

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE & POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR & DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DJILLALI LIABES
FACULTE DES SCIENCES EXACTES
SIDI BEL-ABBÈS

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

ADJIR KHADIDJA

Spécialité Chimie

Option : Chimie Théorique et Modélisation

Intitulé

Structures et Propriétés des Carbohydrates Substitués

Devant le jury composé de :

Président : Mr KADOUN Abd-Ed-Daim, Professeur (UDL Sidi Bel Abbès)

Directeur de thèse : Mme RAHAL-SEKKAL Majda, Professeur (UDL Sidi Bel Abbès)

Examineurs : Mme Sylvia Turrell, Professeur (Université de Lille)
Mr. Toufik Bouchaour, Professeur (Université de Tlemcen)
Mr. Benosman, Professeur (Université de Tlemcen)
Melle Asmâa Mostefai M.C.A (Université de Saida)

LE 25 JANVIER 2017

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Microscopie, Microanalyse de la matière et Spectroscopie Moléculaire (L2MSM) de l'Université Djilali Liabès de Sidi Bel Abbès, dirigé par Mme M. Rahal-Sekkal, Professeur à l'UDL de Sidi Bel Abbès.

Je veux remercier mon directeur de thèse. Mme Rahal, merci pour ces 5 ans. J'ai beaucoup aimé travailler avec toi, d'une part pour la liberté de travail que tu m'as accordée et en même temps pour ta présence quand ça "coïnçait" quelque part. J'ai réellement apprécié de pouvoir orienter un peu le projet à mon idée, en être responsable en quelque sorte tout en sachant que tu étais là pour me guider et me conseiller à chaque fois que je "déboulais" