>	Schéma des transitions électroniques UV-vis.	<b>42</b>
<b>07</b>	Une courbe d'énergie potentielle moléculaire peut être assimilée à une parabole.	<b>43</b>
<b>08</b>	La constante de force est une mesure de la courbure de l'énergie potentielle voisinage de la longueur de liaison à l'équilibre.	<b>44</b>
<b>09</b>	L'oscillation d'une molécule, même si elle est non polaire, peut conduire à créer un dipôle non oscillant susceptible d'interagir avec le champ électromagnétique.	<b>45</b>
<b>10</b>	L'énergie de dissociation d'une molécule, $D_0$ , diffère de la profondeur du puits de potentiel, $D_e$ .	<b>47</b>
<b>11</b>	La courbe d'énergie potentielle de Morse reproduit la forme générale d'une courbe d'énergie potentielle moléculaire.	<b>48</b>
<b>12</b>	Modes de vibrations de la molécule $CO_2$ . (1) et (2) Les élongations symétrique et antisymétrique. (3) et (4) les deux mouvements de déformation perpendiculaires.	<b>49</b>
<b>13</b>	Modes de vibrations de la molécule $H_2O$ . Le mode (3) est principalement plié, et se produit à un nombre d'onde inférieur à celui des deux autres.	<b>50</b>

14	La représentation de $\mu$ dans un champ magnétique $B_0$ .	51
15	Effet Zeeman qui montre la levée de la dégénérescence en présence d'un champ magnétique $B_0$ .	52
16	Diagramme de remplissage des particules nucléaires (neutrons et protons).	53
17	Distribution des particules : N (neutrons) P (protons) pour les atomes $^1\text{H}$ , $^{12}\text{C}$ et $^{13}\text{C}$ .	54
18	L'effet d'écran sur la résonance magnétique du proton.	55
19	L'effet d'écran infligé par les atomes voisins.	55
20	La représentation d'un spectre RMN $^1\text{H}$ .	56
21	Courbe d'intégration. (Exemple du spectre RMN $^1\text{H}$ du 2,2-diméthylpropan-1-ol).	57
<b>CHAPITRE IV : METODOLOGIE DU CALCUL-RESUTRATS ET DISCUSSION</b>		
22	Numérotation de la molécule 1-trans obtenue avec la méthode B3LYP/6-31G(d)	56
23	Géométries optimisées de deux isomères 1-trans et 2-cis.	56
24	Représentation des orbitales HOMO et LUMO de deux isomères (1-trans,2-cis)	69
25	Potentiels moléculaires électrostatiques (MEP) de composés 2-cis	71
26	Les intensités des bandes de vibration IR calculées au niveau B3LYP/631G(d), pour le composé 1-trans.	73
27	Les intensités des bandes de vibration IR calculées au niveau B3LYP/631G(d), pour le composé 2-cis.	74
28	. Spectre RMN $^1\text{H}$ calculé avec le niveau de calcul WP04/6-31G(d) de la molécule 1-trans.	77
29	Spectre RMN $^1\text{H}$ calculé avec le niveau de calcul WP04/6-31G(d) de la molécule 1-cis.	77
30	Spectre RMN $^{13}\text{C}$ calculé avec le niveau de calcul WP04/6-31G(d) de la molécule 1-cis.	78
31	Spectre RMN $^{13}\text{C}$ calculé avec le niveau de calcul WP04/6-31G(d) de la molécule 1-trans.	78

<b>32</b>	Les spectres UV-Vis (Energie(ev) et $\lambda$ (nm)) de 1-trans calculées avec TDDFT/ B3LYP/6-31G(d).	<b>80</b>
<b>33</b>	Les spectres UV-Vis (Energie(ev) et $\lambda$ (nm)) de 2-cis calculées avec TDDFT/ B3LYP/6-31G(d).	<b>81</b>

## Sommaire

<b>INDRODUCTION GENERALE</b>	<b>1</b>
<b>Références</b>	<b>4</b>
<b>Partie Etude bibliographique</b>	
<b>CHAPITRE I : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES DERIVES TAMOXIFENE(TAM)</b>	
I. Introduction	<b>05</b>
I.2.Caractéristiques structurales	<b>06</b>
I.3.Les propriétés physico-chimiques du tamoxifène (TAM)	<b>06</b>
I.4. Mécanismes d'action du tamoxifène et CYP2D6	<b>06</b>
I.4.1. L'endoxifène, principal métabolite actif du tamoxifène, est formé sous la dépendance du CYP2D6	<b>06</b>
I.5.Techniques d'analyse des polymorphismes du gène CYP2D6	<b>08</b>
Références	<b>11</b>
<b>CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES</b>	
II.1. Introduction générale	<b>12</b>
II.2. L'équation de Schrödinger	<b>12</b>
II.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan	<b>13</b>
II.3.1. Approximation de Hartree (champ moyen)	<b>13</b>
II.3.2. Méthode de Hartree-Fock (déterminant de Slater)	<b>14</b>
II.3.3. Méthode de Hartree-Fock- Roothaan (OM-CLOA)	<b>15</b>
II.4. Méthodes Post-SCF	<b>16</b>
II.4.1. Méthode d'interaction de configuration (CI)	<b>17</b>
II.5. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	<b>17</b>
II.5.1. Fondement de la théorie DFT	<b>17</b>
II.5.2. Méthode de Kohn et Sham	<b>19</b>
II.5.3. Approximation de la densité locale LDA	<b>21</b>
II.5.4. Méthode $X\alpha$	<b>22</b>
II.5.5. Approximation de la densité de spin locale LSDA	<b>22</b>
II.5.6. Approximation du Gradient Généralisé (GGA)	<b>22</b>
II.5.7. Processus SCF de résolution des équations de Kohn et Sham	<b>24</b>
II.5.8. Bases d'orbitales atomiques	<b>25</b>
II.6. Théorie de la fonctionnelle de la densité (TD-DFT)	<b>28</b>
II.7. Potentiel électrostatique moléculaire	<b>31</b>
Références	<b>33</b>

<b>CHAPITRE III : FONDEMENTS THEORIQUES DE LA SPECTROSCOPIE MOLECULAIRE</b>	
III.1. Introduction	<b>38</b>
III.2. Spectroscopie UV-Vis	<b>39</b>
III.2.1. Loi de Bouguer-Lambert	<b>39</b>
III.2.2. Spectres électroniques et structure moléculaire	<b>40</b>
III.2.3. Transitions électroniques	<b>41</b>
III.2.4. Application de la spectroscopie UV-Visible	<b>42</b>
III.3. Spectroscopie Infrarouge	<b>43</b>
III.3.1. Vibrations moléculaires	<b>43</b>
III.3.1.1. Vibration des molécules diatomiques	<b>43</b>
III.3.1.1.2. Règles de sélection	<b>45</b>
III.3.1.1.3. Anharmonicité	<b>46</b>
III.3.1.1.4. Convergence des niveaux d'énergie	<b>47</b>
III.3.2. Vibration des molécules polyatomiques	<b>49</b>
III.4. Spectroscopie RMN (La Résonance Magnétique Nucléaire)	<b>50</b>
III.4.1. Noyau de spin 1/2 en mécanique quantique	<b>51</b>
III.4.2 Le phénomène de résonance magnétique	<b>52</b>
III.4.2.1. Cas d'autres noyaux	<b>53</b>
III.4.3 La Spectroscopie de résonance magnétique du proton	<b>54</b>
III.4.3.1 Déplacement chimique	<b>54</b>
III.4.3.2. L'unité de mesure du déplacement chimique	<b>56</b>
III.4.3.3. Courbes d'intégration	<b>57</b>
III.4.4. RMN du carbone 13	<b>58</b>
III.4.5. Déplacement chimique	<b>58</b>
III. 4.6. Avantage lié à la faible abondance du <sup>13</sup> C	<b>59</b>
III. 4.7. Découplage carbone 13 proton en bande large	<b>59</b>
III. 4.7. La méthode GIAO	<b>59</b>
Référence	<b>62</b>
<b>CHAPITRE IV : METODOLOGIE DU CALCUL-RESUTRATS ET DISCUION</b>	
IV.1. Méthodologie de calcul	<b>63</b>
IV.2. Etude de la géométrie des isomères 1-trans et 2-cis	<b>65</b>
IV.3. Analyse des paramètres électroniques et énergétiques	<b>67</b>
IV.4. Charges de Mulliken	<b>70</b>

IV.5. Potentiel électrostatique	<b>70</b>
IV.6. Propriétés thermodynamiques kcal/mol	<b>71</b>
IV.7. Reproduction spectroscopique	<b>73</b>
IV.7.1. Attributions des fréquences de vibration	<b>73</b>
IV.7.2. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN)	<b>75</b>
IV.7.3. UV-Vis	<b>79</b>
Références	<b>82</b>
<b>Conclusion Générale</b>	<b>84</b>

# *Introduction Générale*

## INTRODUCTION GENERALE

Le tamoxifène reste aujourd'hui le traitement standard actuel de l'hormonothérapie adjuvante lorsque la tumeur primitive contient des récepteurs hormonaux en excès (environ deux tiers des cancers du sein).

Récemment, il a été mis en évidence que le tamoxifène pouvait être considéré comme une pro-drogue qui requérait une activation métabolique faisant intervenir le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) afin d'obtenir son activité pharmacologique. L'endoxifène a alors été identifié comme le métabolite principal responsable de l'activité du tamoxifène. Ainsi, il a été suggéré qu'une inhibition de l'activité du cytochrome P450 2D6 pourrait être responsable d'une moindre efficacité du tamoxifène via une diminution des concentrations plasmatiques d'endoxifène.

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

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

## INTRODUCTION GENERALE

Les calculs théoriques (quantiques et non quantiques) permettent d'effectuer des recherches conformationnelles pour détecter les conformères les plus stables. Cette étape est suivie par l'optimisation des minimums absolus afin d'obtenir les structures géométriques les plus stables. Les méthodes de la chimie quantique, en particulier les méthodes DFT, sont capables aujourd'hui de prédire avec une grande précision les spectres moléculaires (IR, UV-Visible, RMN 13C, RMN 1H) des composés organiques. Le calcul des constantes de couplage spin-spin du proton permettent de mettre en évidence les positions relatives des atomes d'hydrogène dans un composé qui est formé d'un mélange de plusieurs stéréoisomères. Les méthodes de la chimie quantique permettent également d'élaborer les mécanismes et d'analyser l'activité biologique pour une série de composés biologiquement actifs afin d'établir un ordre (croissant ou décroissant) de l'activité étudiée en fonction des descripteurs et paramètres calculés. Ces méthodes sont capables également de faire la prédiction de l'activité biologique même en absence de données expérimentales.

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

- Les dérivés cis/trans d'endoxifène ayant une activité anticancer [3].
- Les dérivés du acide 4-[(E/Z)-1-[4-[2-(methylamino)ethoxy]phenyl]-2-phenylbut-1-enyl]phenol ayant une activité antioxydant [4].

Les méthodes quantiques DFT B3LYP [5,6] et WP04 [7] implémentées dans le programme **Gaussian** ont été utilisées pour l'optimisation des géométries, le calcul des spectres moléculaires (IR, UV-Visible, RMN 13C, RMN 1H).

Le manuscrit de ~~ce mémoire~~ est présenté en quatre chapitres :

Le premier chapitre donne une revue bibliographique sur les composés de la famille des tamoxifènes.

Le second chapitre est consacré à la présentation des méthodes de la chimie théorique (méthode SCF de Hartree-Fock-Roothaan, méthodes post SCF, méthodes DFT).

Dans le troisième concerne les principes de base des spectroscopies UV-visible, IR et RMN 1H et 13C [8-9].

Le quatrième chapitre regroupe la méthodologie du calcul et les résultats obtenus par calcul théorique. En l'occurrence les paramètres géométriques et les spectres infrarouge, Raman, RMN et UV.

## INTRODUCTION GENERALE

Le dernier chapitre rassemble les propriétés moléculaires obtenus par calcul théorique tels que les charges des atomes, le potentiel électrostatique, le moment dipolaire, les orbitales moléculaires frontières ainsi que le gap énergétique et les propriétés thermodynamique.

Nous terminons ~~ce~~ thèse par une conclusion générale.

*memoise*

## INTRODUCTION GENERALE

### Référence

- [1] A R. Leach, *Molecular Modeling: Principles and Applications*, 2nd edition., Prentice-Hall, ISBN 0-582-38210-6 (2001).
- [2] M J. Frisch, G W.Trucks, H B. Schlegel, G E. Scuseria, M A. Robb, J R. Cheeseman, G.Scalmani. V.Barone. B.Mennucci. G.A.Petersson. H.Nakatsuji. M.Caricato X.Li.H. P. Hratchian. A. F.Izmaylov. J.Bloino.G.Zheng.J.L.Sonnenberg.M. Hada. M.Ehara.K.Toyota. R.Fukuda. J.Hasegawa. M.Ishida.T.Nakajima.Y. Honda. O.Kitao .H.Nakai.T.Vreven. J.A. Montgomery. Jr. J.E.Peralta.F.Ogliaro. M. Bearpark. J.J.Heyd. E.Brothers.K. N.Kudin. V.N. Staroverov.R.Kobayashi.J.Normand.K.Raghavachari.A.Rendell.J.C. Burant.S. S.I yengar. J.Tomasi.M.Cossi.N.Regga.J.M.Millam.M.Klene.J.E.Knox.J.B. Cross.V.Bakken.C.Adamo. J. Jaramillo. R.Gomperts. R.E.Stratmann.O.Yazyev.A.J.Austin.R.Cammi.C. Pomelli. J.W.Ochterski. R.L.Martin. K.Morokuma. V.G.Zakrzewski.G.A.Voth. P. Salvador. J.J.Dannenberg .S.Dapprich.A.D.Daniels. O.Farkas.J.B.Foresman
- [3].[4] . Adam Todd, Paul W. Groundwater and Jason H. Gill.*Anticancer Therapeutics From Drug Discovery to Clinical Applications* This edition first published 2018c 2018 John Wiley & Sons Ltd.
- [5] AD. Becke, Density-functional thermo-chemistry. III. The role of exact exchange. *J Chem Phys*, 98 (1993) 1372.
- [6] C. Lee, W. Yang, RG. Parr Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys Rev B*, 37 (1988) 785-789.
- [7] KW. Wiitala, TR. Hoye, C.JJ. Cramer, Hybrid density functional methods empirically optimized for the computation of <sup>13</sup>C and <sup>1</sup>H chemical shifts in chloroform solution, *JChem Theory Computat*, 2 (2006) 1085-1092.
- [8] Heinz-Helmut Perkampus, *UV-VIS Spectroscopy and Its Applications*, SpringerLaboratory (1992).
- [9] Harald Gunther, *NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry*, 3rd Edition, Masson (2013).

*Chapitre I :*  
*Rappel Bibliographique Sur*  
*Les Dérives Tamoxifène (Tam)*

## CHAPITRE I : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES DERIVES TAMOXIFENE(TAM)

### I. Introduction :

La biologie moléculaire des cancers a deux composantes principales. La première, génomique, consiste à corréler l'analyse du génome tumoral avec le pronostic ou la réponse aux traitements et aboutit aux signatures génomiques. La seconde est la pharmacogénétique qui examine plus particulièrement les liens entre polymorphismes génétiques germinaux et la pharmacodynamie (réponse thérapeutique et toxicité). Le cancer du sein est un domaine <sup>on</sup> l'application particulièrement bien étudié pour la première composante de la génomique <sup>sur</sup> (Oncotype DX®, Mammaprint®). Les applications de pharmacogénétiques <sup>s</sup> ont moins avancé, avec encore <sup>tr</sup> peu de données concordantes concernant la chimiothérapie ou encore les thérapies ciblées pour déboucher sur une application clinique. L'étude du lien entre les polymorphismes du CYP2D6, enzyme de la famille des cytochromes P450, et la réponse clinique au tamoxifène, dont la formation des métabolites actifs dépend en grande partie de l'activité du CYP2D6, semble en revanche beaucoup plus avancée.

Plusieurs études concordantes ont en effet mis en évidence une différence en termes de survie sans récurrence chez des femmes traitées par tamoxifène en adjuvant selon leur statut métaboliseur pour le CYP2D6. Aucune étude n'a cependant encore été menée chez les femmes non ménopausées, avec prise en compte du statut pour le CYP2D6, alors que paradoxalement c'est dans cette population que le tamoxifène est prescrit en première intention.

Nous nous proposons de faire le point sur les connaissances actuelles sur le sujet, en débutant cette synthèse par un bref rappel du métabolisme du tamoxifène qui mettra en relief l'importance du CYP2D6. Après avoir décrit les différents types de polymorphismes du gène prédictifs de l'activité enzymatique du CYP2D6, nous aborderons les différentes techniques de laboratoire envisageables pour une éventuelle application clinique. Nous discuterons ensuite des différentes études cliniques ayant étudié le lien entre polymorphismes du CYP2D6 et l'efficacité du tamoxifène, en insistant notamment sur les limites de ces études. Enfin, nous envisagerons plusieurs applications cliniques à valider prospectivement, fondées sur le statut hormonal des patientes et leur activité enzymatique, qui devront préciser la place de la détermination du génotype pour le CYP2D6 avant la prescription d'une hormonothérapie adjuvante « à la carte ».

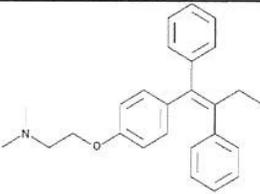
## CHAPITRE I : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES DERIVES TAMOXIFENE(TAM)

### I.2.Caractéristiques structurales :

Le tamoxifène (TAM) ((2)-2-[4-(1,2-diphényl-1-butényl)phénoxy]N,N-diméthyléthanamine), un dérivé du triphényléthylène, appartient à la classe des antagonistes stéroïdiens des estrogènes (antiestrogène). Il est utilisé en tant qu'agent antinéoplasique pour le traitement du cancer du sein. Il convient de préciser que l'isomère *Z* du tamoxifène a une action antiestrogène, alors que le *E* est un agoniste total des estrogènes [1].

### I.3.Les propriétés physico-chimiques du tamoxifène (TAM) :

Tableau 01 : Propriétés physico-chimiques du TAM [2],[3],[4].

<b>Structure</b>	
<b>Formule brute :</b>	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> NO
<b>Nomenclature (IUPAC)</b>	2-[4-[(1Z)-1,2-diphényl-1-buten-1-yl]phénoxy]-N,N-diméthyléthanamine
<b>Masse molaire</b>	371.5g/mol
<b>Purité</b>	≥95%
<b>Stabilité</b>	≥2 years at -20°C
<b>solubilité</b>	ethanol, DMSO, DMF
<b>L'absorption maximale dans UV/Vis</b>	λ <sub>max</sub> : 238, 278 nm
<b>Couleur</b>	Comprimé blanc

### I.4. Mécanismes d'action du tamoxifène et CYP2D6 :

#### I.4.1. L'endoxifène, principal métabolite actif du tamoxifène, est formé sous la dépendance du CYP2D6 :

L'utilisation du tamoxifène en cancérologie mammaire repose sur ses propriétés inhibitrices au niveau du récepteur aux estrogènes des cellules cancéreuses mammaires

## CHAPITRE I : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES DERIVES TAMOXIFENE(TAM)

hormonosensibles. En fait, le tamoxifène est une prodrogue qui subit un métabolisme hépatique important [5]. Les métabolites hydroxylés, le 4-OH-tamoxifène et l'endoxifène, sont les composés actifs qui ont une affinité pour le récepteur d'estradiol environ 100 fois supérieure au tamoxifène. La première étape du métabolisme du tamoxifène aboutit à la formation du 4-OH-tamoxifène et de manière beaucoup plus importante au N-desmethyl-tamoxifène (NDT) [concentration 50 fois plus importante] (figure 1). Puis ces deux composés vont être en partie transformés en endoxifène, qui aura une concentration plasmatique dix fois supérieure au 4-OH-tamoxifène, expliquant donc l'importance de l'endoxifène dans l'efficacité clinique du tamoxifène. Sa formation est dépendante du système enzymatique des cytochromes P450 et plus précisément de l'isoforme CYP2D6 qui hydroxyle le NDT, mais aussi le tamoxifène pour former le 4-OHtamoxifène.

La transformation du 4-OH-tamoxifène en endoxifène est, elle, sous la dépendance du CYP3A4/5, ne rendant compte que d'une infime partie du taux final d'endoxifène. Le CYP2D6 joue donc un rôle primordial dans la formation du tamoxifène.

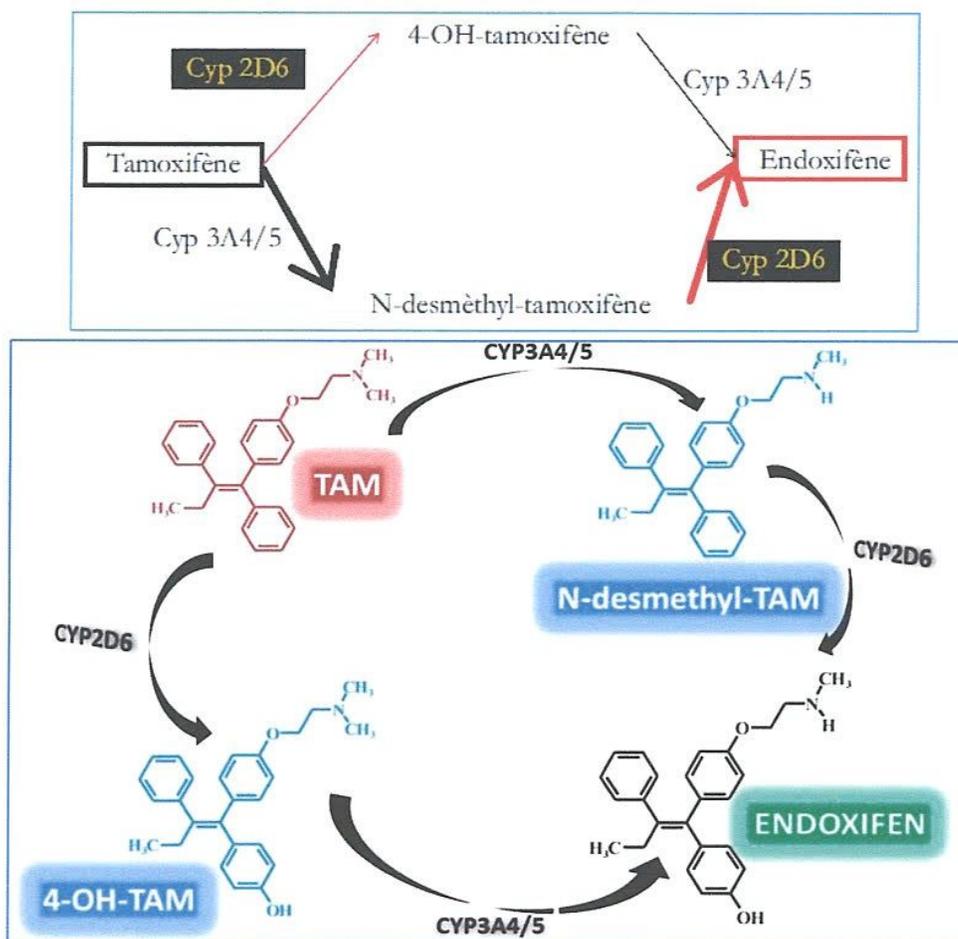


Figure 1. Métabolisme simplifié du tamoxifène

### I.5. Techniques d'analyse des polymorphismes du gène CYP2D6 :

La détermination du génotype d'un patient pour le CYP2D6 est relativement facile même si, actuellement, on ne dénombre que très peu d'équipes l'ayant développé et la pratiquant en routine en France.

L'analyse est faite sur un échantillon d'ADN germinale d'un patient, soit à partir d'un prélèvement endobuccal, soit à partir d'un simple échantillon de sang (ADN des cellules nucléées). Les techniques qui permettent de caractériser ces polymorphismes ou ces duplications dérivent toutes de la technique PCR (polymerase chain reaction) qui produit très rapidement et sélectivement de grandes quantités de la partie du génome que l'on désire étudier (gène CYP2D6) [10]. En fonction de la plateforme disponible, le laboratoire développe une analyse par PCR sur un nombre limité de substitutions de bases d'intérêt (SNPs) et peut alors utiliser des kits

## CHAPITRE I : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES DERIVES TAMOXIFENE(TAM)

commercialisés (ex. : Sondes Taqman® allele specific d'Applied Biosystem qui permettent la caractérisation de cinq variants du CYP2D6). Il est également possible de développer sa propre technique en utilisant des techniques d'extension d'amorces (SBE, single base extension appelée aussi mini-séquençage) qui permettent de caractériser une dizaine de polymorphismes simultanément [11]. Enfin, l'étude de l'ensemble des variants du gène peut s'effectuer grâce à l'hybridation de l'ADN du patient sur une puce à ADN, sur laquelle ont été préalablement fixées des séquences d'ADN caractéristiques de chacun des variants (AmpliChip®CYP450 Array développée par Roche en partenariat avec Affymetrix ou Illumina Sentrix Bead Array®, plus récente). En France, il existe de telles plate-formesréférentes en ADN Array pour chaque cancéropôle.

Leur avantage est de permettre d'étudier un très grand nombre de SNPs non seulement pour le CYP2D6, mais aussi pour d'autres sous-familles dugène (CYP2C9), avec analyse immédiate du phénotype enzymatique prédit. L'inconvénient de tels tests reste leur prix, environ 500 euros par puce, non réutilisable, auquel s'ajoute la réalisation du test qui nécessite un investissement important et coûteux en équipement de laboratoire et en bio-informatique. Même si ce coût est à relativiser à l'échelle d'une durée de prescription de cinq ans, il n'en demeure pas moins un examen non remboursé restant à la charge du patient, en dehors d'essai clinique prospectif, ou à la charge de l'établissement de soin ayant décidé de développer cet outil.

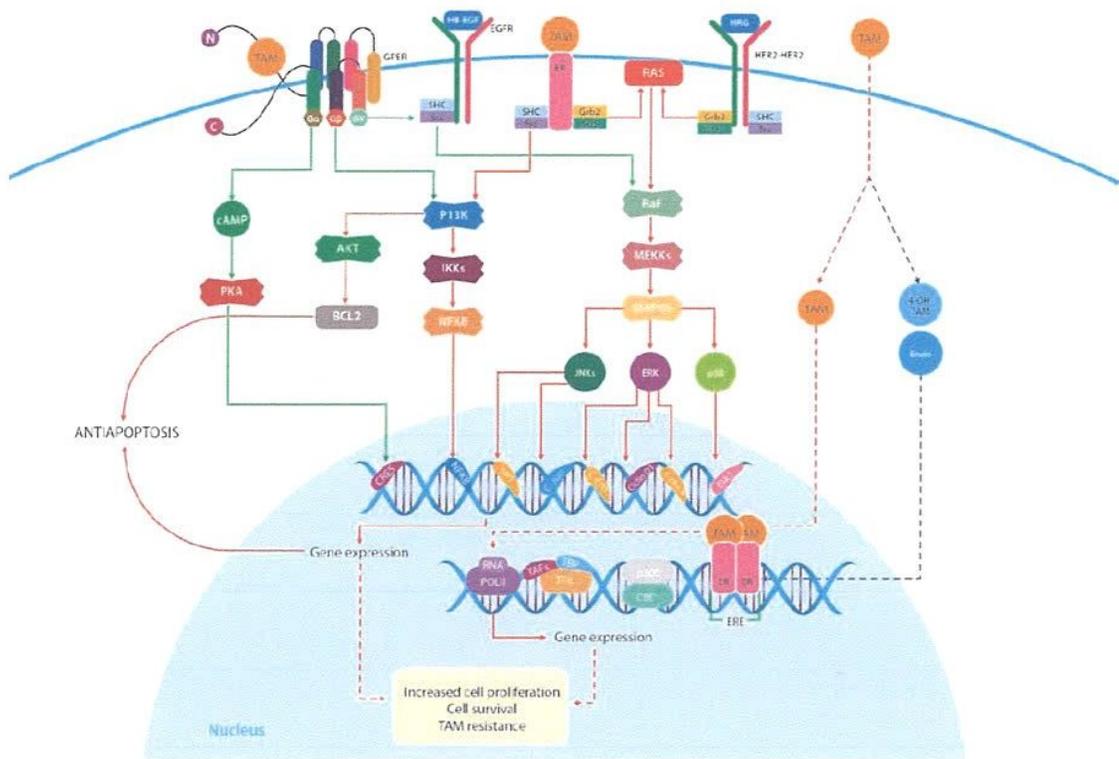


Figure 2. Structure différentielle du récepteur des oestrogènes et recrutement des coactivateurs et corépresseurs.[12]

### Références

- [1]. Horwitz, K.B. and McGuire, W.L. Nuclear mechanisms of estrogen action. Effects of estradiol and anti-estrogens on estrogen receptors and nuclear receptor processing. *The Journal of Biological Chemistry* **253(22)**, 8185-8191 (1978).
- [2]. Clarke, M., Collins, R., Davies, C., *et al.* Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* **351**, 1451-1467 (1998).
- [3]. Tonetti, D.A. and Jordan, V.C. Targeted anti-estrogens to treat and prevent diseases in women. *Molecular Medicine Today* 218-223 (1996).
- [4]. Jordan, V.C. and Assikis, V.J. Endometrial carcinoma and tamoxifen: Clearing up a controversy. *Clinical Cancer Research* **1**, 467-472 (1995).
- [5]. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee K, *et al.* CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 :30-9.
- [10]. Robert J, Le Morvan V. Biological bases for individualising prescriptions in oncology: the germline genome. *Bull Cancer* 2008 ; 95 :911-21.
- [11]. Sistonen J, Fuselli S, Levo A, Sajantila A. CYP2D6 genotyping by a multiplex primer extension reaction. *Clin Chem* 2005 ; 51 :1291-5.
- [12]. Prossnitz, E.R.; Barton, M. The G-protein-coupled estrogen receptor GPER in health and disease *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011, 7, 715-726. [CrossRef][PubMed].

*Chapitre II : Méthodes de  
Calculs Quanto-Chimiques*

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

### II.1.Introduction générale :

Les méthodes de chimie quantique permettent le calcul de la structure électronique de systèmes tels que les atomes, les molécules neutres, les Espèces radicalaires, les ions, les clusters d'atomes, les surfaces de solides, etc. des algorithmes de calculs très précis sont utilisés pour minimiser l'énergie totale en fonction des paramètres structuraux et pour prédire la structure la plus stable des composés étudiés.

Les fonctions d'onde ainsi obtenues permettent de calculer des propriétés électriques et magnétiques, de même qu'elles conduisent à l'obtention d'indices de réactivité et d'autres caractéristiques encore. Ces méthodes permettent donc aussi bien l'interprétation de résultats expérimentaux, que la prédiction de propriétés pour lesquelles aucune expérience n'a pu encore fournir d'informations.

### II.2.L'équation de Schrödinger :

La mécanique quantique est basée sur une équation fondamentale, établie par Erwin Schrödinger. En 1925 [1]. Cette équation décrit la structure électronique d'un système à plusieurs noyaux et électrons, ainsi que les propriétés moléculaires qui en découlent. Est décrit e par une la fonction d'onde  $\Psi$  satisfaisant l'équation de Schrödinger (1) :S'écrit sous sa forme générale :

$$\hat{H}\Psi_{(r,R)} = E\Psi_{(r,R)} \quad (1)$$

$\Psi_{(r,R)}$  : la fonction propre, dépend des coordonnées des électrons (r) et des coordonnées des noyaux (R),il sera alors possible de déterminer toutes les informations du système étudié [2,3].

E : l'état énergétique associée à cette fonction.

$\hat{H}$  :l'opérateur hamiltonien du système.

La résolution exacte de l'équation (1) n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes. Pour un systèmes polyélectroniques , Il faut donc recourir à des approximations afin de s'approcher la Solution exacte de cette équation(1)[4].

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, la précision avec laquelle on peut espérer calculer ces quantités est très variable en fonction de la nature de ces propriétés[5].

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

L'hamiltonien total  $\hat{H}$  d'un système comportant N noyaux et n électrons, où les noyaux sont désignés par A et B et les électrons par i et j, la formule générale :  $\hat{H}_{tot} = \hat{T} + \hat{V}$  est défini par

la somme de cinq termes suivants :  $\hat{H}_{tot} = \hat{T}_N + \hat{T}_e + \hat{V}_{eN} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{NN}$

$$\hat{H} = \underbrace{-\sum_i^n \frac{\hbar^2}{2m_e} \Delta}_i - \underbrace{\sum_A^N \frac{\hbar^2}{2M_A} \Delta}_A - \underbrace{\sum_i^n \sum_A^N \frac{Z_A e^2}{r_{iA}}}_{\hat{V}_{eN}} + \underbrace{\sum_{B>A}^N \sum_B^N \frac{Z_A Z_B e^2}{R_{AB}}}_{\hat{V}_{NN}} + \underbrace{\sum_{i(j)}^n \sum_j^n \frac{e^2}{r_{ij}}}_{\hat{V}_{ee}} \quad (2)$$

$\hat{T}_e$  : l'énergie cinétique des électrons.

$\hat{T}_N$  : l'énergie cinétique des noyaux .

$\hat{V}_{eN}$  : l'attraction des électrons aux noyaux .

$\hat{V}_{ee}$  : la répulsion entre les électrons.

$\hat{V}_{NN}$  : la répulsion entre les noyaux.

### II.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan:

#### II.3.1. Approximation de Hartree (champ moyen) :

Il est Proposée par Hartree [6] en 1927, celle-ci consiste à « l'interaction de chaque électron  $e^-_i$  avec les autres électrons  $e^-_j$  avec  $j \neq i$  est remplacée l'interaction de électron  $e^-_i$  avec un champ moyen créé par le reste des électrons» ce qui permet de remplacer le potentiel bioélectronique  $\sum_j e^2 / r_{ij}$  qui exprime

La répulsion instantanée entre l'électron i et les autres électrons j par un potentiel monoélectronique de la forme U(i). Pour cela, on écrire l'équation suivante :

$$\sum_{j=1}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \cong U(i) \quad (5)$$

Grace à cette Approximation de Hartree permet d'écrire l'hamiltonien total comme la somme d'hamiltonien monoélectronique

$$\hat{H} = -\sum_i^n \frac{\hbar^2}{2m_e} \Delta_i - \sum_i^n \sum_A^N \frac{Z_A e^2}{r_{iA}} + \sum_{j=1}^n U_{(i)} \quad (6)$$

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

Donc d'après le théorème des électrons indépendants on aura

$$E_{\text{tot}}(1, 2, 3, \dots, n) = \sum_{i=1}^n e(i) \quad (7)$$

$$\Psi_{\text{tot}}(1, 2, 3, \dots, n) = \prod_{i=1}^n \Psi(i) \quad (8)$$

$\Psi_{\text{tot}}$  : La fonction d'onde polyélectronique et  $E_{\text{tot}}$  l'énergie total des électroniques

### II.3.2. Méthode de Hartree-Fock (déterminant de Slater) :

Hartree propose une méthode permettant de calculer des fonctions d'ondes polyélectroniques approchées en les écrivant sous la forme de produits de fonctions d'ondes mono-électroniques [7].

En 1930, Fock [9] démontre que la méthode de Hartree ne respecte pas le principe d'antisymétrie de la fonction d'onde. En effet, d'après le principe d'exclusion de Pauli qui dit « deux électrons ne peuvent pas être simultanément dans le même état quantique » [8].

La méthode de Hartree-Fock [9] permet une résolution approchée de l'équation de Schrödinger d'un système quantique à  $n$  électrons et  $N$  noyaux dans laquelle la fonction d'onde poly-électronique  $\Psi_{\text{HF}}$  est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater [10], qui est composé de spin orbitales mono-électroniques qui respectent l'antisymétrie de la fonction d'onde. Le problème consiste dès lors à rechercher les meilleurs spins orbitaux conférant l'énergie la plus basse possible au système, conformément au principe variationnel, dont la forme abrégée pour un système à couches fermées est:

$$\Psi_{(1,2,3,\dots)} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{pmatrix} \Phi_1(1) & \dots & \Phi(N) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \Phi_N(1) & \dots & \Phi_N(N) \end{pmatrix} \quad (9)$$

$\frac{1}{\sqrt{N!}}$ : est le facteur de normalisation

Sachant que chaque  $\Phi_i(i)$  : spin-orbitale est le produit d'une fonction de position de l'électron,  $\phi_i$  et d'une fonction de spin  $\eta_i$  tel que  $i = \alpha$  ou  $\beta$  [11].

et  $\alpha$  pour le spin (1/2) et  $\beta$  pour le spin (-1/2).

il est utilisée pour résoudre l'équation de Schrödinger et calculer l'énergie électronique correspondante qui se décompose en une somme de termes mono et bi-électroniques:

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

$$E^{HF} = 2 \sum_i h_{ii} + \sum_i \sum_{j \neq i} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (10)$$

Avec

$$\begin{cases} h_{ii} = \int \phi_i^*(1) \hat{h}_1 \phi_i(1) d\bar{r}_1 \\ J_{ij} = \int \phi_i^*(1) \phi_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_i(1) \phi_j(2) d\bar{r}_1 d\bar{r}_2 \\ k_{ij} = \int \phi_i^*(1) \phi_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_j(1) \phi_i(2) d\bar{r}_1 d\bar{r}_2 \end{cases} \quad (11)$$

$$\hat{h}_1 = -\frac{1}{2} \Delta_1^2 - \sum_K \frac{Z_K e^2}{r_{1k}} \quad (12)$$

Dans cette expression , J et K sont respectivement des intégrales de Coulomb et d'échange, qui caractérisent les répulsions entre électrons. Les intégrales d'échange résultent de la nature antisymétrique de la fonction d'onde multiélectronique.

### II.3.3. Méthode de Hartree-Fock- Roothaan (OM-CLOA) :

Dans cette méthode, Roothaan [12] à exprimer les orbitales moléculaire OM  $\Phi_i$  pour construire les OM par une CLOA (combinaison linéaire des orbitales atomique) OA notée  $\phi_r$ .

$$\Phi_i = \sum_{K=1}^N C_k \phi_r \quad (13)$$

$C_k$  sont coefficients,  $k=1,2,3,\dots$  N étant le nombre d'OA combinées.

Les meilleurs coefficients sont ceux qui minimisent l'énergie. En procédant par la méthode des variations et après certaines manipulations algébriques, on aboutit aux équations de Roothaan définies par le système séculaire suivant [14] :

$$\sum_{r=1}^N C_{kr} (F_{rs} - \varepsilon_K S_{rs}) = 0 \quad S = 1, 2, 3, \dots, N \quad (14)$$

Où  $S_{rs}$ : est un élément de la matrice de recouvrement

$F_{rs}$  : un élément de la matrice de Fock qui s'écrit :

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

$$\begin{cases} F_{rs} = h_{rs}^c + \sum_{p=1}^n \sum_{q=1}^n P_{pq} 2\langle rs|pq \rangle - \langle rq|ps \rangle \\ S_{rs} = \langle \phi_r | \phi_s \rangle \\ h_{rs}^c = \int \phi_r^*(i) h^c \phi_s(i) d\tau_i \end{cases} \quad (15)$$

Où r, s, p et q : symbolisent les OA.

$P_{pq}$  : est l'élément de la matrice densité.

Les termes  $\langle rs|pq \rangle$  et  $\langle rq|ps \rangle$  : représentent les intégrales biélectroniques coulombienne et d'échange respectivement.

$S_{rs}$  : est une intégrale de recouvrement. Ainsi, il est possible d'écrire l'expression de l'énergie électronique en fonction de h, J, et K :

$$E = 2 \sum_i^{N/2} h_{ii} + \sum_{ij}^{N/2} (2J_{ij} - k_{ij}) \quad (16)$$

Dans cette approximation CLOA, l'équation de Hartree Fock devient celle de Roothaan que l'on peut exprimer sous forme matricielle :

$$(F)(C) = (\epsilon)(S)(C) \quad \text{ou} \quad F(1)\phi_i(1) = \epsilon \phi_i(1) \quad (17)$$

Où (F) est la matrice de Fock, (S) est la matrice de recouvrement, ( $\epsilon$ ) est la valeur d'énergie de l'orbitale i Correspondant et (C) le coefficient orbitalaire.

### II.4.Méthodes Post-SCF :

La méthode Hartree-Fock-Roothaan présente l'inconvénient majeur de ne pas tenir compte de la corrélation électronique qui existe entre le mouvement des électrons. Ceci rend cette méthode relativement restreinte dans le calcul quantitative des propriétés thermodynamiques telles que l'enthalpie d'activation, l'énergie de Gibbs de réactions, énergies de dissociation ... Ces propriétés peuvent être calculées d'une manière efficace par les méthodes Post-SCF en tenant-compte de la corrélation électronique.

Les deux familles importantes de méthodes qui ont été développées sont celles d'interaction de configurations (CI) [13, 14] et la théorie des perturbations Moller-Plesset d'ordre n (MPn) et les méthodes DFT. L'énergie de corrélation d'un système correspond à la différence entre l'énergie Hartree-Fock et l'énergie exacte non-relativiste du système [15]:

$$E_{\text{corr}} = E_{\text{HF}} - E \quad (19)$$

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

### II.4.1. Méthode d'interaction de configuration (CI) :

La méthode CI [16,17], utilise une combinaison linéaire de déterminants de Slater pour décrire l'état fondamental. Cette combinaison représente les différentes excitations d'un ou plusieurs électrons des orbitales moléculaires occupées vers les orbitales moléculaires vides

$$\Psi_i = \sum_{K=1}^N C_K \Phi_K \quad (20)$$

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

#### Remarque

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

$$\sum_k^A C_{kr} (H_{kl} - e S_{kl}) = 0 \quad (21)$$

## II.5. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

### II.5.1. Fondement de la théorie DFT

Historiquement, les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent Thomas (1927), Fermi (1927, 1928) et Dirac (1930) sur le modèle du gaz uniforme d'électrons non interagissant. Le but des méthodes DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de relier la densité électronique à l'énergie [18]. Cependant, la DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964 [19] qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique.

#### ▪ 1<sup>ère</sup> théorème de Hohenberg et Kohn :

Énoncé : «L'énergie moléculaire, la fonction d'onde et toutes les autres propriétés Électroniques de l'état fondamental sont déterminées à partir de la densité électronique De l'état fondamental  $\rho^0(x,y,z)$  »[20].

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

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

$$H = -\frac{1}{2} \sum_i^n \Delta_i + \sum_{i,j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i^n v(r_i) \quad (32)$$

Avec

$$v(r_i) = \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (33)$$

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

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

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

$$\int \rho_0(r) dr = n \quad (34)$$

L'expression de l'hamiltonien peut s'écrire comme :  $H = T + V_{ne} + V_{ee}$

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

$$E_0[\rho_0] = V_{ne}[\rho_0] + T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (35)$$

Avec:

$$V_{ne}[\rho_0] = \int \rho_0(r) v(r) dr \quad (36)$$

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

$$E_0[\rho_0] = \int \rho_0(r) v(r) dr + F[\rho_0] \quad (37)$$

$$F[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (38)$$

La fonctionnelle  $F[\rho_0]$  est inconnue.

- **2<sup>ème</sup> théorème de Hohenberg et Kohn :**

Énoncé : Pour une densité d'essai  $\tilde{\rho}(r)$  qui satisfait que les relations, telle que  $\rho(r) \geq 0$  et

$\int \tilde{\rho}(r) dr = n$ , l'inégalité suivante est vérifiée:

$$E_0 \leq E[\tilde{\rho}] \quad (39)$$

Ce théorème est l'équivalent du principe variationnel [5].

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

### II.5.2.Méthode de Kohn et Sham :

Le théorème de Hohenberg et Kohn ne donnent pas une procédure pour calculer l'énergie  $E_0$  à partir de  $\rho_0$ , ni comment déterminer  $\rho_0$  sans déterminer, au préalable, la fonction d'onde. C'est Kohn et Sham, en 1965, qui ont élaboré une méthode pratique pour trouver  $E_0$  à partir de  $\rho_0$  [21]. Ils ont considéré un système fictif de référence, noté  $s$  constitué par les  $n$  électrons non interagissants. Le système de référence est choisi de telle façon à avoir :

$$\rho_s(r) = \rho_0(r) \quad (40)$$

Etant donné que les électrons n'interagissent pas entre eux dans le système de référence, l'hamiltonien de système de référence d'un système à  $n$ -électrons peut-être écrite sans approximation comme [23][24]:

$$\hat{H}_s = \sum_{i=0}^n -1/2\nabla_i^2 + V_s(r_i) = \sum_{i=1}^n h_i^{KS} \quad (41)$$

Avec

$$h_i^{KS} = -1/2\nabla_i^2 + V_s(r_i) \quad (42)$$

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

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} \quad (43)$$

$\theta_i^{KS}$  : Orbitale de Kohn et Sham de l'électron  $i$ .

#### ▪ Terme d'échange-corrélation

Soit  $\Delta T$  la différence de l'énergie cinétique entre le système réel (électrons interagissants)  $T[\rho]$  et le système de référence (électrons non-interagissants)  $T_s[\rho]$ .

$$\Delta T = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (44)$$

Soit  $\Delta V_{ee}$  est la différence entre la vraie répulsion électron-électron  $V_{ee}[\rho]$  et la répulsion coulombienne entre deux distributions de charge ponctuelle  $1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2$  tel que

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

$$\Delta V = V_{ee}[\rho] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (45)$$

L'énergie s'écrit alors :

$$E_v[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + T_s[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (46)$$

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

$$E_{xc}[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho]$$

$$E_v[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + T_s[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + \Delta T[\rho] + \Delta E_{xc}[\rho] \quad (47)$$

Le problème majeur pour les calculs DFT, selon le schéma de Kohn et Sham, est de trouver une bonne approximation pour l'énergie échange- corrélation  $E_{xc}$ . Les orbitales de KS permettent de calculer la densité électronique  $\rho_0$  à l'aide de la formule suivante :

$$\rho_0(r) = \rho_s(r) = \sum_{i=1}^n |\theta_i^{KS}|^2 \quad (48)$$

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

$$E_o = -\sum_{\alpha} Z_{\alpha} \int \frac{\rho(r_1)}{r_{1\alpha}} dr_1 - \frac{1}{2} \sum_{i=0}^n \langle \theta_i^{KS}(1) | \nabla_1^2 | \theta_i^{KS}(1) \rangle + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (49)$$

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

$$\left[ -\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} dr_2 + V_{xc}(1) \right] \theta_i^{KS}(1) = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS}(1) \quad (50)$$

Le potentiel d'échange-corrélation  $v_{xc}$  est définie comme la dérivée de d'échange-corrélation  $E_{xc}$  par rapport à la densité électronique .il est définie comme

$$v_{xc}(r) = \frac{\partial E_{xc}[\rho(r)]}{\partial \rho(r)} \quad (51)$$

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

Il existe plusieurs approximations ont été proposés calculer le potentiel d'échange-corrélation  $v_{xc}$ .

### II.5.3. Approximation de la densité locale LDA :

Dans un seul cas modèle, celui du gaz uniforme d'électrons (correspondant assez bien aux électrons de la bande de conduction d'un métal), on connaît les expressions exactes ou avec une excellente approximation des termes d'échange et de corrélation respectivement. Dans cette approximation LDA (Local Density Approximation), Hohenberg et Khon ont montré que si  $\rho$  varie extrêmement lentement avec la position, l'énergie d'échange-corrélation  $E_{xc}[\rho]$  peut s'écrire comme suit :

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

La densité électronique est supposée localement uniforme et la fonctionnelle d'échange corrélation est de la forme [25] :

Les mots-clés correspondant dans Gaussian est SVWN (échange : Slater ; corrélation : Vosko, Wilk, Nusair) et SVWN5. Ces méthodes fournissent souvent  $\varepsilon_{xc}$  : étant l'énergie d'échange-corrélation par électron. Cette quantité est exprimée comme la somme des deux contributions:

$$\varepsilon_{xc}(\rho) = \varepsilon_x(\rho) + \varepsilon_c(\rho) \quad (52)$$

$$\text{Avec } \varepsilon_x(\rho) = -\frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{1/3} (\rho(r))^{1/3} \quad (53)$$

Donc

$$E_{xc}^{LDA} = \int \rho \varepsilon_x dr = -\frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \int [\rho(r)]^{4/3} dr \quad (54)$$

Les mots clés correspondant dans Gaussian est SVWN (échange : Slater : d'assez bonnes propriétés moléculaires (géométrie, fréquences) mais conduisent généralement à de très mauvaises données énergétiques telles que les énergies de liaison etc...

Corrélation : Vosko, Wilk, Nusair) et SVWN5. Ces méthodes fournissent souvent Le terme de corrélation  $\varepsilon_c(\rho)$  est exprimé par la formule de Vosko, Wilk, et Nusair (VWN) [26].

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

### ▪ Fonctionnelles $E_x$ et $E_c$

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

$$E_{xc} = E_x + E_c \quad (55)$$

$E_x$  est défini par la même formule utilisée pour l'énergie d'échange dans le cadre de la méthode de Hartree-Fock en remplaçant les orbitales de Hartree-Fock par les orbitales de Kohn et Sham [5].

$$E_x = -\frac{1}{4} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \langle \theta_i^{KS}(1) \theta_j^{KS}(2) | 1/r_{12} | \theta_j^{KS}(1) \theta_i^{KS}(2) \rangle \quad (56)$$

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

$$E_c = E_{xc} - E_x \quad (57)$$

### II.5.4. Méthode $X_\alpha$

Dans cette méthode, développée par Slater en 1951 [26],  $E_{xc}$  est exprimée par la seule contribution de l'échange. Cette méthode néglige donc la contribution de la corrélation.

$$E_{xc} \approx E_x^{X_\alpha} = -\frac{9}{8} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \alpha \int [\rho(r)]^{4/3} dr \quad (58)$$

$\alpha$  est un paramètre ajustable, compris entre 2/3 et 1.

### II.5.5. Approximation de la densité de spin locale LSDA :

Pour les molécules à couches ouvertes et les géométries des molécules près de leur état de dissociation, l'approximation LSDA donne des résultats meilleurs que l'approximation LDA. Dans LDA, les électrons ayant des spins opposés ont les mêmes orbitales KS spatiales. En revanche, LSDA distingue entre les orbitales des électrons de spins opposés  $\theta_{i\alpha}^{KS}$  pour les  $\sigma$  de spin  $\alpha$  et  $\theta_{i\beta}^{KS}$  pour les  $\sigma$  de spin  $\beta$ . Par conséquent, on aura [2005] :

$$E_{xc} = E_{xc}[\rho^\alpha, \rho^\beta] \quad (59)$$

C'est l'équivalent de la méthode UHF (Unrestricted Hartree-Fock) pour les chaînes ouvertes [27].

### II.5.6. Approximation du Gradient Généralisé (GGA) :

[28] Les approximations LDA et LSDA sont basées sur le modèle du gaz électronique uniforme dans lequel la densité électronique  $\rho$  varie très lentement avec la position.

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

La correction de cette approximation, plus au moins grossière, nécessite l'inclusion des gradients des densités des spin  $\rho^\alpha$  et  $\rho^\beta$ . L'énergie d'échange-corrélation, dans le cadre de l'approximation du gradient généralisé GGA (Generalized-gradient approximation), s'écrit alors :

$$E_{xc}^{AGG}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha(r), \rho^\beta(r), \nabla\rho^\alpha(r), \nabla\rho^\beta(r)) dr \quad (60)$$

Où  $f$  : est une fonction des densités de spin et de leurs gradients.

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

$$E_{xc}^{GGA} = E_x^{GGA} + E_c^{GGA} \quad (61)$$

### ▪ Terme d'échange :

[2005] En 1988, Becke [29] a utilisé le terme d'échange pour apporter une correction de l'approximation LSDA :

$$E_x^{B88} = E_x^{LSDA} - b \sum_{\sigma=\alpha,\beta} \int \frac{(\rho^\sigma)^{4/3} \chi_\sigma^2}{1 + 6b \chi_\sigma \sinh^{-1} \chi_\sigma} dr \quad (62)$$

Avec  $\chi_\sigma = |\nabla\rho^\sigma| / (\rho^\sigma)^{4/3}$

$$\sinh^{-1} x = \ln[x + (x^2 + 1)^{1/2}] \quad (63)$$

Et 
$$E_x^{LSDA} = -\frac{3}{4} \left(\frac{6}{\pi}\right)^{1/3} \int [(\rho^\alpha)^{4/3} + (\rho^\beta)^{4/3}] dr \quad (64)$$

### ▪ Terme de corrélation :

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

$$E_c^{LYP} = E_c^{LYP} \quad (65)$$

### Remarque :

Il est fort intéressé de noter que n'importe quelle fonctionnelle d'échange (ou de corrélation) d'une méthode peut être combinée avec n'importe quelle fonctionnelle D'échange (ou de corrélation) d'une autre méthode. Par exemple, la notation BLYP/6-31G\* indique qu'il s'agit d'un calcul DFT avec la fonctionnelle d'échange de Becke 1988 et la fonctionnelle de

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

corrélation de Lee-Yang-Parr, avec les orbitales de Kohn et Sham (KS) développées sur base gaussienne de type 6-31G\*.

### II.5.6. Fonctionnelle hybride B3LYP :

- **Expression de l'énergie de corrélation proposée par Lee, Yang et Parr**

Ces trois auteurs [30] adoptent une forme de basée sur la connaissance de l'énergie de corrélation de l'atome d'hélium. La fonctionnelle LYP est dérivée de la fonction d'onde corrélée réelle de ce système à deux électrons et non pas du modèle du gaz uniforme d'électrons. Elle contient également des termes de gradient de la densité électronique. Son expression comporte quatre paramètres « ajustés » pour reproduire l'énergie de corrélation de l'atome d'hélium.

La combinaison de l'énergie d'échange de Becke et de l'énergie de corrélation de LYP conduit à la fonctionnelle BLYP.

- **Fonctionnelles hybrides :**

Dans ces fonctionnelles, on introduit un certain pourcentage de l'échange « exact » calculable en théorie de HF. Becke [31] a proposé l'expression suivante de l'énergie d'échange et de corrélation, qualifiée d'hybride car elle prend en compte l'énergie d'échange exacte HF ainsi que l'énergie d'échange et de corrélation DFT :

$$E_x^{hybride} = C^{HF} E_x^{HF} + C^{DFT} E_{xc}^{DFT} \quad (66)$$

$C^{HF}$  et  $C^{DFT}$  étant des constantes à déterminer. Ainsi, par exemple, une fonctionnelle de type Becke à trois paramètres peut s'écrire :

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x) E_x^{LSDA} + a_0 E_x^{exact} + a_x E_x^{B88} + (1 - a_c) E_c^{VWN} + a_c E_c^{LYP} \quad (67)$$

Becke a déterminé les valeurs des trois paramètres de façon à reproduire au mieux les énergies de liaison d'une série de molécules de référence et propose les valeurs suivantes :

$$C_0 = 0,20, C_x = 0,72 \text{ et } C_c = 0,81$$

Ces fonctionnelles sont notées B3XXX (Becke3LYP ou B3LYP, B3P86, B3PW91). La fonctionnelle B3LYP [32] est actuellement l'une des plus utilisées, et c'est la fonctionnelle que nous avons utilisée dans tous nos travaux de cette thèse.

### II.5.7. Processus SCF de résolution des équations de Kohn et Sham :

- **Etape 1:**

La densité initiale est prise usuellement comme la superposition de densités électronique des atomes individuels pour une géométrie bien choisie. Cette densité initiale permet d'obtenir le terme d'échange-corrélation et résoudre les équations de Kohn et Sham. On

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

note que les orbitales moléculaires de Kohn et Sham  $\theta_i^{KS}$  sont généralement exprimées à l'aide d'orbitales atomiques  $\chi_r$ :

$$\theta_i^{KS} = \sum_{r=1}^b C_{ri} \chi_r \quad (68)$$

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

$$\sum_{s=1}^b C_{si} (h_{rs}^{KS} - \varepsilon_i^{KS} \delta_{rs}) = 0 \text{ et } r=1,2,3,\dots,b \quad (69)$$

### ▪ Etape 2:

Les orbitales KS obtenues dans l'étape 1 sont utilisées pour calculer la nouvelle densité  $\rho$ . Les itérations (étapes 1 et 2) seront répétées jusqu'à atteindre la convergence, c'est-à-dire jusqu'à l'obtention d'un champ auto-cohérent (Self-Consistent Field).

### II.5.8. Bases d'orbitales atomiques :

Avant de décrire les méthodes de calcul, on doit évoquer la forme des fonctions utilisées pour le calcul. Une orbitale atomique s'exprime comme combinaison linéaire d'un ensemble de fonctions de base  $\{\chi_p\}$  :

$$\varphi = \sum_p^m C_p \chi_p \quad (70)$$

Où  $\chi_p$  est formée de deux parties, une partie radiale  $R(r)$  et une autre angulaire  $Y(\theta, \varphi)$ , appelée Harmoniques sphériques, son expression est parfaitement connue, par contre les fonctions radiales sont approchées à partir des formes analytiques de type STO [32] ou de type GTO.

### ▪ Fonctions de type Slater STO (Slater type orbitals)

Les orbitales de type Slater STO [48], en coordonnées sphériques, s'écrivent sous la forme :

$$\chi_{n,l,m}^{STO}(r, \theta, \varphi) = R_n^{STO}(r) Y_{l,m}(\theta, \varphi) = N r^{n-1} e^{-\zeta r} Y_{l,m}(\theta, \varphi) \quad (71)$$

Où  $n$ ,  $l$  et  $m$  sont le nombre quantique principal, orbital (appelé aussi azimutal) et magnétique, respectivement ;

-  $r$ ,  $\theta$  et  $\varphi$  sont les coordonnées sphériques définissant la position de l'électron ;

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

- N est le facteur de normalisation.

-  $\xi$  est l'exposant de la STO.

-  $Y_{l,m}$  est une fonction harmonique sphérique usuelle.

Ce type de fonction permet de décrire correctement le comportement de l'orbitale atomique, en particulier dans les régions externes, mais par contre il ne permet pas le calcul des intégrales de façon aisée à cause de l'exponentielle [11].

### ▪ Fonctions de type Gaussien GTO (Gaussienn type orbitals) :

En coordonnées sphériques, les orbitales de type gaussienne GTO[33], s'écrivant sous la forme :

$$\chi_{n,l,m}^{GTO}(r, \theta, \varphi) = R_n^{GTO}(r) Y_{l,m}(\theta, \varphi) = N r^{n-1} e^{-\alpha r^2} Y_{l,m}(\theta, \varphi) \quad (72)$$

Où  $\alpha$ , est l'exposant de la GTO. L'avantage d'utiliser les fonctions GTO, est qu'ils rendent les intégrales biélectroniques plus simple . à calculer analytiquement grâce à la dépendance de leur exponentiel en  $r^2$ . Ils ont par contre le désavantage d'être moins adaptées à la description de la forme d'une orbitale atomique.

Une seule fonction GTO n'a pas le bon comportement ni à l'origine ni aux grandes distances. Pour Compenser cette déficience, on utilise une combinaison linéaire de plusieurs gaussiennes pour Simuler une orbitale atomique. Ces fonctions sont appelées « fonctions gaussiennes contractées ».

$$\chi^{GTO} = \sum_t^N a_t g_t \quad (73)$$

Où  $a_t$  sont appelés « coefficients de contraction » de l'orbitale atomique X, et les  $g_t$  impliqués sont appelés « primitives ». La quantité d'une base d'orbitales atomiques dépend du nombre de primitives N et du choix des paramètres  $a_t$  et  $g_t$ , on distingue [11] :

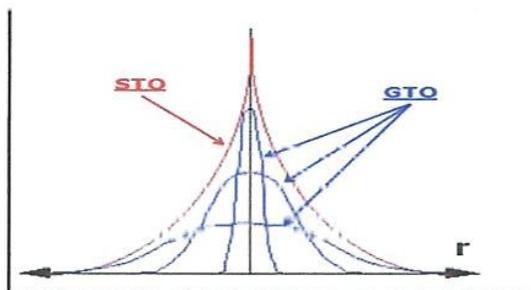


Figure 03 : Comparaison de STO avec GTO.

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

### ▪ Bases simple-zeta (SZ)

[11] Notées STO-n G, c'est une base minimale, dans laquelle les orbitales atomiques de cœur ou de Valence sont représentées par le même nombre de primitives contractées. C'est-à-dire un seul Groupe de gaussiennes par orbitales atomique, parmi les bases minimales les plus populaires, on cite La base STO-3G. Le calcul des intégrales biélectroniques en ressort ainsi considérablement simplifier.

### ▪ Bases double-zeta (DZ)

Notées n-ij G, c'est une base étendue, dans laquelle chaque orbitale atomique de cœur est représentée par n gaussiennes contractées, et chaque orbitale atomique de valence par i, et j groupes de gaussiennes, les bases les plus populaires sont : 3-21G, 4-31G et 6-31G [11].

### ▪ Bases triple-zeta (TZ)

Notées n-ijkG, c'est une base étendue, dans laquelle chaque orbitale atomique de cœur est représentée par n gaussiennes contractées, et chaque orbitale atomique de valence par i, j et k [11].

### ▪ Les ensembles de base du type (n-i jG) et (n-i jkG)

Les ensembles de base de Pople [34] font certainement parti des ensembles de base les plus utilisés jusqu'à aujourd'hui. La notation adoptée pour ces ensembles est du type n-ijG et n-ijkG où n est le nombre de primitives pour les orbitales de cœur et les ensembles (i,j) et (i, j, k) servent à représenter le nombre de primitives par contraction pour les orbitales de valence. Les ensembles n-ijG et n-ijkG sont de type DZV et TZV (Split Valence-Double Zeta et Split Valence-Triple Zeta), respectivement, pour la plupart, ces ensembles ont été construits en utilisant le concept d'exposants partagés pour les électrons de la même couche, et les coefficients des contractions seront différents.

Où \* n est le nombre de primitives pour les orbitales internes ;

\* i, j, k sont les nombres de primitives pour les orbitales de valence.

### ▪ Fonctions de polarisation

L'amélioration consiste à inclure des orbitales virtuelles dans le calcul : des orbitales p pour l'atome d'hydrogène, des orbitales d pour les atomes usuels, des orbitales f pour les métaux de transition. Elles permettent des déformations dans un champ de ligand qui a une symétrie réduite par rapport à l'atome libre. Le rôle des orbitales polarisées est de permettre, lorsqu'un atome d'hydrogène est impliqué dans une liaison chimique, la symétrie sphérique est perdue. La présence d'une orbitale 2p confère au système la symétrie attendue. Ces bases sont indiquées par des astérisques « \* »[34].

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

Ces fonctions permettent de mieux décrire les parties d'espace des orbitales voisinant la Valence ; elles ont pour rôle de diriger les orbitales d'un atome dans les bonnes directions de liaisons. Il est nécessaires pour bien décrire les structures géométriques des Molécules et toutes autres propriétés qui s'y attachent (moment dipolaire, fréquence de vibration,...) et sont également nécessaires pour traiter correctement la corrélation électronique [5].

Et sont également nécessaires pour traiter correctement la corrélation électronique.

Les fonctions de polarisation sont des fonctions présentant un moment angulaire supérieur à celui des électrons de valence (p pour H, d pour les éléments de la seconde rangée). Ces fonctions de polarisation sont notées (nomenclature des bases split-valence) après le «G» : 6-31G(d) (orbitales d sur les atomes différents de l'hydrogène), 6-31G(d,p) (orbitales d sur les atomes de la seconde rangée, p sur les atomes d'hydrogène)[35].

Par exemple, la base 6-311+G est une base proche de la base 6-31G dans laquelle on a ajouté des fonctions polarisées sur les atomes lourds (première étoile) et sur les hydrogènes (deuxième étoile), elle très utilisée.

### ▪ Fonctions diffuses

Les fonctions diffuses sont des fonctions ayant un nombre quantique principal  $n+1$  plus élevé que celui de la couche de valence ( $n$ ). Ces bases sont indiquées par des signes plus «+» ces fonctions permettent de mieux décrire les parties d'espace des orbitales éloignées des noyaux, Et sont nécessaires pour l'étude :

- Des liaisons faibles, liaisons hydrogène et liaison de van der Waals (interactions à longue portée) ;
- Des espèces anioniques et états excités (densité de charge étendue);
- Des propriétés liées aux charges comme le moment dipolaire et la polarisabilité (densité de charge étendue).

Ces fonctions sont des gaussiennes dont l'exposant  $\alpha$  est très petit. Elles sont utiles pour décrire les phénomènes apparaissant à plus longue distance du noyau. Leur place dans la nomenclature des bases split-valence est juste avant le «G» : on place un + avant le «G» (ou ++ si des fonctions de diffusion sont également ajoutées sur les hydrogènes) [11].

### II.6. Théorie de la fonctionnelle de la densité (TD-DFT) :

La théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT) est une approche qui décrit les excitations électroniques. Similairement au premier théorème de Hohenberg et Kohn de la DFT, le théorème de Runge-Gross [36] établit une relation directe entre la densité électronique dépendante du temps et le potentiel dépendant du temps ( $v[\rho(r, t)]$ ) ; dès lors le potentiel et la fonction d'onde seront dépendantes de la densité.

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

$$\rho(r, t) \leftrightarrow v[\rho(r, t)] + C(t) \leftrightarrow \Psi[\rho(r, t)]e^{-i\alpha(t)} \quad (74)$$

Récemment van Leeuwen a généralisé le théorème de Runge-Gross aux systèmes moléculaires [37]. De la même manière, les équations de Kohn-Sham dépendantes du temps devront être dérivées. En supposant qu'il existe un système de référence dépendant du temps sans interaction avec un potentiel extérieur  $v_s(r, t)$  dont la densité électronique  $\rho_s(r, t)$  est égale à la densité exacte du système réel avec interaction  $\rho(r, t)$ .

$$\rho(r, t) = \rho_s(r, t) = \sum_i^n |\phi(r, t)|^2 \quad (75)$$

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

$$E[\rho(r, t)] = T_s[\rho(r)] + \int v_{eff}[\rho(r, t)] \rho(r, t) dr \quad (76)$$

$$\int v_{eff}[\rho(r, t)] = V_{ne}(r, t) + \int \frac{\rho(r', t)}{r-r'} dr' + \frac{\partial E_{xc}[\rho]}{\partial \rho(r, t)} \quad (77)$$

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

$$[T_s + v_{eff}] \psi_i(r, t) = i \frac{\partial \psi_i(r, t)}{\partial t} \quad (78)$$

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

$$A_{ia,jb} = (\epsilon_a - \epsilon_i) \delta_{ij} \delta_{ab} + (ia|jb) + (ia|V_{xc}|jb) \quad (79)$$

$$B_{ia,jb} = (ia|jb) + (ia|V_{xc}|jb) \quad (80)$$

Dans TD-HF, les intégrales bi-électroniques correspondent uniquement à la réponse de l'échange exact non-local, ce qui en TD-DFT est remplacé par la réponse du potentiel d'échange corrélation. L'approximation de Tamm-Dancoff (TDA) établie lors du passage du formalisme TD-HF aux équations CIS ( $B=0$ ) a aussi été étendue au formalisme TD-DFT. Les résultats obtenus en TDA/TD-DFT sont très similaires à ceux obtenus en TD-DFT, ce qui est dû à la présence de la fonctionnelle d'échange-corrélation.

L'amplitude de Y et les éléments de la matrice B sont, en fait, une mesure de la corrélation manquante dans l'état fondamental; celle-ci devrait donc être plus petite dans le formalisme TD-DFT qu'en TD-HF. La résolution des équations non hermitiennes TD-DFT se

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

fait aussi par le passage à la matrice  $Z$ . D'un point de vue du cout calculatoire, la TD-DFT est plus chère que la TD-HF. Ceci est du à l'évaluation supplémentaire de la réponse de la fonctionnelle d'échange-corrélation.

De manière générale, nous pouvons réécrire l' Eqs (78) de la manière suivante:

$$\begin{aligned} A_{ia,jb} &= (\epsilon_a - \epsilon_i)\delta_{ij}\delta_{ab} + (ia/jb) - c_{HF}(ij/ab) + (1 - c_{HF})(ia|V_{xc}|bj) \\ B_{ia,ib} &= (ia/jb) - c_{HF}(ij/ab) + (1 - c_{HF})(ia|V_{xc}|jb) \end{aligned}$$

(81)

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

L'utilisation de la TD-DFT est très populaire pour calculer les énergies de transition des états excités de valence, avec une erreur très raisonnable comprise entre 0.1 et 0.5 eV.

Cette erreur est comparable aux méthodes hautement corrélées comme CASPT2 et EOMCC (Equation of Motion Coupled Cluster) lorsque beaucoup d'orbitales virtuelles sont incluses dans le calcul.

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

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

Bien que l'approche TD-DFT donne des résultats très précis, le spectre d'absorption n'inclut pas encore la structure vibrationnelle du système étudié. Souvent d'ailleurs le spectre d'absorption est représenté à l'aide d'une Lorentzienne ou d'une Gaussienne construite à partir de l'énergie d'excitation de la transition et de sa force d'oscillateur [37].

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

Les systèmes traités étant de plus en plus grands, les contributions vibrationnelles deviennent de plus en plus importantes. Calculer la structure des bandes et l'inclure dans les équations TD-DFT, introduiraient évidemment un coût calculatoire énorme. Un certain nombre d'études théoriques menées par Barone [38-39] et Grimme [40] ont été développées dans ce but.

### II.7. Potentiel électrostatique moléculaire :

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

$$V_{nucl}(\vec{r}) = \sum_A \frac{Z_A}{|\vec{R}_A - \vec{r}|} \quad (82)$$

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

$$V_{elec}(\vec{r}) = - \int \frac{p(\vec{r}') d\vec{r}'}{|\vec{r}' - \vec{r}|} \quad (83)$$

Le potentiel électrostatique total équivaut à la somme des contributions nucléaires et électroniques [78]:

$$V(\vec{r}) = \sum_A \frac{Z_A}{|\vec{R}_A - \vec{r}|} - \int \frac{p(\vec{r}') d\vec{r}'}{|\vec{r}' - \vec{r}|} \quad (84)$$

Le potentiel électrostatique s'est révélé particulièrement utile pour rationaliser les interactions entre les molécules. En effet, les forces électrostatiques sont principalement responsables des interactions à long terme entre les molécules. Le potentiel électrostatique varie dans l'espace et il peut donc être calculé et visualisé de la même manière que la densité électronique. Les contours de potentiel électrostatique peuvent être utilisés pour déterminer la région où une attaque électrophile pourrait se produire. Les électrophiles sont souvent attirés

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

vers des régions où le potentiel électrostatique est le plus négatif. Par exemple, la position déterminée expérimentalement de l'attaque électrophile à l'acide nucléique cytosine est à N14 [41]. Cet atome est à côté d'un minimum du potentiel électrostatique. Les interactions non-covalentes entre les molécules se produisent souvent à des séparations où les rayons de van der Waals des atomes sont adjacents et ainsi il est souvent commode d'examiner le potentiel électrostatique dans cette région. Pour cette raison, le potentiel électrostatique est souvent calculé à la surface moléculaire ou à la surface d'iso-densité équivalente. De telles représentations schématiques peuvent être utilisées pour évaluer qualitativement le degré de similarité électrostatique entre deux molécules.

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

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

### Références

- [1] Schrödinger E., Annalen der Physik, 1926, 79, 361-376.
- [2] Doucet, J.P.; Weber, J. Computer-aided molecular design: Theory and applications, Academic Press, London, 1996, 266.
- [3] Levine, I.N. Quantum Chemistry, 5th edition, 1999, 455.
- [4]. Mr ARDJANI Taki Eddine Ahmed, «THÈSE du DOCTORAT LMD, Spécialité: Chimie, Etudes Théorique Structurale et Spectroscopique de Système d'Intérêt Thérapeutique», 2017, p07-11.
- [5] M<sup>r</sup> ARDJANI Taki Eddine Ahmed, Etudes Théorique Structurale et Spectroscopique de Système d'Intérêt Thérapeutique, 2017, p07.
- [6] Born, M. R. Oppenheimer, Zur Quantentheorie der Molekeln, Ann. Phys. (Leipzig), (1927), 84, 457
- [7] V. Minkine, B. Simkine and R. Minaev, Théorie de la structure moléculaire, Edition Mir, Moscou, 1982.
- [8] Hartree. D.R, Proc. Camb. Phil. Soc. 24, 1928, 89 ; ibid 24, 1928, 111.
- [9] Fock. V, Physik. Z. 61, 1930, 126-148.
- [10] Pauli, W. Über den Zusammenhang des Abschlusses der Elektronengruppen im Atom mit der Komplexstruktur der Spektren, Z. Phys. (1925), 31, 765-783,
- [11] Rivail. J.L, Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes, 2<sup>ème</sup> éd., CNRS Edition 1999.
- [12] Slater, J.C. The Theory of Complex Spectra, Phys. Rev., (1929), 34, 1293.
- [13] Anass El khanfousse, «Étude quantique des complexes  $[Mg(H_2O)_n]^{2+}$ », Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, 2013.
- [14] Roothaan C. C. J., New Developments in Molecular Orbital Theory, Rev. Mod. Phys., 23, (1951), 69,
- [15]. B. SILVI, Méthode Hartree-Fock. Thèse de doctorat, Paris, p32, 2009.
- [16]. B. SILVI, Méthode Hartree-Fock. Thèse de doctorat, Paris, p32, 2009.

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

[17]. OUYAHIA Hanane et MORTADA Zahira, Mémoire de Fin d'Etudes, «Etude théorique de quelques réactions inter-intramoléculaire de Diels-Alder : Aspects mécanistique et stéréochimique » Université Dr. Ta har Moul a y de Sa ïd a, 2015,p22

[18] Litim Khadidja, Etude théorique d'une activité anti-cancer, Université Dr Moulay Tahar DeSaida, 2016, p23.

[19] Shavitt, I., *Methods of Electronic Structure Theory*, H. F. Shaefer, Ed., Plenum Press, New York, (1977).

[20] Jugl, A., *Chimie Quantique Structurale et Eléments de Spectroscopie Théorique*, (1978).

[21] Litim Khadidja, Etude théorique d'une activité anti-cancer, Université Dr Moulay Tahar DeSaida, 2016, p23.

[22] Rivail J.L., « *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes* », 2ème édition 1998.

[23] C. Moller et M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, 1934, 46, 618.

[24] Mr ARDJANI Taki Eddine Ahmed, THÈSE DOCTORAT, Spécialité: Chimie, « Etudes Théorique Structurale et Spectroscopique de Système d'Intérêt Thérapeutique », 2017

[25] J. L. Rivail, *Eléments de chimie quantique*, InterEditions/CNRS Editions, Paris, 1994.

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

[27] 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] .Samir CHTITA , THÈSE de Doctorat en Chimie, «Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. Recherche de nouveaux médicaments». 2017, p170-180

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

- [31] 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.
- [32] P. Hohenberg and W. Kohn, —Inhomogeneous Electron Gas, *Physical Review*, 136(3), 1964, 864–871
- [33] P. Hohenberg and W. Kohn, *Phys. Rev.*, 1964, 136, B846.
- [34] W. Khon and L. J. Sham, *Phys. Rev.*, 1965, 140, A1133.
- [35] Ziegler. T., Approximate density functional theory as a practical tool in molecular energetics and dynamics, *Chem. Rev.*, 1991, 91, 651.
- [36] Becke. A. D., Correlation energy of an inhomogeneous electron gas : A coordinatespace model *J. Chem. Phys.*, (1988), 88, 1053.
- [37]. OUYAHIA Hanane ET MORTADA Zahira «Etude théorique de quelques réactions inter-intramoléculaire de Diels-Alder : Aspects mécanistique et stéréochimique» 30/06/2015 ,p47
- [38] S. J. Vosko, L. Wilk and M. Nusair, *Can. J. Phys.*, 58 (1980) 1200.
- [39] J. C. Slater, *Phys. Rev.*, 81 (1951) 385.
- [40]. Mme. ERRAHOUI née BELLIFA KHADIDJA, T H E S E Doctorat en Chimie Physique, «Etude des relations quantitatives structure–toxicité des composés chimiques à l’aide des descripteurs moléculaires. « Modélisation QSAR »», UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD DE TLEMCEEN, 2015,p65.
- [41] A. D. Becke, *Phys. Rev.*, B, 1988, 38, 3098.
- P. J. Hay, Gaussian basis sets for molecular calculations. The representation of 3d orbitals in transition metal atoms, *J. Chem. Phys.*, 66, (1977), 4377.
- [51]. Anass El khanfousse. MEMOIRE DE FIN D’ETUDES, «Etude quantique des complexes  $[Mg(H_2O)_n]^{2+}$  » Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, 2013,p27.
- [52] . Mr. Abdelkrim GUENDOUZI, THÈSE de Docteur , «Élaboration des modèles QSPR prédictifs des propriétés physico-chimiques à l’aide des descripteurs moléculaires», UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD DE TLEMCEEN, 2015,p66
- [53]. Sylvain. C. formalisme et implémentation des gradients analytiques pour les méthodes mixtes sr-DFT/Ir-WFT et leurs applications à quelques cas critiques de la DFT

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

[54] -a D. Jacquemin, J. Preat, V. Wathelet, M. Fontaine, et E. A. Perpète, *J. Am. Chem. Soc.*, 128 (2006) 2072.

-b A. D. Laurent, J.-M. André, E. A. Perpète, et D. Jacquemin, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, 192 (2007) 211.

[55]-a A. D. Laurent, D. Jacquemin, X. Assfeld, et E. A. Perpète, *Moléculaire Simulation* 36(2009),p74.

-b V. Russo, C. Curutchet, et B. Mennucci, *J. Phys. Chem. B* 111 (2007) 853.

[56]-a. G. Scalmani, M. J. Frisch, B. Mennucci, J. Tomasi, R. Cammi, et V. Barone, *J. Chem. Phys.*, 124 (2006) 094107.

-b M. Wanko, M. Hoffmann, T. Frauenheim, et M. Elstner, *J. Phys. Chem. B* 11 (2008)11462.

[57]-a J. Y. Hasegawa, T. Ise, K. J. Fujimoto, A. Kikuchi, E. Fukumura, A. Miyawaki, et Y. Shiro, *J. Phys. Chem. B* (2010), in press.

-b P. Ring et P. Schuck, *The nuclear many-body problem.* (Springer-Verlag, Heidelberg, Germany, 1980).

[58] E. Van Lenthe, R. Van Leeuwen, E. J. Baerends, and J. G. Snijders, «in *New challenges in Computational Quantum Chemistry*», *Ed Bagus, Groningen*, 93,(1994).

[59] C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *Chem. Rev.*, 99 (1999) 2161.

60] J. G. Kirkwood, *J. Chem. Phys.*, 2 (1934) 351.

[70] K. Baldrige and A. Klamt, *J. Chem. Phys.*, 106 (1997) 6622

[71] S. Miertuš, E. Scrocco, and J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, 55 (1981) 117.

[72] R. Cammi and J. Tomasi, *J. Comp. Chem.*, 16 (1995) 1449.

[73] S. Miertus, E. Scrocco and J. Tomasi, *Chemical Physics*, 55 (1981) 117.

[74] C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *Chem. Rev.* 99 (1999) 2161.

[75] C. Amovilli and B. Mennucci, *J. Phys. Chem.*, 101 (1997) 1051.

76] Mulliken R.S., *J. Chem. Phys.*, 1935, 3, 573.

[77] Miehlich B., Savin A., Stoll H., Preuss H., *Chem. Phys. Lett.*, 1989, 157, 200.

[78] P. Politzer and J S. Murray. *Molecular Electrostatic Potentials and Chemical Reactivity.* In KB. Lipkowitz and DB. Boyd (Editors). *Reviews in Computational Chemistry*, *New York, VCH Publishers*, 2(1991) 273-312.

## CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

[79] A. Savin, A.D. Becke, J. Flad, R. Nesper, H. Preuss, and H.G. von Schnering, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 30 (1991) 409.

[80] S. John McMurray and Lydia Kavradi, AutoDock based incremental docking protocol to improve docking of large ligands, *Ankur Dhanik*, (2012).

[81] G.M. Morris, D.S. Goodsell, R. Huey, and A.J. Olson, Distributed automated docking of flexible ligands to proteins: parallel applications of AutoDock 2.4. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 10 (1996) 293-304.

[82] Morris, G.M., D.S. Goodsell, R.S. Halliday, R. Huey, W.E. Hart, R.K. Belew, and A.J. Olson, Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of Computational Chemistry*, 19 (1998) 1639- 1662.

[83] P.J. Goodford, A computational procedure for determining energetically favourable binding sites on biologically important macromolecules. *Journal of Medicinal Chemistry*, 28 (1985) 849-57.

[84] L. Wesson, and D. Eisenberg, Atomic solvation parameters applied to molecular dynamics of proteins in solution, *Protein science: a publication of the Protein Society*, 1 (1992) 227-35.

[85] H.J Bohm, The development of a simple empirical scoring function to estimate the binding constant for a protein-ligand complex of known three-dimensional structure. *Journal of computer-aided molecular design*, 8 (1994) 243-56.

[86] P.F.W. Stouten, C. Froemmel, H. Nakamura, and C. Sander, An effective solvation term based on atomic occupancies for use in protein simulations. *Molecular Simulation*, 10 (1993) 97-120.

[28]. Marzouk A. Étude de la réduction de N<sub>2</sub>O par le mono- et dimère de titane à l'échelle moléculaire : Étude combinée expérimentale par la technique d'isolation en matrice de néon FTIR et la chimie quantique. Thèse de doctorat, Université Pierre Et Marie Curie, 2014.

[29]. Weinhold F, Carpenter JE. In *The Structure of Small Molecules and Ions* ; R.Naaman and Z.Vager, Eds. ; Springer US, 1989: 227.

*Chapitre III : Fondements  
Théoriques de la Spectroscopie  
Moléculaire*

### III.1. Introduction :

Les mouvements des atomes d'une molécule peuvent être classés en trois catégories : les translations, les rotations et les vibrations. De nos jours, les études par spectroscopie vibrationnelle sont, de plus en plus, complétées par des calculs de chimie quantique. Il est basé sur l'émission et l'absorption des rayonnements UV- Visible et infrarouge par espèces atomique et moléculaire [1].

Le but principal de la spectroscopie vibrationnelle est la détermination des fréquences de vibration d'une molécule. Ces fréquences ( $\nu_{\text{vib}}$ ) dépendent de la nature des liaisons ainsi que de leur environnement et la masse des atomes impliqués dans le mode normal de vibration ainsi que de la force des liaisons interatomiques [2,3]. Le but de l'ensemble des méthodes spectroscopiques d'analyse IR, UV et RMN aident à déterminer les structures de molécules même très compliquées. Ces fréquences correspondent au domaine infrarouge du rayonnement électromagnétique. En conséquence, des informations précises sur la structure d'une molécule peuvent être déduites à partir d'un spectre vibrationnel [4].

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

$$\Delta E = E_f - E_i = h\nu \quad (84)$$

Cette relation relie les états d'énergies atomiques ou moléculaires  $E_i$  avec la fréquence  $\nu$  du rayonnement électromagnétique.  $h$  est le constant de Planck ( $6,626 \times 10^{-34}$  Js).

En spectroscopie, il est approprié d'utiliser le nombre d'onde  $\bar{\nu}$  au lieu de la fréquence  $\nu$ .

L'équation (1) prend alors la forme :

$$\Delta E = E_f - E_i = hc\bar{\nu} \quad \text{Où} \quad \nu = c / \lambda = c\bar{\nu} \quad (85)$$

Le où  $c$  : représente la vitesse de propagation de la lumière dans le vide

$h$ : représente la constante de Planck ( $6,626 \times 10^{-34}$  Js).

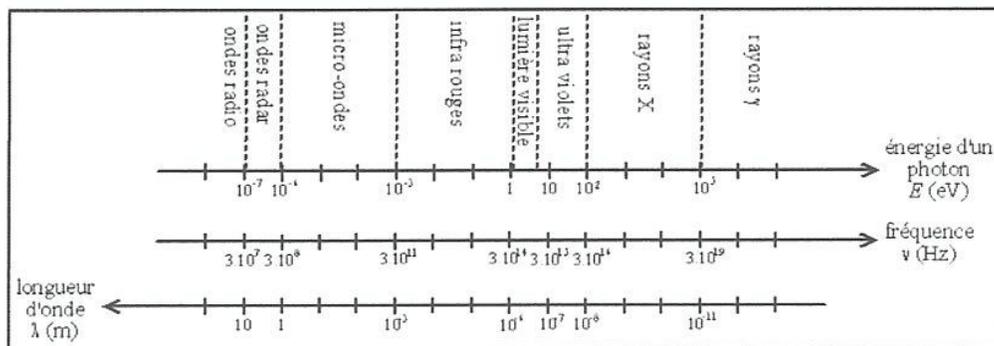
$\lambda$ : la longueur d'onde.

$E$  : L'énergie du rayonnement ou du photon est directement proportionnelle à la fréquence de l'onde électromagnétique ou à l'onde du champ.

Elle s'écrit  $E = h\nu$

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

$$\bar{\nu}_{i \rightarrow f} = \Delta E / hc = (E_f - E_i) / hc \quad (86)$$



**Figure 3:** Domaines particuliers du rayonnement électromagnétique.

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

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

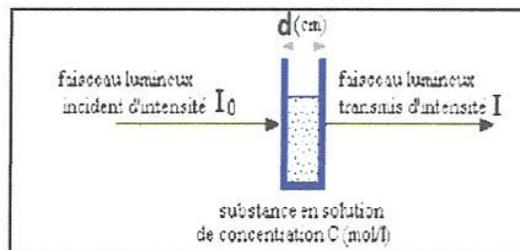
### III.2. Spectroscopie UV-Vis :

La spectrométrie d'absorption moléculaire dans les domaines ultraviolet et visible constitue une technique de choix pour l'analyse qualitative et surtout quantitative d'espèces inorganiques et organiques. Celui-ci peut être défini par sa fréquence, sa longueur d'onde [qui sont compris entre 200 et 400 nm pour la radiation ultraviolette (UV), et entre 400 et 800 nm pour la radiation visible (Vis)].

#### III.2.1. Loi de Bouguer-Lambert :

La loi de Bouguer-LambertBeer constitue la base mathématique-physique des mesures d'absorption de lumière (figure 4) Cette loi exprime le fait que la diminution de l'intensité

lumineuse est proportionnelle au nombre de particules qui s'absorbent. sur les gaz et les solutions dans les régions UV et IR [5].



**Figure 4:** Absorption d'un rayon lumineux par une solution. .

$$\log\left(\frac{I_0}{I}\right) = A = \varepsilon.l.C, \text{ est l'absorbance} \quad (87)$$

$I_0$  : est l'intensité de la lumière monochromatique entrant dans l'échantillon .

$I$  : est l'intensité de cette lumière sortant de l'échantillon.

$c$  : concentration de la substance lumière.

$l$  : est la longueur de trajet de l'échantillon en cm.

$\varepsilon$  : est le coefficient d'extinction molaire.

$$\varepsilon = \frac{A}{c.l} \quad (88)$$

Avec la dimension pour " $\varepsilon$ "  $\text{l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$  pour " $c$ " en  $\text{mol.l}^{-1}$

Le coefficient d'extinction molaire  $\varepsilon$  est une quantité caractéristique de la substance qui dépend aussi du nombre d'onde  $\bar{\nu}$  ou  $n$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ou de la longueur d'onde  $\lambda$ (nm). La corrélation fonctionnelle entre  $\varepsilon$  et nombre d'onde  $\bar{\nu}$  est appelée "spectre d'absorption" d'un composé.

Puisque le coefficient d'extinction peut varier de plusieurs ordres de grandeur dans le spectre d'absorption d'un seul composé inorganique ou organique, la valeur logarithmique  $\log$

$\varepsilon = f(\bar{\nu})$  peut être utiliser à la place de  $\varepsilon = f(\bar{\nu})$  pour tracer un spectre d'absorption [6].

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

### III.2.2. Spectres électroniques et structure moléculaire :

Les états électroniques dépendent très fortement du nombre d'électrons dans une molécule ainsi que de la structure de la géométrie de cette molécule. Par conséquent, le but précieux du ~~les~~ spectres pour la détermination de la structure. Les fonctions propres moléculaires de l'état fondamental et des différents états excités déterminent également les règles de sélection et donc les intensités des transitions électroniques. La corrélation entre la

### CHAPITRE III : FONDEMENTS THEORIQUES DE LA SPECTROSCOPIE MOLECULAIRE

théorie et l'expérience peut être exprimée par la force "f" d'oscillateur qui peut être calculée théoriquement [7].

$$f_{\text{exp}} = \frac{2303.m.c^2}{\pi.e.N_L n} \int \varepsilon(\bar{\nu}) d\bar{\nu} \quad (89)$$

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

$$\int \varepsilon(\bar{\nu}) d\bar{\nu} \approx \varepsilon_{\text{max}} \Delta \bar{\nu}_{1/2} \quad (90)$$

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

L'équation (91) donne l'expression théorique pour fl, k:

$$f_{\text{calc}} = \frac{8\pi m c \bar{\nu}_{l,k}}{3 \hbar e^2} D_{l,k}^2 \quad (91)$$

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

$$D = \int \psi_k \mu \psi_n d\tau \quad \text{Où} \quad \mu = \sum_j q_j r_j \quad (92)$$

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

La relation entre et le moment dipolaire de transition (D) peut être établie à partir de

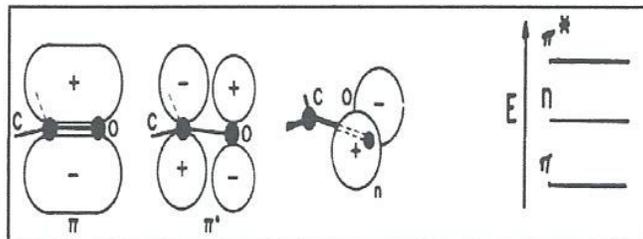
l'expression qui se rapporte D à  $\bar{\nu}$  et  $\varepsilon$  :

$$D_i = 4. \left[ \frac{3.1000. \ln(10). h.c}{32. \Pi^3 . N} \right] . \varepsilon_i^{\text{max}} \sqrt{\Pi} \frac{\sigma}{\nu_i} \quad (93)$$

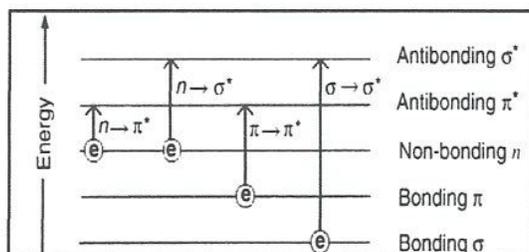
#### III.2.3. Transitions électroniques :

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

- 1- Transitions qui mettent en jeu les électrons qui occupent des orbitales  $\pi$ ,  $\sigma$  ou n des molécules. Voir les figures illustratives 5 et 6.



**Figure 5 :** Schéma des orbitales moléculaires qui sont pertinentes pour la spectroscopie



**Figure 6 :** Schéma des transitions électroniques UV-vis.

- Les transitions  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  (liante et antiliante) mettent en jeu des énergies très grandes. Par exemple, les liaisons C-H dans la molécule de méthane  $\text{CH}_4$  subissent une telle transition électronique.

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

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

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

### III.2.4. Application de la spectroscopie UV-Visible :

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

- Dosage du fer dans l'eau ou dans un médicament ;

- Dosage des molécules actives dans une préparation pharmaceutique ;
- Dosage du benzène dans le cyclohexane.

La simulation des spectres UV-Vis par les méthodes de calcul chimique est particulièrement très utile, puisque les approches modernes peuvent fournir de bons résultats comparables à ceux obtenus par l'expérience. Dans ce sens, la méthode basée sur la théorie "*Time-Dependent-Density Functional* " (TD-DFT) [8], donne des résultats très précis.

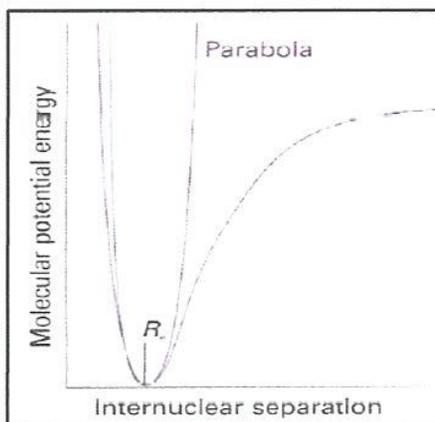
### III.3. Spectroscopie Infrarouge :

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

#### III.3.1. Vibrations moléculaires :

##### III.3.1.1. Vibration des molécules diatomiques :

Partons de la figure 7, qui représente un profil d'énergie potentielle caractéristique d'une molécule diatomique.



**Figure 7 :** Une courbe d'énergie potentielle moléculaire peut être assimilée à une parabole.

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

$$V = \frac{1}{2} kx^2 \quad \text{Où} \quad x = R - R_e \quad (94)$$

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

### CHAPITRE III : FONDEMENTS THEORIQUES DE LA SPECTROSCOPIE MOLECULAIRE

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

$$V(x) = V(0) + \left(\frac{dV}{dx}\right)_0 x + \frac{1}{2} \left(\frac{d^2V}{dx^2}\right)_0 x^2 + \dots \quad (95)$$

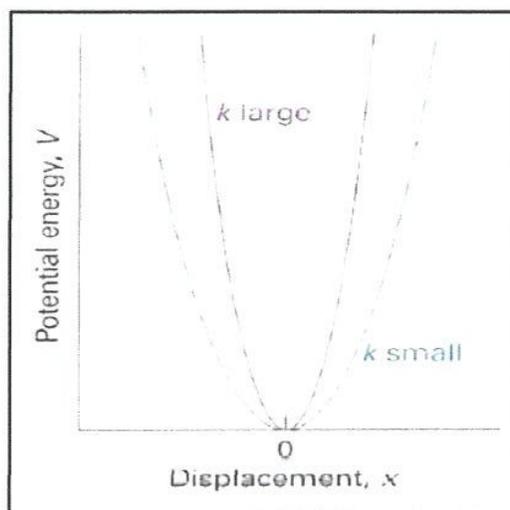
Dans l'approximation harmonique on peut arbitrairement prendre le terme  $V(0)$  égal à 0. La dérivée première de  $V$  est égale à 0 au minimum, le premier des termes restants est donc proportionnel au carré du déplacement. Pour de petits déplacements, On peut ignorer tous les termes supérieurs et écrire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

$$V(x) \approx \frac{1}{2} \left(\frac{d^2V}{dx^2}\right)_0 x^2 \quad (96)$$

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

$$k = \left(\frac{d^2V}{dx^2}\right)_0 \quad (97)$$

Nous voyons que, si la courbe d'énergie minimum,  $k$  est grand. Inversement, si le puits d'énergie potentielle est large et peu profond,  $k$  est petit (figure 8).



**Figure 8 :** La constante de force est une mesure de la courbure de l'énergie potentielle voisine de la longueur de liaison à l'équilibre.

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

$$-\frac{\hbar^2}{2m_{app}} \frac{d^2\psi}{dx^2} + \frac{1}{2} kx^2\psi = E\psi \quad (98)$$

Ou  $m_{app}$  est la masse apparente :

$$m_{app} = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$$

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

$$E_v = (v + \frac{1}{2})\hbar\omega \quad \text{Où} \quad \omega = \sqrt{\left(\frac{k}{m_{app}}\right)} \quad v=0,1,2\dots \quad (99)$$

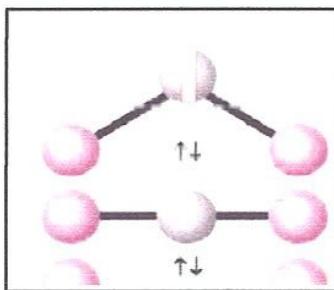
Les termes vibrationnels d'une molécule, c'est-à-dire les énergies de ses états vibrationnels exprimées en nombres d'onde, sont notés  $G(v)$ , avec  $E_v = hc G(v)$ , d'où

$$G_{(v)} = (v + \frac{1}{2})\bar{\nu} \quad \text{Où} \quad \bar{\nu} = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\left(\frac{k}{m_{app}}\right)} \quad (100)$$

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

### III.3.1.1.2. Règles de sélection :

La règle de sélection générale pour une vibration moléculaire stipule que le mouvement des atomes les uns par rapport aux autres doit s'accompagner d'une variation de moment dipolaire électrique. De telles vibrations sont dites actives en infrarouge. En mécanique classique, le fondement de cette règle est le suivant : la molécule peut provoquer l'oscillation du champ électromagnétique si sa vibration s'accompagne d'une variation de son dipôle, et vice versa (figure9)



**Figure 9 :** L'oscillation d'une molécule, même si elle est non polaire, peut conduire à créer un dipôle non oscillant susceptible d'interagir avec le champ électromagnétique.

Il faut noter que la molécule ne doit pas nécessairement posséder un dipôle permanent : la règle exige seulement une variation du moment dipolaire, éventuellement à partir de zéro.

Certaines vibrations n'affectent pas le moment dipolaire de la molécule (mouvement d'élongation d'une molécule diatomique homonucléaire), si bien qu'elles n'absorbent ni n'émettent de radiation : elles sont dites inactives en infrarouge. Les molécules diatomiques homonucléaires sont inactives en infrarouge parce que leurs moments dipolaires restent nuls, quelle que soit la longueur de la liaison ; les molécules diatomiques hétéronucléaires sont, par contre, actives en infrarouge. La règle de sélection spécifique de vibration découle de l'analyse de l'expression du moment de transition et des propriétés des intégrales des fonctions d'onde des oscillateurs harmoniques. Cette règle stipule que l'on peut observer une transition de vibration si :

$$\Delta v = \pm 1$$

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

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

$$\Delta G_{v+\frac{1}{2}} = G(V+1) - G(V) = \bar{\nu} \quad (101)$$

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

### III.3.1.1.3. Anharmonicité :

Les termes vibrationnels de l'équation (101) ne sont qu'approchés, car ils reposent sur une approximation parabolique de la courbe d'énergie potentielle réelle. Une parabole ne peut être correcte quel que soit le degré d'élongation, car elle ne permet pas à une liaison de se dissocier.

Aux niveaux vibrationnellement excités élevés, l'oscillation des atomes (plus précisément, l'étalement de la fonction d'onde vibrationnelle) permet à la molécule d'atteindre des régions de la courbe d'énergie potentielle où l'approximation parabolique est incorrecte et il faut garder certains termes supplémentaires du développement de Taylor de  $V$ .

Le mouvement devient alors anharmonique, dans le sens où la force de rappel n'est plus proportionnelle au déplacement. La courbe réelle permettant des élongations plus grandes que

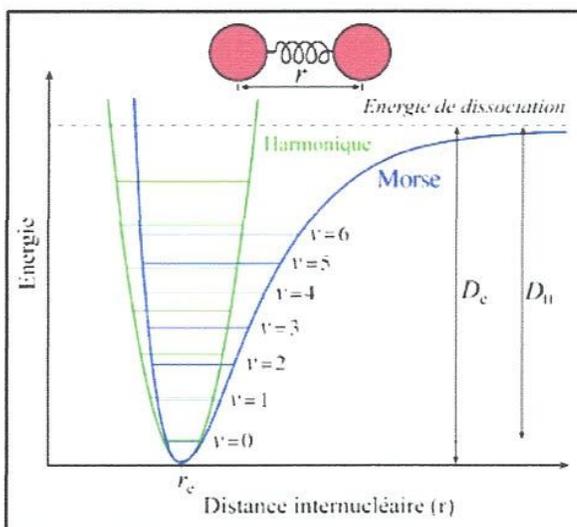
celles prévues par la parabole et on peut supposer que les élongations plus grandes que espacés pour les niveaux d'excitation élevés.

#### III.3.1.1.4. Convergence des niveaux d'énergie :

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

$$V = hcD_e \left\{ 1 - e^{-a(R - R_e)} \right\}^2 \quad a = \left( \frac{m_{\text{eff}} \omega^2}{2hcD_e} \right)^{1/2} \quad (102)$$

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

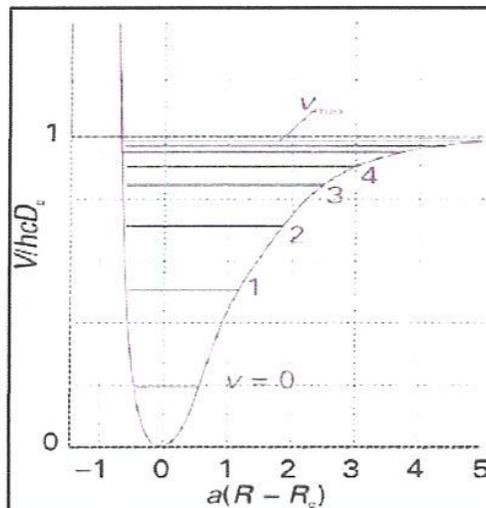


**Figure 10 :** L'énergie de dissociation d'une molécule,  $D_0$ , diffère de la profondeur du puits de potentiel,  $D_e$ .

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

$$G(V) = G\left(V + \frac{1}{2}\right) \bar{\nu} + G\left(V + \frac{1}{2}\right)^2 X_e \bar{\nu} \quad X_e = \frac{a^2 h}{2\omega m_{\text{eff}}} = \frac{\bar{\nu}}{4D_e} \quad (103)$$

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



**Figure 11:** La courbe d'énergie potentielle de Morse reproduit la forme générale d'une courbe d'énergie potentielle moléculaire.

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

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

$$G(V) = G(V + \frac{1}{2}) - X_e (V + \frac{1}{2}) + Y_e (V + \frac{1}{2})^2 + \dots \quad (104)$$

Où  $x_e, y_e, \dots$  sont des constantes empiriques caractéristiques de la molécule, pour rendre compte des données expérimentales et pour calculer l'énergie de dissociation de la molécule.

En présence d'anharmonicité, les nombres d'onde des transitions pour  $\Delta V = +1$  sont donnés par:

$$\Delta G_{v, \frac{1}{2}} = v - 2(V + 1)X_e v + \dots \quad (105)$$

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

### III.3.2. Vibration des molécules polyatomiques :

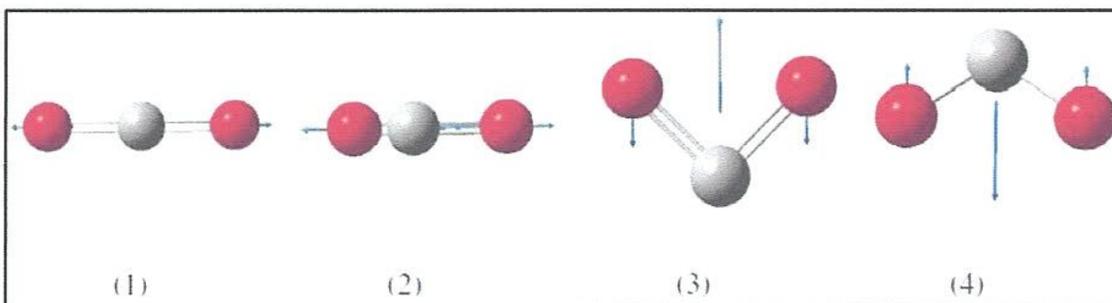
Pour les molécules diatomiques, il n'existe qu'un seul mode de vibration possible, l'élongation de la liaison. Pour les molécules polyatomiques, il y en a plusieurs, car toutes les longueurs et tous les angles des liaisons peuvent varier, et les spectres vibratoires sont donc très complexes. Néanmoins,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

#### a. Modes normaux :

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

#### b. Nombre de modes de vibration :

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



**Figure 12 :** Modes de vibrations de la molécule  $\text{CO}_2$ . (1) et (2) Les élongations symétrique et antisymétrique. (3) et (4) les deux mouvements de déformation perpendiculaires.

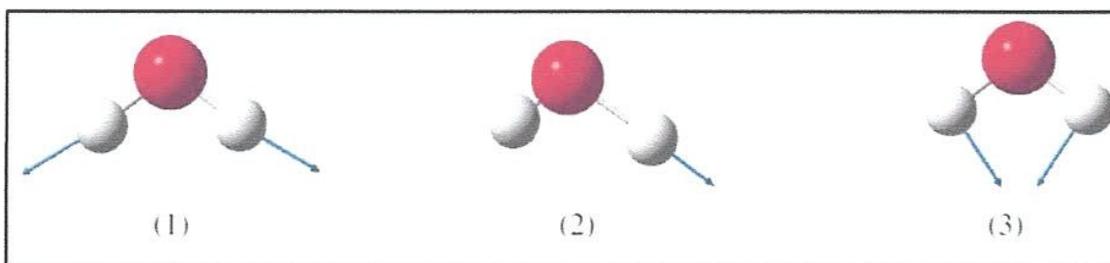
La description du mouvement vibrationnel est beaucoup plus simple si l'on prend des combinaisons linéaires de (1) et (2). Par exemple, la combinaison représentée sur la figure 10 est (1): ce mode est l'élongation symétrique. L'autre mode (2), est l'élongation antisymétrique, dans laquelle les deux atomes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

De manière générale, un mode normal est un mouvement indépendant et synchrone d'atomes ou de groupes d'atomes qui peut être excité sans entraîner l'excitation d'un autre mode normal. Les quatre modes normaux de  $\text{CO}_2$ , et, de façon générale, les  $N_{\text{vib}}$  modes normaux des molécules polyatomiques, sont au centre de la description des vibrations moléculaires.

### CHAPITRE III : FONDEMENTS THEORIQUES DE LA SPECTROSCOPIE MOLECULAIRE

Chaque mode normal,  $q$ ; se comporte comme un oscillateur harmonique indépendant (si les anharmoniques sont négligées), si bien qu'à chacun correspond une série de termes spectroscopiques:

Où  $\nu_q$  est le nombre d'onde du mode  $q$  ; qui dépend de la constante de force  $k_q$  et de la masse apparente  $m_q$  relative à ce mode. Cette masse apparente est une mesure de la masse "ballottée" au cours de la vibration ; c'est en général une fonction complexe des masses des atomes. Dans l'élongation symétrique de  $\text{CO}_2$ , par exemple, l'atome C est fixe et la masse apparente dépend seulement des masses des atomes O. Dans l'élongation antisymétrique et dans les déformations angulaires, les trois atomes se déplacent, de sorte qu'ils contribuent tous à la masse apparente. Les trois modes normaux de  $\text{H}_2\text{O}$  sont représentés sur la figure 13.



**Figure 13** : Modes de vibrations de la molécule  $\text{H}_2\text{O}$ . Le mode (3) est principalement plié, et se produit à un nombre d'onde inférieur à celui des deux autres.

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

#### III.4. Spectroscopie RMN (La Résonance Magnétique Nucléaire) :

La première observation du phénomène de résonance magnétique nucléaire a été faite en 1945, par deux groupes de physiciens, Purcell (Harvard) et Bloch (Stanford) (prix Nobel 1952). La RMN est très vite devenue une méthode spectroscopique appliquée en routine, dès 1960. Elle est utile aussi bien en analyse quantitative qu'en analyse structurale mais c'est surtout dans ce dernier domaine qu'elle fait preuve de toute sa puissance. C'est une méthode performante permettant d'obtenir des renseignements sur la structure d'une molécule. Elle permet de préciser la formule semi-développée et la stéréochimie des molécules organiques [8].

### III.4.1. Noyau de spin 1/2 en mécanique quantique :

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

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{P} \quad (105)$$

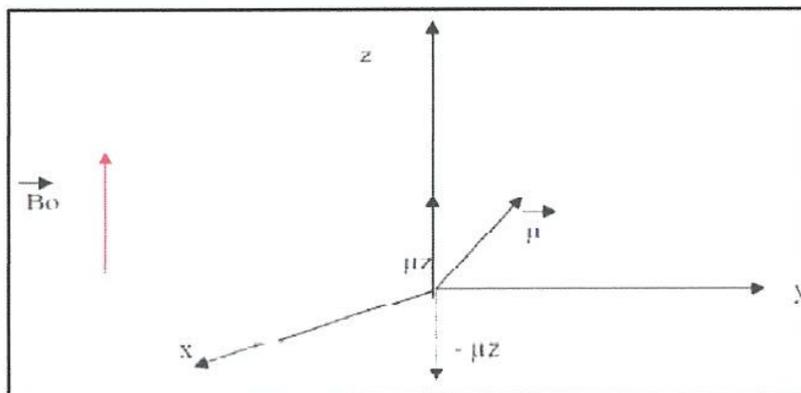
$\gamma$ : est le rapport gyromagnétique du noyau considéré, c'est aussi une constante caractéristique de celui-ci. La composante  $P_z$  de  $P$  selon l'axe  $Oz$  d'un système  $(o, x, y, z)$  arbitraire est quantifiée, elle est donnée par la formule :

$$P_z = \hbar m_l \quad (106)$$

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

$$\mu_z = \gamma P_z = \hbar m_l = \pm \frac{\gamma \hbar}{2} \quad \text{ou} \quad m_l = +\frac{1}{2} \quad \text{ou} \quad -\frac{1}{2} \quad (107)$$

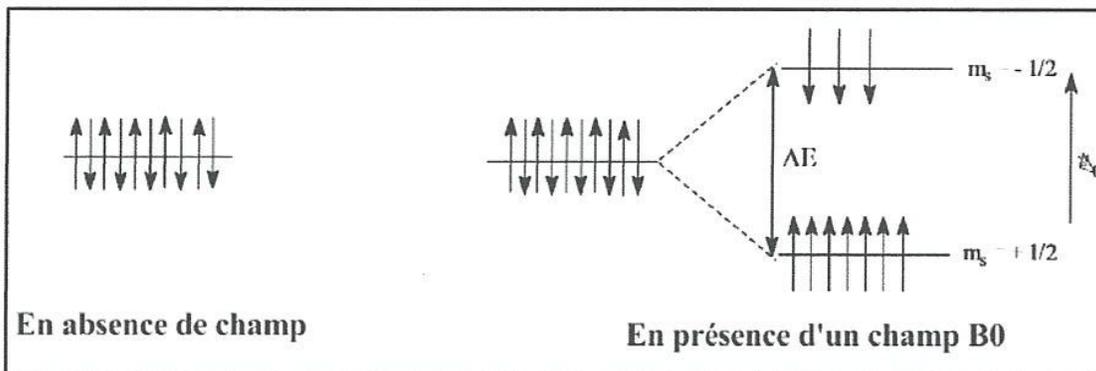
Schématiquement on peut représenter  $\mu$  dans un champ magnétique  $B_0$  par la figure 14 :



**Figure 14:** la représentation de  $\mu$  dans un champ magnétique  $B_0$ .

$\mu_z$  peut s'orienter parallèlement ou anti-parallèlement par rapport à l'axe  $Oz$ . D'autre part, en mécanique quantique, les particules sont décrites par des fonctions d'ondes qui sont des solutions de l'équation de Schrödinger. Pour notre cas le proton est décrit par les fonctions propres,  $\alpha$  si  $m_l = 1/2$  et  $\beta$  si  $m_l = -1/2$ . Ces deux fonctions possèdent la même énergie. Ce n'est

qu'en présence d'un champ magnétique  $B_0$  (figure14) que la dégénérescence est levée. (Effet Zeeman).



**Figure 15 :** Effet Zeeman qui montre la levée de la dégénérescence en présence d'un champ magnétique  $B_0$ .

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

$$\Delta E = E_1 - E_2 = \mu_2 B_0 - (-\mu_2 B_0) = 2\mu_2 B_0 = 2\gamma h m_I B_0 = \frac{\gamma h B_0}{2\pi} \quad (108)$$

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

$$\nu = \gamma \frac{B_0}{2\pi} \quad (109)$$

$\nu$  est la fréquence de résonance, elle est proportionnelle à  $B_0$  et à  $\gamma$

### III.4.2. Le phénomène de résonance magnétique

Dans le champ magnétique les protons se répartissent entre le niveau  $\alpha$  et le niveau  $\beta$  car la barrière d'énergie qui les sépare, est très faible. Ce qui pourrait se traduire, par la saturation du niveau excité et par conséquent, masquer l'observation de ce phénomène.

Cependant la thormodynamique statistique permet de montrer, sans ambiguïté que le niveau fondamental est plus peuplé que le niveau excité. Ainsi d'après la loi de la thermodynamique statistique de Boltzmann :

$$\frac{N_\alpha}{N_\beta} = e^{-\frac{\Delta E}{kT}} = e^{-\frac{\gamma h B_0}{2\pi kT}} \quad (110)$$

$N_\beta$  et  $N_\alpha$  sont les populations respectives à l'état fondamental et à l'état excité ;  $T$  la température absolue et  $k$  la constante de Boltzmann. Comme  $\Delta E$  est très petite, la relation (29) devient :

$$\frac{N_{\alpha}}{N_{\beta}} = 1 - \frac{-\gamma h B_0}{2\pi K T} \quad (111)$$

$N_{\beta}$  est supérieur à  $N_{\alpha}$ . Mais la probabilité d'excitation ne dépasse pas les 0,001 %, et par conséquent on doit détecter des signaux relativement très faibles.

### III.4.2.1. Cas d'autres noyaux :

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

**Tableau 2** : moment de spin pour quelques noyaux.

Nombre de masse A	Numéro atomique Z	Spin I	Exemples
Pair	Pair	0	$^{12}\text{C}$ ( $I=0$ ), $^{16}\text{O}$ ( $I=0$ )
Impair	Impair ou pair	Impair-entier	$^1\text{H}$ ( $I=1/2$ ), $^{13}\text{C}$ ( $I=1/2$ ), $^{17}\text{O}$ ( $I=5/2$ )
Pair	Impair	Entier	$^2\text{H}$ ( $I=1$ ), $^{14}\text{N}$ ( $I=1$ ), $^{10}\text{B}$ ( $I=3$ )

Comme le montre le tableau ci-dessus :

- Les noyaux qui possèdent, soit un nombre de masse A impair, soit un nombre de charge Z impair, possèdent un nombre de spin I non nul :
- Un noyau possédant un nombre de masse A impair possède un nombre de spin  $I = k/2$ , k étant un entier impair.
- Un noyau possédant un nombre de charge Z impair et un nombre de masse A pair possède un nombre de spin I entier.
- Un noyau possédant un nombre de masse A et un nombre de charge Z pairs possède un nombre de spin I nul. Le modèle en couches standard conceptualisé notamment par les physiciens allemands Maria Göppert-Mayer et I Hans D. Jensen, qui ont partagé le prix Nobel de physique 1963 propose l'organisation des nucléons en niveaux d'énergie quantifiés comme présenté dans le diagramme ci-dessous (le spin étant indiqué en indice).

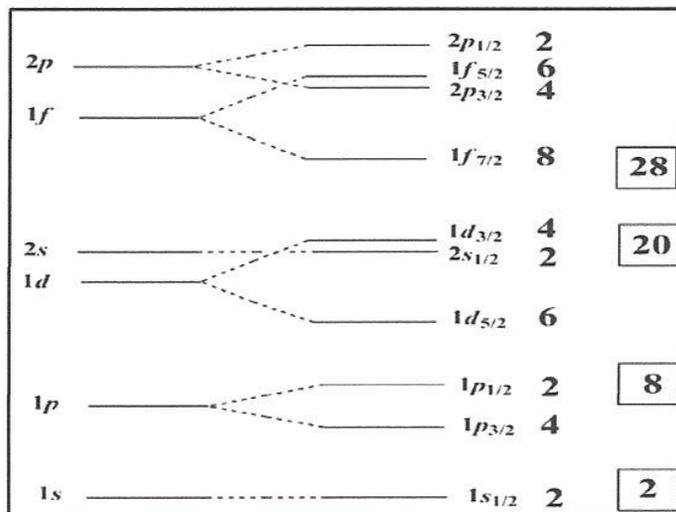


Figure 16 : Diagramme de remplissage des particules nucléaires (neutrons et protons).

Voici l'exemple ci-dessous (figure 17) qui montre la distribution des particules N (neutron) P (proton) pour les atomes  $^1\text{H}$ ,  $^{12}\text{C}$  et  $^{13}\text{C}$ .

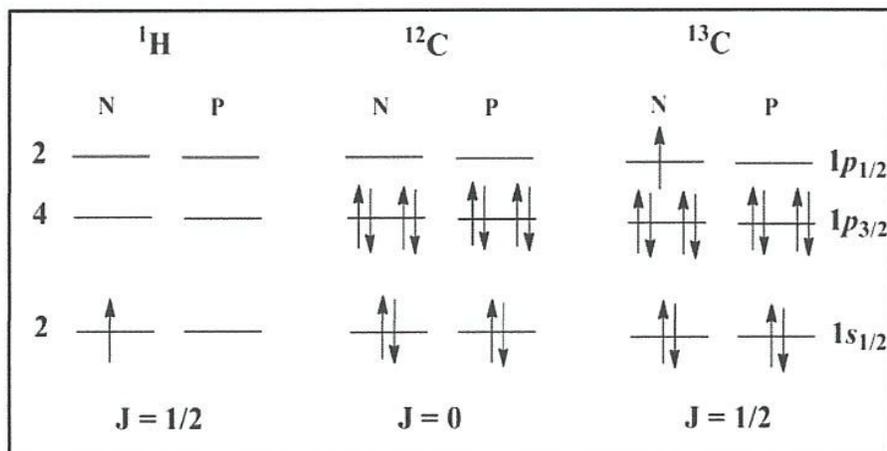


Figure 17 : Distribution des particules : N (neutrons) P (protons) pour les atomes  $^1\text{H}$ ,  $^{12}\text{C}$  et  $^{13}\text{C}$ .

### III.4.2. La Spectroscopie de résonance magnétique du proton :

#### III.4.2.1. Déplacement chimique :

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

Il n'en est pas de même lorsqu'on remplace le proton  $\text{H}^+$  par un atome d'hydrogène H ; dans ce cas, un électron gravite autour du noyau provoquant la formation d'un champ magnétique  $B_e$  qui s'oppose au champ  $B_0$  émis par l'aimant. On dit qu'il y a effet d'écran (figure 18).

Le champ appliqué n'est pas celui subi par le noyau et le champ subi par le noyau est inférieur

au champ  $B_0$  nécessaire à la résonance. La condition de résonance  $2\pi\nu = \gamma \cdot B_0$  n'est plus satisfaite, il n'y a plus résonance du noyau.

$$B_e = \sigma B_0 \quad (112)$$

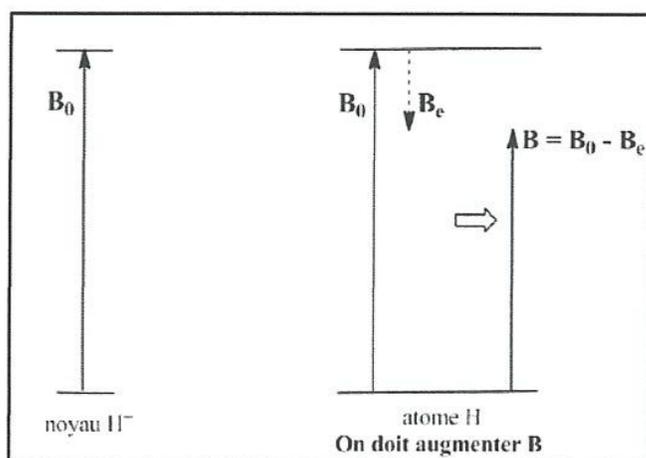
$\sigma$  est la constante d'écran est composée de deux termes :

$$\sigma = \sigma_d + \sigma_p \quad (113)$$

d = diamagnétique ; p = paramagnétique.

Pour retrouver les conditions de la résonance en maintenant  $n_0$  constante, il faut augmenter l'intensité du champ émis par l'aimant tel que :

$$B = B_0 + B_e \quad (114)$$



**Figure 18:** L'effet d'écran sur le résonance magnétique du proton.

Le noyau de l'atome résonne à champ plus fort que le noyau isolé ; on dit aussi que le signal du noyau de l'atome est blindé par rapport à celui du noyau isolé. Dans le cas d'un alcane par exemple les électrons de la liaison C-H constituent la part essentielle de l'effet d'écran ; cet effet d'écran est affecté par les atomes voisins. Si on substitue un atome de carbone C par un atome d'oxygène O (ayant une électronégativité plus grande que celle de C), la densité électronique au niveau de l'atome H se trouve diminuée par l'effet inductif de l'atome O et l'effet d'écran des électrons décroît ; il y a déblindage, la résonance est atteinte pour une intensité plus faible du champ B émis par l'aimant (figure 19). Inversement, si on substitue un atome de carbone C par un atome de silicium Si (moins électronégatif que C et H), la densité électronique au voisinage de H augmente ; il en résulte un renforcement de l'effet d'écran et il faut augmenter l'intensité du champ émis par l'aimant pour obtenir la résonance.

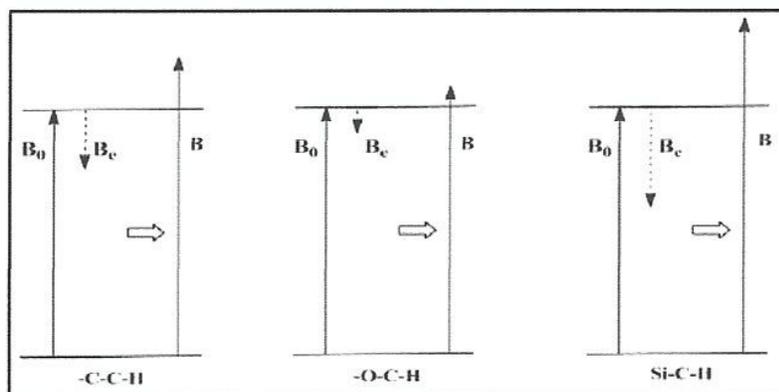


Figure 19 : L'effet d'écran infligé par les atomes voisins.

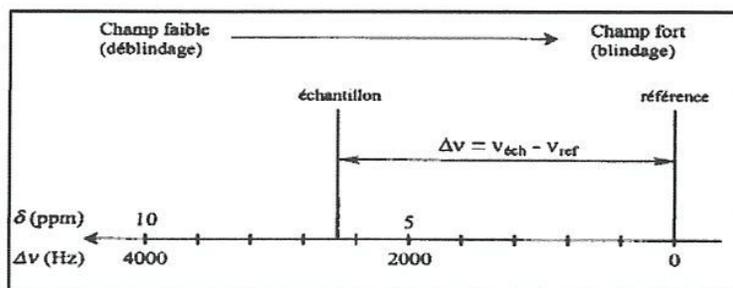
### III.4.2.2. L'unité de mesure du déplacement chimique :

L'étude des différents effets d'écran des protons individuels dans les molécules organiques impose l'introduction d'un système de mesure du déplacement chimique. En principe, il serait possible, pour déterminer les fréquences de résonance, de mesurer l'intensité  $B_0$  du champ extérieur pour laquelle le dit pic de résonance est enregistré, ou bien la fréquence de résonance  $\nu$ . Néanmoins, si paramètre ne peuvent servir à caractériser le déplacement chimique du fait que les spectromètres utilisés en pratique possèdent des intensités de champ variées. D'après l'équation (115), il en résulte que les fréquences de résonance varient elles aussi. De plus, la détermination absolue de l'intensité du champ ou de la fréquence de résonance serait très difficile à réaliser sur le plan des techniques des mesures.

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

$$\delta = \frac{\nu_{Sub} - \nu_{Ref}}{\nu_0} \quad (115)$$

L'unité de  $\delta$  est donnée en partie par million (ppm) et elle n'est pas affecté par le type d'appareil utilisé, le TMS mentionné plus haut remplit les conditions que l'on doit exiger d'une telle substance : le signal du TMS est un singlet interne, dont le déplacement chimique diffère suffisamment de celui des autres résonances de protons pour que des superpositions avec d'autres signaux de résonance ne se produisent que rarement. La substance est, dans une grande mesure, chimiquement inerte et permet une séparation facile après la mesure. C'est pourquoi, l'échelle en RMN de proton se rapporte à ce composé de référence (figure 20)



La Figure 20 : La représentation d'un spectre RMN  $^1\text{H}$ .

### III.4.2.3. Courbes d'intégration :

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

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

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

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

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

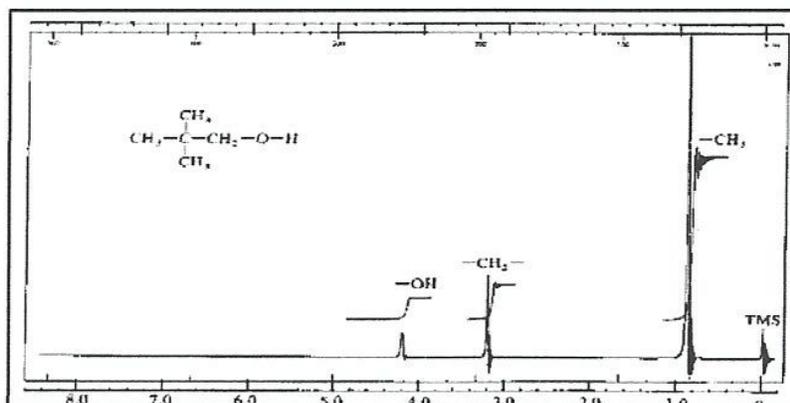


Figure 21 : Courbe d'intégration. (Exemple du spectre RMN  $^1\text{H}$  du 2,2-diméthylpropan-1-ol).

### III.4.3. RMN du carbone 13 :

La RMN du carbone 13 est une technique, permettant d'appréhender le squelette carboné d'une molécule, beaucoup plus récente que la RMN du proton et utilisée depuis les années 70.

Le carbone 12, isotope le plus abondant du carbone (98,89%), n'est pas magnétiquement (son nombre de spin est nul) mais le carbone 13 possède un nombre de spin égal à  $\frac{1}{2}$  (comme le proton).

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

### III.4.4. Déplacement chimique :

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

du carbone. De même, les groupes électro-attracteurs provoquent le déblindage du carbone (déplacement vers les grandes valeurs de  $\delta$ ).

### III. 4.5. Avantage lié à la faible abondance du $^{13}\text{C}$

Un avantage de la faible abondance du  $^{13}\text{C}$  est qu'il y a une absence de couplage carbone-carbone.

Deux atomes de carbone voisins, s'ils sont non magnétiquement équivalents, devraient être couplés mais, on n'observe pas de tels couplages.

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

### III. 4.6. Découplage carbone $^{13}\text{C}$ -proton en bande large

Il existe une technique appelée découplage du proton en bande large qui permet de supprimer complètement le couplage  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ . Cette méthode utilise un signal de radiofréquence intense et large (de manière à couvrir la gamme entière des fréquences de résonance de tous les  $^1\text{H}$  de la molécule étudiée) qui est appliqué en même temps que l'on enregistre le spectre du  $^{13}\text{C}$ .

Par exemple, dans un champ magnétique de 5,875 T, le  $^{13}\text{C}$  résonne à 62,8 MHz et le  $^1\text{H}$  à 250 MHz.

Dans un spectre avec découplage du proton, l'échantillon est irradié aux deux fréquences. Le premier signal de radiofréquence sert à provoquer la résonance magnétique du  $^{13}\text{C}$ .

L'exposition simultanée au second signal de radiofréquence oblige tous les  $^1\text{H}$  de la molécule à subir de rapides basculements. Ces basculements sont suffisamment rapides pour que chaque atome de carbone  $^{13}\text{C}$  ne soit pas exposé à des états de spins distincts des  $^1\text{H}$  qui lui sont liés mais à un champ magnétique local moyen.

### III. 4.7. La méthode GIAO

La méthode GIAO [9-10] consiste à choisir des origines locales de jauge pour les orbitales atomiques  $\phi_i$ . Ceci veut dire en particulier que les noyaux correspondants sur lesquels sont centrées les OA sont choisis comme une origine de jauge "naturelle".

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

CHAPITRE III : FONDEMENTS THEORIQUES DE LA SPECTROSCOPIE MOLECULAIRE

$$\psi \rightarrow \psi' = \exp(-\wedge(\vec{r})).\psi \quad (116)$$

$$H \rightarrow H' = \exp(-\wedge(\vec{r})).H \exp(\wedge(\vec{r})) \quad (117)$$

Avec le facteur de jauge défini par :

$$\vec{A}(\vec{r}) = \frac{ie}{2\hbar c} \left[ \left( \vec{R}_0 - \vec{R}_0 \right) \wedge \vec{B} \right] \cdot \vec{r} \quad (118)$$

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

$$\sum_{i=1}^N \exp\{\wedge i(\vec{r})\} P_i \quad (119)$$

avec le projecteur défini par:

$$P_i = \sum_j \chi_j S_{ij}^{-1} \chi_j \quad (120)$$

et le facteur de jauge:

$$\vec{A}_i(\vec{r}) = \frac{ie}{2\hbar c} \left[ \left( \vec{R}_i - \vec{R}_0 \right) \wedge \vec{B} \right] \cdot \vec{r} \quad (121)$$

Où  $\vec{R}_0$  est l'origine de jauge originale dans l'Hamiltonien et  $\vec{R}_i$  est le centre de la fonction de base  $\varphi_i$ . Il est évident que le facteur de jauge donné par l'équation (120) décrit un déplacement de l'origine de jauge de  $\vec{R}_0$  à  $\vec{R}_i$ . Le projecteur de l'équation (121) est quelque peu plus compliqué, si l'on tient compte de la non orthogonalité des OA.

Considérons les équations qui définissent les transformations de jauge (équations 116 et 117). Ces équations expliquent une certaine liberté, si des facteurs de phase sont affectés à l'Hamiltonien ou à la fonction d'onde. Elles offrent en fait deux possibilités pour l'interprétation de la méthode GIAO. La première possibilité consiste à appliquer la transformation locale et de travailler avec un Hamiltonien modifié, tout en gardant les fonctions d'onde inchangées. La deuxième possibilité laisse l'Hamiltonien inchangé, mais introduit des facteurs de phase additionnels aux diverses fonctions d'onde. On peut en particulier introduire ces facteurs de phase dans les orbitales atomiques, et décrire la méthode GIAO telle que les calculs des propriétés magnétiques soient ainsi basés sur les fonctions de la base perturbée suivantes :

$$\chi_i(\vec{B}) = \exp \left\{ \frac{ie}{2\hbar c} \left[ \left( \vec{R}_i - \vec{R}_0 \right) \wedge \vec{B} \right] \cdot \vec{r} \right\} \chi_i^{(0)} \quad (122)$$

Au lieu des fonctions habituelles indépendantes du champ  $\chi_i(0)$  i c . Les fonctions dépendant du champ, données par l'équation (122) sont appelées dans la littérature Gauge-Including (-Independent) Atomic Orbitals, d'où l'acronyme GIAO. En français, la nomenclature utilisée

### CHAPITRE III : FONDEMENTS THEORIQUES DE LA SPECTROSCOPIE MOLECULAIRE

pour ce type de fonctions est Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge, d'où le symbole OAIJ. Notons qu'elles portent également le nom d'orbitales de London. Cette méthode fournit une solution satisfaisante pour le problème de l'origine de jauge.

La description de la méthode GIAO repose sur l'introduction d'origines de jauge locales dans les expressions des OA, fournissant ainsi des résultats uniques. Le problème de l'origine de jauge est résolu en fixant la jauge de façon optimale ; ceci a pour effet d'assurer à la base une convergence rapide. Ainsi, les résultats sont indépendants de la jauge originale (caractérisée par l'origine de jauge commune  $\vec{R}_0$ ) et dans ces conditions, il est plus approprié de parler de résultats indépendants de l'origine de jauge, dans le sens où les résultats pour les propriétés magnétiques sont indépendants de  $\vec{R}_0$ . Etant donné que les fonctions de base dépendent explicitement du champ magnétique  $\vec{B}$ , il apparaît évident que d'un point de vue technique, la dérivation des intégrales mono et biélectroniques non perturbées habituelles implique des termes supplémentaires. Alors que l'approche conventionnelle requiert le type d'intégrales suivantes :

$$\left[ \frac{\partial \langle \chi_\mu | h | \chi_\nu \rangle}{\partial B_i} \right]_{conv} = -\frac{ie\hbar}{2mc} \left| (\vec{r} \wedge \vec{\nabla})_i \chi_\nu \right| \quad (122.1)$$

$$\left[ \frac{\partial \langle \chi_\mu | h | \chi_\nu \rangle}{\partial \mu_{K_i}} \right]_{conv} = -\frac{ie\hbar}{2mc} \left\langle \chi_\mu \left| \frac{[\vec{r} - \vec{R}_K] \wedge \vec{\nabla}}{(\vec{r} - \vec{R}_K)^3} \chi_\nu \right. \right\rangle \quad (122.2)$$

$$\left[ \frac{\partial \langle \chi_\mu | h | \chi_\nu \rangle}{\partial B_i \partial \mu_{K_i}} \right]_{conv} = -\frac{e^2}{2mc^2} \left\langle \chi_\mu \left| \frac{[\vec{r} \cdot (\vec{r} - \vec{R}_K)_{\delta_j} - \vec{r}_i \cdot (\vec{r} - \vec{R}_K)_j]_i}{(\vec{r} - \vec{R}_K)^3} \chi_\nu \right. \right\rangle \quad (122.3)$$

Il est à noter que le calcul de ces intégrales (en particulier les intégrales de type biélectronique) a toujours constitué le problème majeur de la méthode GIAO. Néanmoins, Pulay a montré que ces intégrales supplémentaires sont étroitement apparentées aux intégrales habituelles obtenues par dérivation géométrique et que grâce aux techniques modernes de la dérivation analytique, il est parfaitement possible de concevoir un code GIAO au niveau SCF [11].

**Référence**

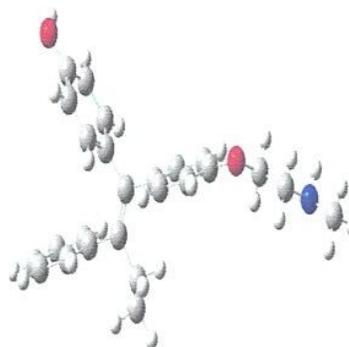
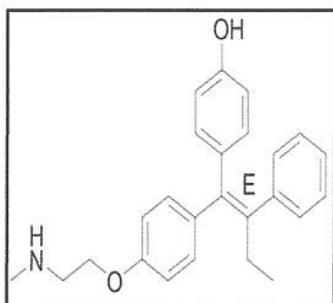
- [1]. S. Westholler; *Chimie analytique*, D. Boeck University, (1999).
- [2] I. Taleb, *Apport de la spectroscopie vibrationnelle, infrarouge et Raman*, Reims 2013.
- [3] A. CHEDIN and Z. CIHLA, *Cahiers de Physique* 1966, 21, 129.
- [4] M. Dalibard, *Ed. Techniques Ingénieur 2000*.
- [87]. J. Mc Murry ; *Chimie organique, les grands principes*, Paris, (2000).
- [5]. M. Chavanne, A. Jullien et G. J. Odermato; *Chimie organique expérimentale*, (1991).
- [6] Kortüm G *Kolorimetrie, Photometrie und Spektrometrie*, Kap 1.5, 4. Aufl. Springer Berlin  
Göttingen Heidelberg, (1962), S 21 ff.
- [7] Heinz-Helmut Perkampus, *UV-VIS Spectroscopy and Its Applications*, Springer-Verlag  
Berlin Heidelberg, (1992).
- [8] J.P. Perdew, A. Ruzsinsky, J. Tao, V.N. Staroverov, G.E. Scuseria, G. I. Csouka, J.  
*Chem. Phys.*, 123 (2005) 062001.
- [9] P. Atkins, *Physical chemistry*, 8 Edition, Oxford University Press, (2006).
- [10] Z. Szafran, R. Pike and M. Singh, *Inc. New York 1991*.
- [11] K. Wolinsky, J.F. Hinton, P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990) 8251.

*Chapitre IV :*  
*Méthodologie du Calcul*  
*Résultats et Discussion*

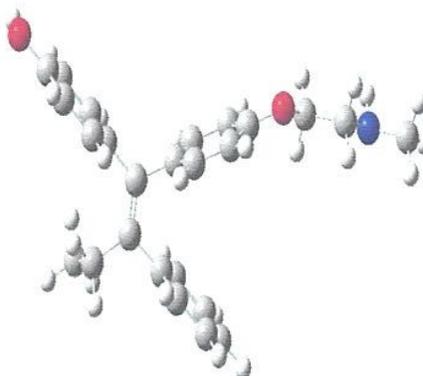
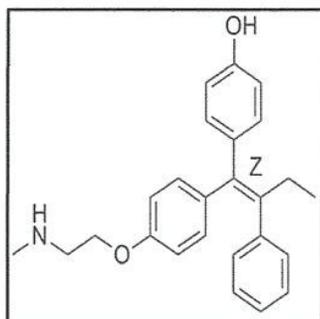
### IV.1. Méthodologie de calcul :

Notre objectif dans ce travail est de réaliser une étude théorique de la structure géométrique des stéréoisomères cis et trans du composé endoxifène.

Nous présentons une analyse théorique, basé sur le potentiel électrostatique moléculaire (MEP).



4-[(*E*)-1-[4-[2-(methylamino)ethoxy]phenyl]-2-phenylbut-1-enyl]phenol (trans endoxifène)  $\equiv$  **1-trans**



4-[(*Z*)-1-[4-[2-(methylamino)ethoxy]phenyl]-2-phenylbut-1-enyl]phenol (cis endoxifène)  $\equiv$  **2-cis**

Tous les calculs ont été effectués avec le programme Gaussian 09 [1] et visualisés avec le logiciel Gaussview [2] sur un PC i7. Pour l'optimisation de la géométrie, la géométrie initiale des composés 1-trans et 2-cis a été obtenue à partir d'une optimisation en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) [3] avec la fonctionnelle B3LYP [4-5] et la base standard 6-31G(d).

Dans un premier temps, nous avons fait une optimisation de la géométrie de la molécule étudiée.

#### CHAPITRE IV : METODOLOGIE DU CALCUL-RESUTRATS ET DISCUTION

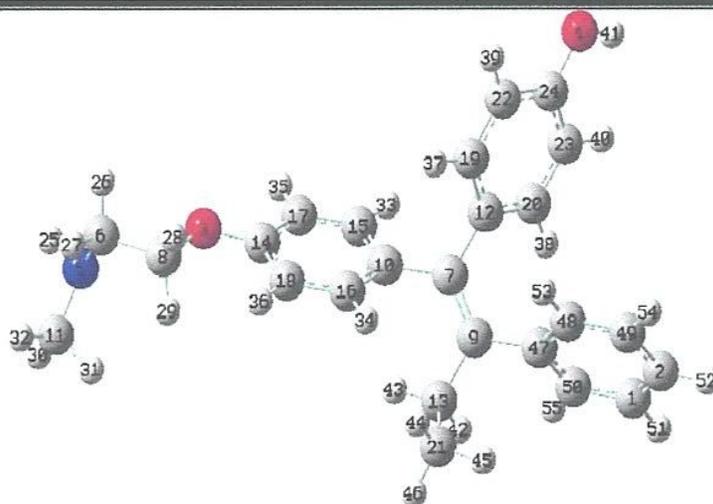
Dans un second temps, nous avons fait une étude détaillée des propriétés spectroscopiques de deux isomères étudiée par spectroscopies infrarouge, Raman et résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone 13 et UV.

Les points stationnaires ont été caractérisés par les valeurs positives de toutes les fréquences calculées.

Les attributions des fréquences de vibration pour les deux isomères **1-trans** et **2-cis** ont été effectuées à l'aide du logiciel Gaussian 09w [1]. Les bandes d'absorption (UV-visible) ont été calculées en utilisant la théorie fonctionnelle de densité dépendante du temps TDDFT/B3LYP/6-31G(d). Les déplacements chimiques <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont été calculés avec la méthode GIAO (*Gauge Independent Atomic Orbital*) [6], qui est l'une des approches les plus communes pour le calcul du blindage magnétique nucléaire. On note que la fonctionnelle DFT WP04 récemment proposée a été trouvé plus fiable que la fonctionnelle B3LYP pour le calcul des déplacements chimiques <sup>1</sup>H [7].

## IV.2. Etude de la géométrie des isomères 1-trans et 2-cis :

La numérotation des différents atomes de la molécule **1-trans** est donnée dans la figure suivante :



**Figure 22.** Numérotation de la molécule 1-trans obtenue avec la méthode B3LYP/6-31G(d)

---



**Figure 23 :** Géométries optimisées de deux isomères 1-trans et 2-cis.

## CHAPITRE IV : METODOLOGIE DU CALCUL-RESUTRATS ET DISCUTION

**Tableau 3** : Certains paramètres géométriques sélectionnés des composés **1-trans** et **2-cis** au niveaux B3LYP / 6-31G (d) pour les deux phases gazeuses.

Longueurs de liaison(Å)	1-trans	2-cis
O3-C8	1.3965	1.4813
O3-C14	1.3599	1.0244
O4-C24	1.3549	1.5525
O4-H41	0.9407	1.0938
N5-C6	1.4847	1.0927
N5-C11	1.4813	1.3546
N5-H25	1.0244	1.4761
C6-C8	1.549	1.473
C7-C10	1.4725	1.479
<b>Angles de liaison (°)</b>		
C8-O3-C14	126.4525	108.4388
C24-O4-H41	121.4836	110.2385
C6-5-11	113.1159	107.9026
6-5-25	107.0267	109.3475
11-5-25	106.8083	107.8815
N5-C6-C8	112.6503	121.065
C9-C7-C10	121.9328	107.8982
C21-C13-II42	108.9018	117.71
<b>Angle dièdre (°)</b>		
C14-O3-C8-C6	-177.4641	76.8836
C11-N5-C6-C8	73.1387	68.9028
C11-N5-C6-H27	-49.5943	-55.4934
C10-C7-C9-C13	0.958	-107.3352
II41-C23-C24-O4	-0.0527	0.0295

D'après les résultats obtenus pour la molécule 1-trans et 2-cis, on peut noter que les paramètres structuraux sont différents entre les deux isomères trans/cis. A partir de résultat la distance de la liaison C6-N5 (1.4847Å) de 1-trans est plus long que les longueurs des liaisons N5-

## CHAPITRE IV : METODOLOGIE DU CALCUL-RESUTRATS ET DISCUSSION

C6 (1.0927A°) de 2-cis et N3-C11(1.210 A°) et N5-H25(1.358A°) à cause de l'effet d'Azote (tableau 3).

### IV.3. Analyse des paramètres électroniques et énergétiques :

Les Orbitales moléculaires frontières jouent un rôle crucial dans la détermination de la réactivité chimique, la stabilité de la molécule, le spectre UV-Visible, les réactions chimiques ainsi que les propriétés électriques et optiques. [8,9] Les Orbitales moléculaires les plus importantes sont l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) et l'orbitale moléculaire la plus basse vacante (LUMO). Conventionnellement, L'HOMO représente la capacité de donner un électron tandis que la LUMO représente la capacité d'accepter un électron. L'écart entre ces deux orbitales donne le gap énergétique. L'écart énergétique entre HOMO et LUMO détermine également la réactivité chimique, la polarisabilité optique et la dureté-douceur chimique d'une molécule. Une molécule avec un petit intervalle entre les orbitales frontières est plus polarisable et est généralement associée à une réactivité chimique élevée, une faible stabilité cinétique et elle est également appelée molécule douce [10].

A partir de la structure optimisée avec les deux niveaux de calcul, nous avons effectué une analyse des orbitales moléculaires. Les calculs indiquent que les molécules **1-trans** et **2-cis** contient 474 orbitales moléculaires, dont 100 orbitales sont occupées. Les énergies de l'HOMO, la LUMO et du gap calculé à l'aide de la fonctionnelle B3LYP avec la base 6-31G(d) sont reportées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 4.** Les énergies des molécules **1-trans** et **2-cis** estimées par les niveaux de calcul B3LYP/6-31G(d).

Paramètres	B3LYP/6-31G(d)	
	1-trans	2-cis
E (u.a)	-1174.08	-1098.86
E <sub>HOMO</sub> (ev)	-0.1867	-0.1836
E <sub>LUMO</sub> (ev)	-0.0224	-0.0220
E <sub> HOMO-LUMO <sub>gap</sub></sub> (ev)	-0.1643	-0.1616
ΔE (u.a)	24668.05	24671.01
μ(Debye)	1.52832	2.27606

Le moment dipolaire moléculaire représente une mesure des propriétés électriques des liaisons et des densités de charge dans une molécule. Il constitue essentiellement un indice de réactivité qui est

## CHAPITRE IV : METODOLOGIE DU CALCUL-RESUTRATS ET DISCUSSION

très important pour définir les propriétés biologiques particulièrement liés à l'interaction avec les sites actifs des enzymes. La valeur la plus petite de ce descripteur a été trouvé pour les composés trans/cis, qui indiquent que les composés trans/cis sont peu soluble dans les solvants polaires tels que l'eau. D'après les valeurs énergétiques des orbitales frontière HOMO et LUMO et le gap entre eux.

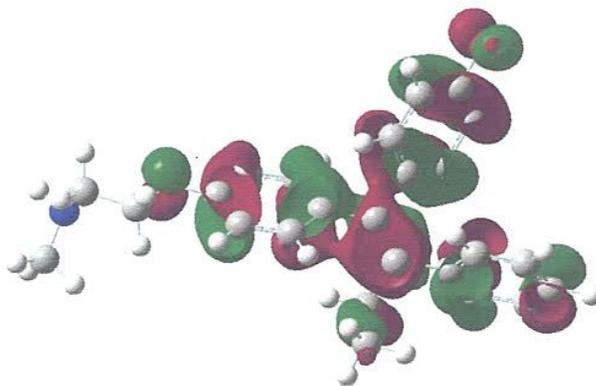
On remarque que **2-cis** donne la plus grande valeur de gap qui égale à (-0.1616 a.u) par rapport à celle **1-trans** donne le plus petit gap qui égale à (-0.1643 a.u) tableau 4.

Quand l'écart énergétique HOMO-LUMO est élevé, l'écoulement des électrons à l'état d'énergie plus élevée est difficile (stable), ce qui rend la molécule dure et moins réactif. D'autre part, le gap énergétique HOMO-LUMO plus faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle, ceci gouverné par le principe de HSAB (*Hard Soft Acide and Bas*) [11].

Les orbitales frontières HOMO et LUMO des molécules optimisées son représenté dans la figure 24. Dans le cas du le composé **1-trans** présent le plus faible gap énergétique HOMO-LUMO (-0.1643a.u), donc il est le moins stable et le plus actif chimiquement.

On résulte que :

$$\Delta E_{1\text{-trans}} > \Delta E_{2\text{-cis}}$$



(HOMO) 1-trans

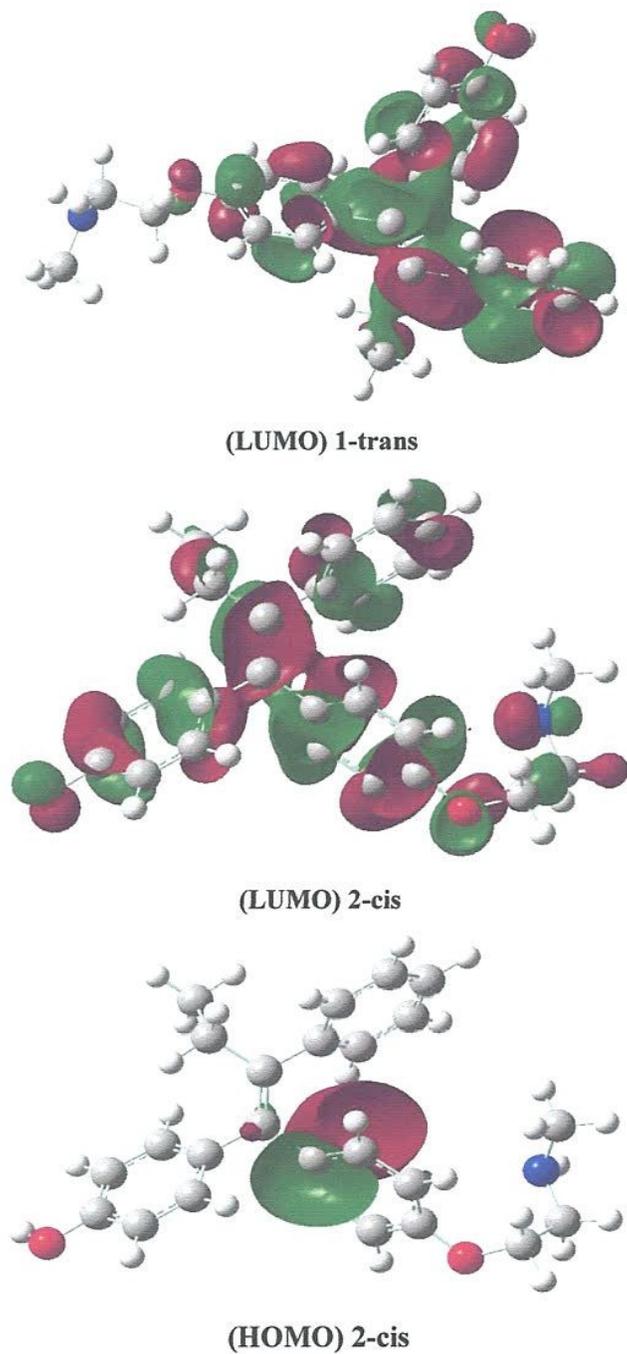


Figure 24. Représentation des orbitales HOMO et LUMO de deux isomères (1-trans,2-cis)

#### IV.4. Charges de Mulliken :

Le calcul des charges atomiques de Mulliken joue un rôle important dans l'application du calcul de chimie quantique des systèmes moléculaires en raison de l'effet des charges atomiques sur le moment dipolaire, la polarisabilité, la structure électronique et plusieurs d'autres propriétés des systèmes moléculaires. La distribution des charges sur les atomes suggèrent la formation des paires donneur et accepteur impliquant le transfert de charge dans la molécule. Les valeurs de la charge atomique ont été obtenues par l'analyse de la population de Mulliken [12]. Les charges atomiques de Mulliken du 1-trans et 2-cis obtenues par les fonctionnelles B3LYP avec la base de calcul 6-31G(d) sont regroupées dans le tableau 5.

**Tableau 5.** Les charges de Mulliken de la molécule trans/cis optimisée aux niveaux de calcul B3LYP/6-31g(d).

Atomes	<i>1-trans</i>	<i>2-cis</i>
	<i>B3LYP/6-31G (d,p)</i>	<i>B3LYP/6-31G (d,p)</i>
O3	-0.531	-0.153
O4	-0.643	-0.644
N5	-0.528	-0.524
C6	-0.134	-0.153
C7	-0.054	-0.053
C10	0.085	0.074

Les molécules **1-trans** et **2-cis** présente une charge négative sur l'atome d'azote et les deux oxygènes. On note que l'atome de (O<sub>4</sub>) est privilégié pour subir une attaque électrophile, ce qui montre que se comporte comme un donneur d'électron.

#### IV.5. Potentiel électrostatique

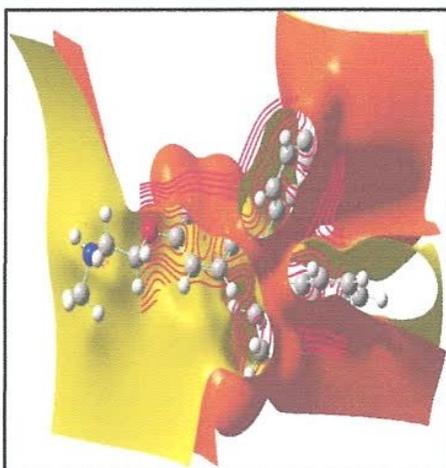
Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) qui est lié à la densité électronique est un descripteur très efficace pour la détermination des sites préférentiels pour les attaques électrophiles et nucléophiles ainsi que les interactions des liaisons hydrogène [13].

Afin de prédire les sites réactifs pour une attaque électrophile et nucléophile pour les molécules **1-trans** et **2-cis**, le MEP a été calculé au B3LYP/6-31G(d) en utilisant les géométries optimisées. Les spectres des couleurs du potentiel électrostatique sont représentés par des couleurs différentes. Les augmentations potentielles dans l'ordre rouge <orange<jaune <vert <bleu. Les

## CHAPITRE IV : METODOLOGIE DU CALCUL-RESUTRATS ET DISCUTION

régions positives (jaune) de MEP sont liées à la réactivité nucléophile et les régions négatives (orange) sont liées à la réactivité électrophile (voir figure 25). Comme on peut le voir sur la carte MEP, les régions négatives sont principalement localisées sur les atomes d'oxygène, O4, O3 et l'atome d'azote N5. La charge électrostatique ponctuelle calculée sur l'atome N5 en **1-trans** et **2-cis** est -0,661 u.a. et -0,579 u.a.

A partir de la carte MEP, on peut dire que les atomes d'oxygène des groupements hydroxyle et éther (O4 et O3) et l'atome d'azote du groupement amine (N5) représentent la région négative maximale, ce qui favorise l'attaque électrophile dans ces sites. Cependant, les atomes d'hydrogène indiquent la région positive maximale rendant le site favorable pour une attaque nucléophile.



**Figure25:** potentiels moléculaires électrostatiques (MEP) de composés **2-cis**

### IV.6. Propriétés thermodynamiques kcal/mol :

Les propriétés thermodynamiques sont la clé dans la compréhension et la conception des processus chimiques.

Sur la base de l'analyse vibrationnelle, l'analyse thermodynamique du composé **1-trans** et du composé **2-cis** est réalisée par le niveau de calcul théorique B3LYP/6-31G(d), considérant que la molécule est à température ambiante de 298,15 K et une pression atmosphérique.

## CHAPITRE IV : METHODOLOGIE DU CALCUL-RESUTRATS ET DISCUTION

Les paramètres thermodynamiques, comme l'énergie vibrationnelle au point zéro (ZPVE), les constantes de rotation, les températures de rotation, l'énergie thermique, l'entropie, la correction au point zéro et les corrections thermiques en énergie, enthalpie, et énergie libre de Gibbs ont été obtenues à partir des fréquences harmoniques théoriques en phase gazeuse. Les facteurs d'échelle sont recommandés pour une prédiction précise de ces paramètres [14].

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 6.

**Tableau 6.** Les paramètres thermodynamiques de la molécule **1-trans** et **2-cis** calculés par la fonctionnelle B3LYP avec la base de calcul 6-31G(d) à la température 298,15 K.

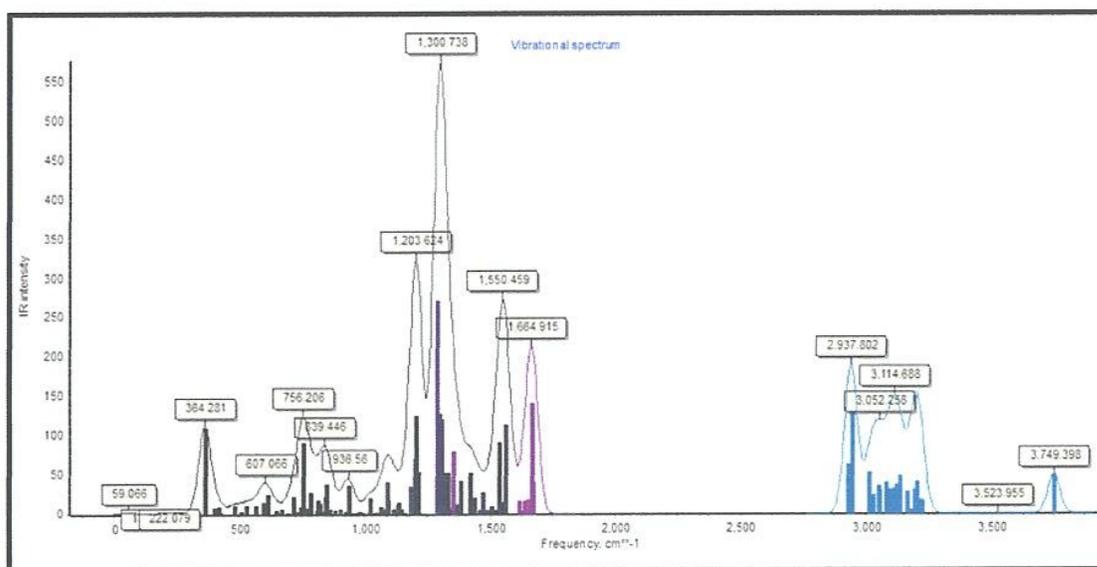
Paramètres Thermodynamiques	1-trans	2-cis
Energie vibrationnelle au point Zéro (Kcal.mol <sup>-1</sup> )	291.23	291.14
Energie (Kcal.mol <sup>-1</sup> )	-736748.74	-736746.54
Entropie (cal. mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	115208.25	116337.14
Correction au point Zéro	-736457.51	-736455.40
Correction Thermique de l'énergie	-736440.89	-736438.77
Correction Thermique de l'enthalpie	-736440.30	-736438.17
Correction Thermique de l'énergie de Gibbs	-736495.03	-736493.45

D'après les résultats du tableau 6, il est clair que l'énergie thermique totale de la molécule **1-trans** et **2-cis** est égale à la somme des énergies électronique, translationnelle, rotationnelle et vibrationnelle (même observation pour l'entropie et la capacité calorifique à volume constant). D'autre part la variation de l'énergie vibrationnelle au point zéro (ZPVE) semble être significative. La valeur du ZPVE obtenu par **1-trans** est plus élevée par rapport à la valeur obtenue par **2-cis**.

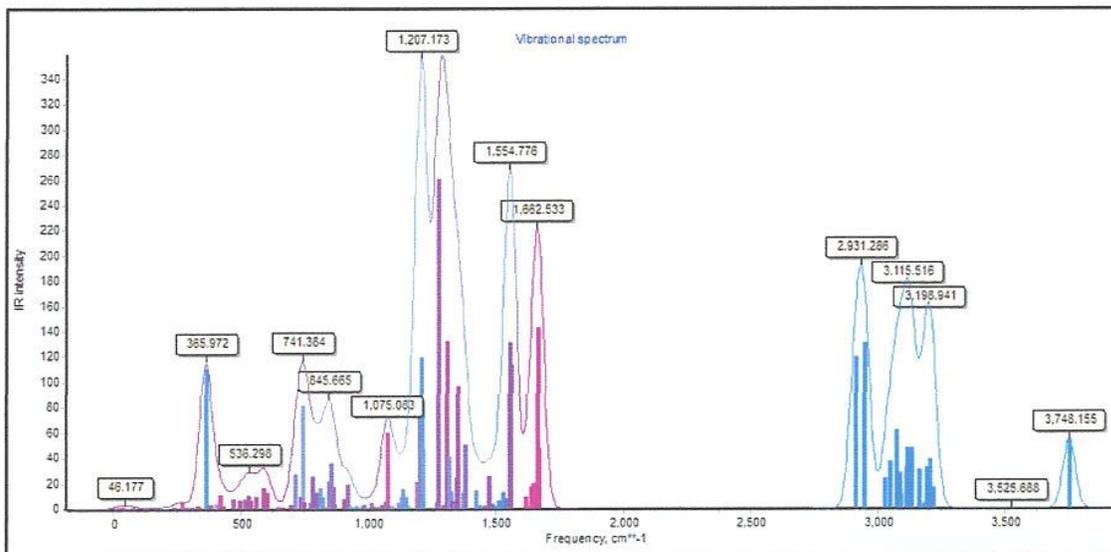
## IV.7. Reproduction spectroscopique :

### IV.7.1. Attributions des fréquences de vibration :

Les spectres IR des composés 1-trans et 2-cis ont été calculés au niveau B3LYP/631G(d). Les vibrations les plus importantes calculées sont représentés dans la figure (26 ,27). Les valeurs calculées sont ajustées avec le facteur d'échelle 0.9614 correspondant au niveau de calcul B3LYP/631G(d).



**Figure 26:** Les intensités des bandes de vibration IR calculées au niveau B3LYP/631G(d), pour le composé **1-trans**.



**Figure 27:** Les intensités des bandes de vibration IR calculées au niveau B3LYP/631G(d), pour le composé **2-cis**.

#### (a) vibrations N-H

Les vibrations d'élongations N-H se produisent à 3300-3500  $\text{cm}^{-1}$ . Pour les composés **1-trans** et **2-cis** la vibration d'élongation N-H est située à 3523.68 et 3525.68  $\text{cm}^{-1}$  respectivement.

#### (b) vibrations C-H

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

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

#### (c) vibrations O-H :

Les fréquences calculées correspondantes sont 3749.39  $\text{cm}^{-1}$  (pour **1-trans**) et 3748.15  $\text{cm}^{-1}$  (pour **2-cis**).

**(d) vibrations C=C :**

Dans la structure aromatique, l'élongation C=C a été enregistrée à 1601 et 1607  $\text{cm}^{-1}$  pour **1-trans** et **2-cis**, respectivement. Les fréquences calculées correspondantes sont 1631  $\text{cm}^{-1}$  (pour **1-trans**) et 1633  $\text{cm}^{-1}$  (pour **2-cis**). Ces valeurs sont dans l'intervalle 1600  $\text{cm}^{-1}$ -1640  $\text{cm}^{-1}$  donné dans la littérature. Respectivement. Les fréquences calculées sont 3481  $\text{cm}^{-1}$  (pour 1-trans) et 3457 et 3457  $\text{cm}^{-1}$  (pour 2-cis).

**IV.7.2. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) :**

La RMN proton sert comme une grande ressource pour déterminer la structure d'un composé organique contenant des atomes d'hydrogène. Dans ce travail, nous avons calculé les déplacements chimiques  $^1\text{H}$  en utilisant la méthode WP04 qui est une nouvelle version de la fonctionnelle DFT B3LYP. La fonctionnelle WP04 a été re-paramétrisée pour prédire les déplacements chimiques RMN  $^1\text{H}$  dans la phase gazeuse. Cette fonctionnelle a été trouvée plus approprié et plus précise pour les prédictions de déplacements chimiques  $^1\text{H}$ . Les valeurs des déplacements chimiques  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  calculées et sont données dans les tableaux 7,8.

Les déplacements chimiques théoriques de la RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  pour la molécule étudiée ont été déduits à partir des calculs réalisés avec le niveau de calcul WP04/6-31G(d) en utilisant la méthode des Orbitales Atomiques Invariantes de Jauge (GIAO : gauge independent atomic orbital).

La géométrie de la molécule référence (TMS) a été d'abord optimisé avec le même niveau de calcul. Un calcul de fréquence été réalisé afin de s'assurer qu'il n'y a pas de fréquence imaginaire. Ces calculs ont été suivis par un calcul des paramètres RMN de la TMS. A partir de cela, les constantes d'écran de la molécule TMS obtenus avec le niveau de calcul WP04/GIAO/6-31G(d) sont 31,74 ppm et 192,12 ppm pour la RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , respectivement.

**Tableau 7 :** Les déplacements chimiques  $^1\text{H}$  calculées pour **1-trans** et **2-cis**.

2-cis/ WP04/6-31G(d)				1-trans/ WP04/6-31G(d)			
Atome	$\delta$ (ppm)	Int	Multiplet	Atome	$\delta$ (ppm)	Int	Multiplet
18, 18, 18	0.87	3	t	21, 21, 21	0.87	3	t
5	1.07	1	q	7	1.07	1	q
51, 53	1.10	2	o	60, 64	1.10	2	o
7	1.11	1	n	9	1.11	1	n
64	1.13	1	n	31	1.13	1	n
39, 41	1.17	2	o	42, 44	1.17	2	o
47, 49	1.18	2	o	50, 52	1.18	2	o
59, 61	1.18	2	n	29, 62	1.18	2	n
34	1.22	1	o	39	1.22	1	o
33	1.37	1	m	37	1.37	1	m

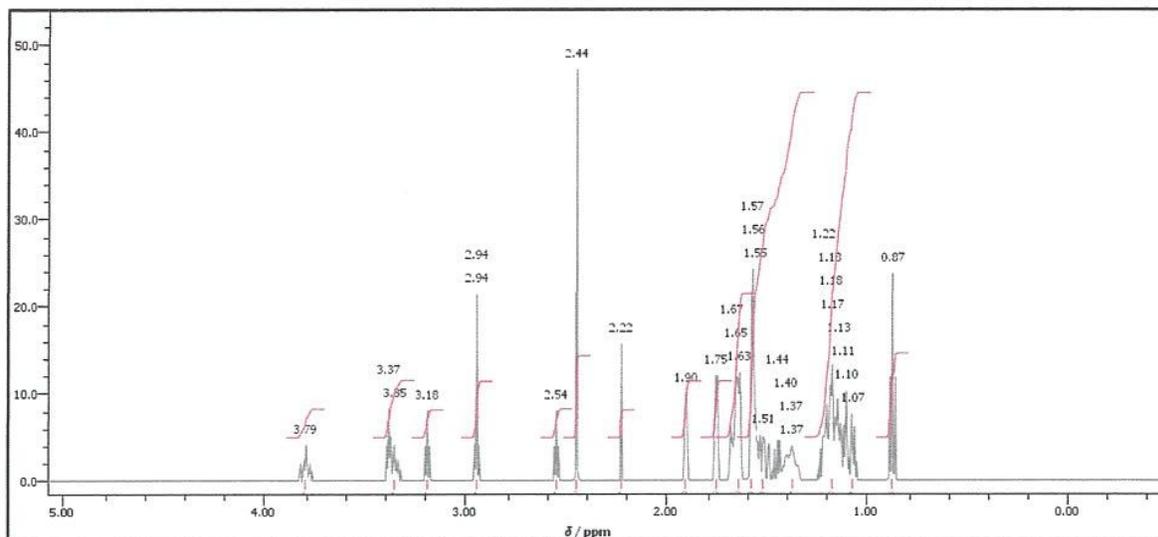
## CHAPITRE IV : METODOLOGIE DU CALCUL-RESUTRATS ET DISCUSSION

37	1.37	1	m	59	1.37	1	m
36	1.40	1	m	38	1.40	1	m
35	1.44	1	o	40	1.44	1	o
55, 57	1.51	2	o	54, 56	1.51	2	o
43, 45	1.55	2	o	46, 48	1.55	2	o
40, 42	1.56	2	sx	43, 45	1.56	2	sx
48, 50	1.57	2	sx	51, 53	1.57	2	sx
60, 62	1.63	2	p	30, 63	1.63	2	p
56, 58	1.65	2	sx	55, 57	1.65	2	sx
65	1.67	1	p	32	1.67	1	p
52, 54	1.75	2	sx	61, 65	1.75	2	sx
44, 46	1.90	2	sx	47, 49	1.90	2	sx
3	2.22	1	s	5	2.22	1	s
9, 9, 9	2.44	3	s	11, 11, 11	2.44	3	s
29	2.54	1	t	33	2.54	1	t
30	2.94	1	t	34	2.94	1	t
2	2.94	1	s	4	2.94	1	s
31	3.18	1	t	35	3.18	1	t
38	3.35	1	n	41	3.35	1	n
32	3.37	1	t	36	3.37	1	t
63	3.79	1	n	58	3.79	1	n

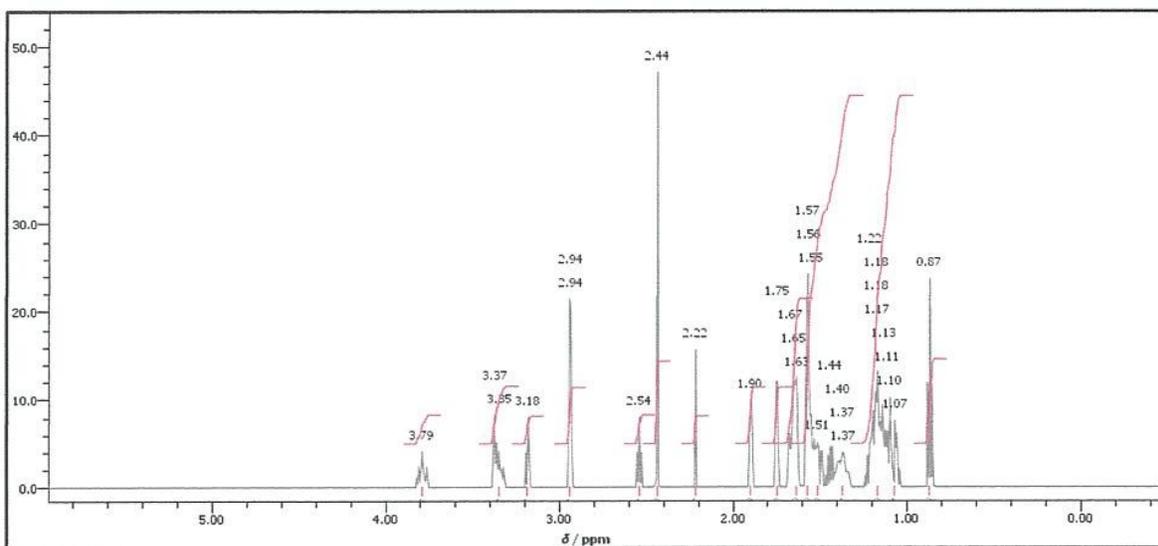
Tableau 8 : Les déplacements chimiques  $^{13}\text{C}$  calculées pour 1-trans et 2-cis.

2-cis/ WP04/6-31G(d)				1-trans/ WP04/6-31G(d)			
Atome	$\delta$ (ppm)	Int	Multiplet	Atome	$\delta$ (ppm)	Int	Multiplet
21	11.60	1	s	18	11.60	1	s
13	23.91	1	s	10	23.90	1	s
1, 49	26.27	2	s	25, 26	26.27	2	s
2	26.58	1	s	28	26.58	1	s
15, 16	28.68	2	s	14, 15	28.68	2	s
19, 20	28.68	2	s	19, 20	28.68	2	s
48, 50	32.08	2	s	21, 22	32.08	2	s
22, 23	33.30	2	s	23, 24	33.30	2	s
17, 18	34.60	2	s	8	33.58	1	s
11	36.28	1	s	11	33.62	1	s
10	39.41	1	s	16, 17	34.60	2	s
12	39.44	1	s	12	34.66	1	s
47	42.11	1	s	9	36.28	1	s
9	45.52	1	s	7	39.88	1	s
6	51.32	1	s	5	46.26	1	s
7	51.42	1	s	4	51.32	1	s
24	67.80	1	s	27	67.80	1	s
0	70.02	1	s	6	69.29	1	s
14	78.60	1	s	13	70.00	1	s

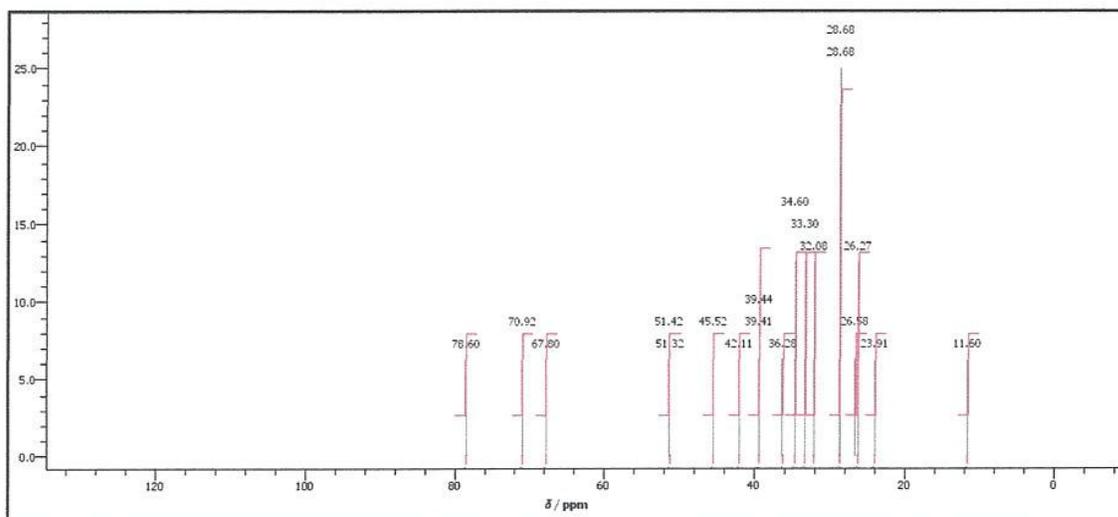
Les résultats obtenus sont illustrés sur les figures (28,29,30,31) pour la RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ , respectivement.



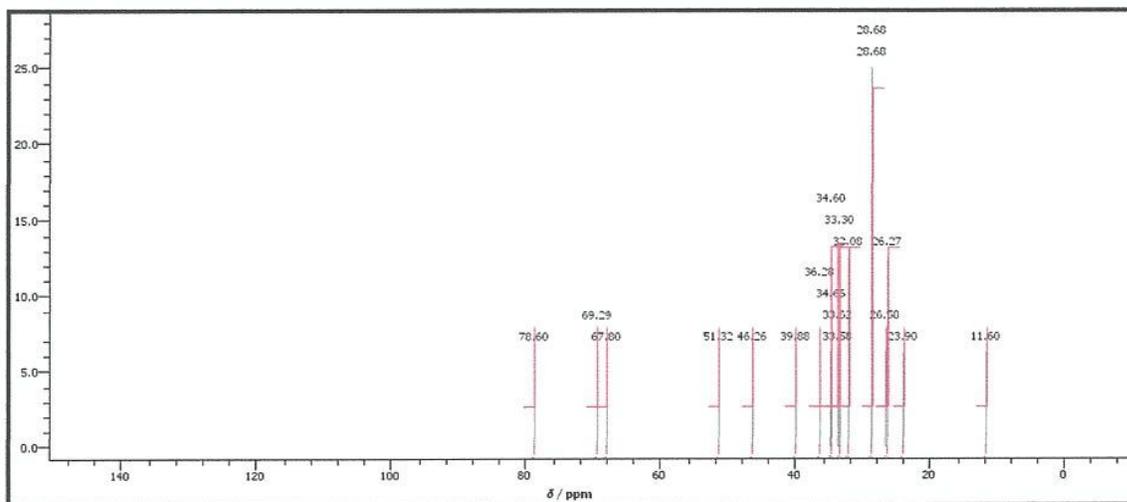
**Figure 28.** Spectre RMN $^1\text{H}$  calculé avec le niveau de calcul WP04/6-31G(d) de la molécule **1-trans**.



**Figure 29.** Spectre RMN $^1\text{H}$  calculé avec le niveau de calcul WP04/6-31G(d) de la molécule **1-cis**.



**Figure 30.** Spectre RMN13C calculé avec le niveau de calcul WP04/6-31G(d) de la molécule **1-cis**.



**Figure 31.** Spectre RMN13C calculé avec le niveau de calcul WP04/6-31G(d) de la molécule **1-trans**.

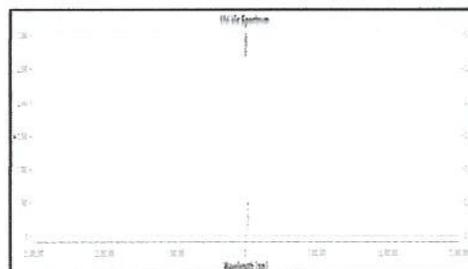
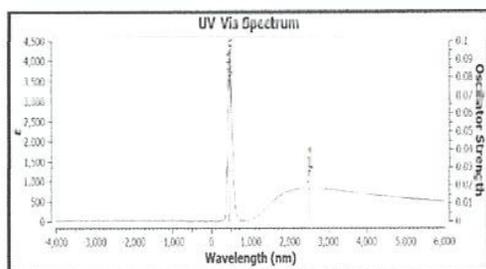
## IV.7.3. UV-Vis :

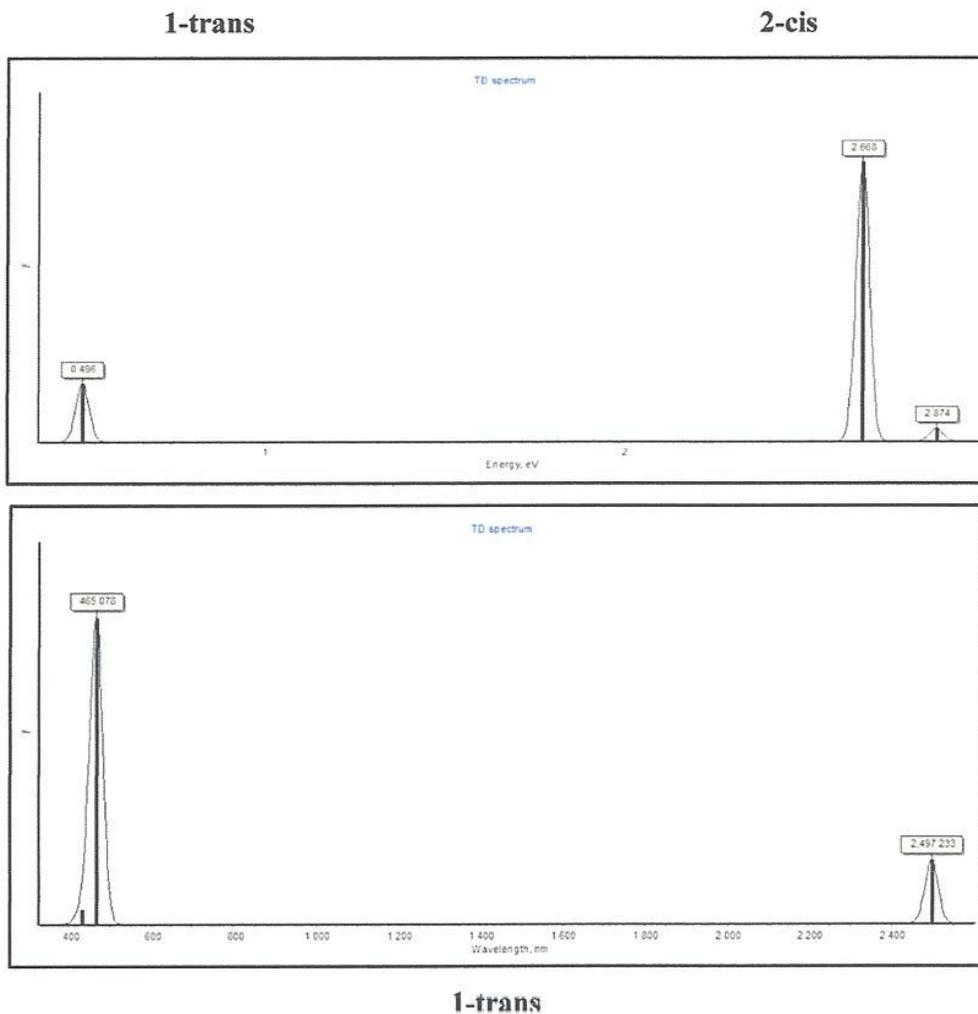
La méthode de TD-DFT est une approche fiable largement utilisée pour la prédiction des spectres d'absorptions électroniques. Dans ce travail, nous avons fait une prédiction théorique des spectres d'absorptions électroniques des composés **1-trans** et **2-cis** en utilisant la méthode TDDFT/B3LYP/6-31G(d) sur les géométries optimisées. Les calculs ont été effectués en phase gazeuse. Les énergies d'excitations calculées, les forces d'oscillateurs ( $f$ ) et les longueurs d'onde ( $\lambda$ ) sont donnés dans le tableau 6. Les spectres UV-Vis estimé pour les composés considérés sont présentés dans la figure 8. Les transitions les plus fortes sont situées à 2496.66, 464.79 et 2.8731 nm avec une force d'oscillateur  $f = 0.0202$ , 0.0971 et 0.0044 et 458.36 nm avec une force d'oscillateur  $f = 0.059$  en phase gazeuse pour **1-trans** et de **2-cis**, respectivement.

**Tableau 9** : longueur d'onde d'absorption  $\lambda$  (nm), les énergies d'excitations (eV) et les forces d'oscillateurs ( $f$ ) pour les composés **1-trans** et **2-cis**.

Comp	Gas			
	E(ev)	$\lambda$ (nm)	(f)	Major/Minor contributions Caractère des OM
<b>2-trans</b>	0.4966	2496.66	0.0202	HOMO-1>LUMO (166%)
	2.6675	464.79	0.0971	H-1->LUMO (86%), HOMO->L+3 (10%)
	2.8731	431.53	0.0044	HOMO-1>L+1 (94%)
<b>2-cis</b>	2.7049	458.36	0.059	H-1->LUMO (61%), HOMO->L+2 (20%), HOMO->L+3 (17%)

On remarque une excitation HOMO-1-LUMO nécessite une énergie plus grande.





**Figure 32** : Les spectres UV-Vis (Energie(ev) et  $\lambda$ (nm)) de 1-trans calculées avec TDDFT/B3LYP/6-31G(d).

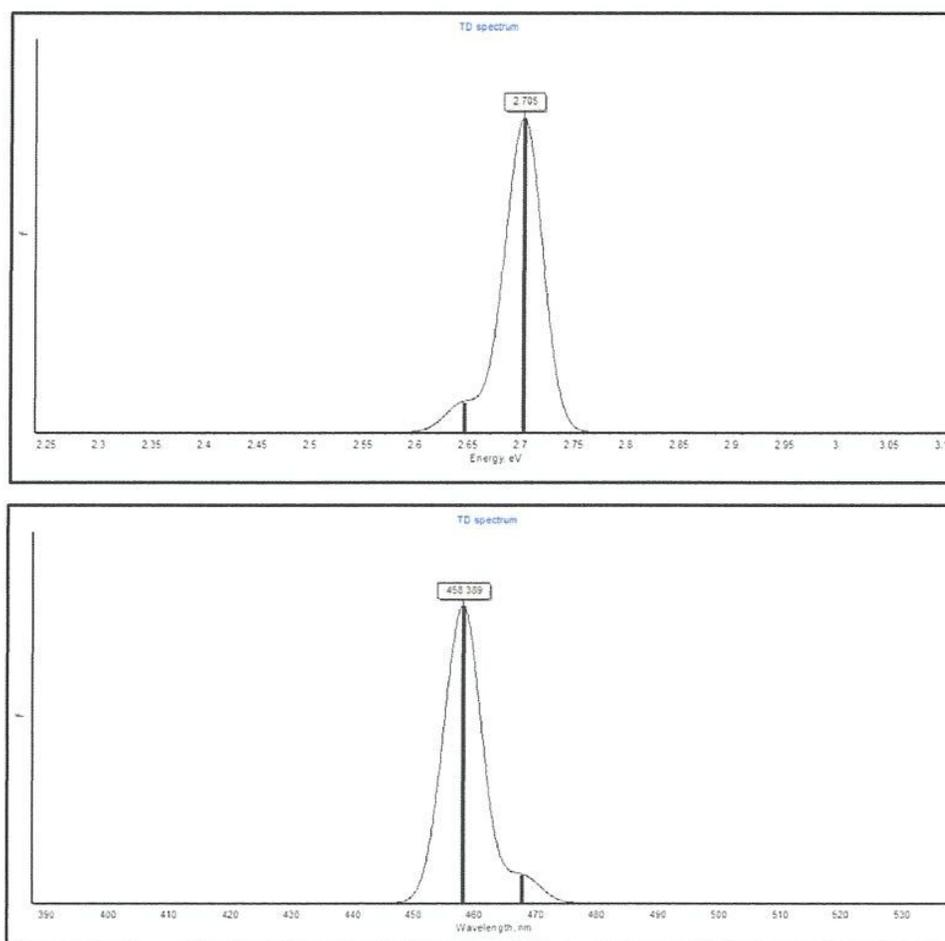
**2-cis**

Figure 33 : Les spectres UV-Vis (Energie(ev) et  $\lambda$ (nm)) de 2-cis calculées avec TDDFT/ B3LYP/6-31G(d).

**Référence :**

- [1] M J. Frisch, G W. Trucks, H B. Schlegel, G E. Scuseria, M A. Robb, J R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H P. Hratchian, A F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L.Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr. J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M.Klene, J.E. Knox, J.B.Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O.Yazyev, A.J.Austin, R.Cammi, C. Pomelli, J.W.Ochterski, R.L.Martin, K. Morokuma, V.G.Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox. Gaussian .Inc . Wallingford.CT, (2009).
- [2] M.J. Frisch, A.B. Nielsm, A.J. Holder, Gaussview User Manual Gaussian, Pittsburgh,(2008).
- [3] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys Rev* 136 (1964) B864-B871.
- [4] A.D. Becke, *J Chem Phys.*, 98 (1993) 1372.
- [5]. Saravanan RR, Seshadri S, Gunasekaran S, Mendoza-Meroño R , Garcia-Granda S. Crystallographic, experimental (FT-IR and FT-RS) and theoretical (DFT) investigation, UV-Vis, MEP, HOMO-LUMO and NBO/NLMO of (E)-1-[1-(4-Chlorophenyl)ethylidene] thiosemicarbazide. *Spectrochim. Acta Part A*. 2014;121: 268-275.
- [6] K. Wolinski, J F. Hinton, P. Pulay, *J Am Chem Soc.*, 112 (1990) 8251-8260.
- [7] K.W. Wiitala, T R. Hoye, C J J. Cramer, *Chem Theory Comput.*, 2 (2006) 1085.
- [8] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem Rev.*, 105 (2005) 2999-3093.
- [9]. Fleming I. *Frontier Orbitals, Organic Chemical Reactions*. 1976, Wiley, London.
- [10]. PEARSON RG. Chemical hardness and density functional theory. *J. Chem. Sci.* 2005; 117(5): 369–377.
- [11]. G.L. Missler, D.A. Tar *inorganic Chemistry*, 2 nd edition ,Prentice –Hallupper Saddle River,NJ,USA,1999.
- [12]. Mulliken RS, *Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions*, *J. Chem. Phys.* 1955;23:1833-1840.

[13]. Drissi M, Chouaih A, Megrouss Y, Hamzaoui F. Electron Charge Density Distribution from X-Ray Diffraction Study of the 4-Methoxybenzenecarbothioamide Compound. *Journal of Crystallography*, 2013;2013 : 1-7.

[14]. Scrocco E, Tomasi J. Electronic Molecular Structure, Reactivity and Intermolecular Forces: An Euristic Interpretation by Means of Electrostatic Molecular Potentials. *Adv. Quantum Chem.* 1978;11:115-193. doi: 10.1016/S0065-3276(08)60236-1

## *Conclusion générale*

Dans ce travail, nous avons mené une étude théorique des propriétés structurales et spectroscopiques de quelques systèmes d'intérêt thérapeutique en utilisant les méthodes quantochimiques. L'étude structurale consiste à déterminer les conformations et les géométries les plus stables, l'étude des propriétés spectroscopiques consiste à prédire les spectres IR, UV-VISIBLE, RMN 1H et RMN 13C en utilisant les approches quantiques appropriées.

Le calcul des constantes de couplage permet de mettre en évidence les stéréoisomères les plus stables. Dans la première application, nous avons étudié les propriétés structurales et spectroscopiques des dérivés du tamoxifène **cis/trans** par les méthodes DFT. Le niveau de calcul B3LYP/6-31G(d) semble être adéquat pour l'optimisation de la géométrie étant donné que les paramètres géométriques (longueurs et angles de liaison) calculés pour le système de référence **trans/cis**.

Les déplacements chimiques RMN 13C, calculés avec la méthode B3LYP/6-31G(d) En comparant avec la méthode B3LYP, la nouvelle fonctionnelle WP04 s'est avérée plus précise et plus fiable pour la prédiction des déplacements chimiques RMN 1H. Les fréquences vibratoires calculées au niveau B3LYP/6-31G(d).

La distance de la liaison C6-N5 (1.4847Å) de 1-trans est plus long que les longueurs des liaisons N3-C6 (1.0927Å) de 2-cis et N3-C11(1.210 Å) et N5-H25(1.358Å) à cause de l'effet d'Azote.

Le calcul des orbitales atomiques permet de mettre en évidence les stéréoisomères les plus stables.

Quand l'écart énergétique HOMO-LUMO est élevé, l'écoulement des électrons à l'état d'énergie plus élevée est difficile (stable), ce qui rend la molécule dure et moins réactif. D'autre part, le gap énergétique HOMO-LUMO plus faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle, ceci gouverné par le principe de HSAB (*Hard Soft Acide and Bas*)

Dans le cas du composé **1-trans** présent le plus faible gap énergétique HOMO-LUMO (-0.1643a.u), donc il est le moins stable et le plus actif chimiquement.

On résulte que :

$$\Delta E_{1-\text{trans}} > \Delta E_{2-\text{cis}}$$

Les molécules **1-trans** et **2-cis** présente une charge négative sur l'atome d'azote et les deux oxygènes. On note que l'atome de (O<sub>4</sub>) est privilégié pour subir une attaque électrophile, ce qui montre que se comporte comme un donneur d'électron.

La carte MEP, les régions négatives sont principalement localisées sur les atomes d'oxygène, O<sub>4</sub>, O<sub>3</sub> et l'atome d'azote N<sub>5</sub>

La variation de l'énergie vibrationnelle au point zéro (ZPVE) semble être significative. La valeur du ZPVE obtenu par **1-trans** est plus élevée par rapport à la valeur obtenue par **2-cis**. Bien que les spectres UV-visible, les bandes d'absorptions ont été estimées avec la méthode TD-DFT/B3LYP/6-31G(d) et la longueur d'onde d'absorption maximale correspond à la transition électronique de l'HOMO vers la LUMO avec une contribution de l'ordre de 166% (pour **1-trans**) et (61%) ; (20%) ; (17%) (pour **2-cis**).

La variation de l'énergie vibrationnelle au point zéro (ZPVE) semble être significative. La valeur du ZPVE obtenu par **1-trans** est plus élevée par rapport à la valeur obtenue par **2-cis**.

Une excitation HOMO-1-LUMO nécessite une énergie plus grande.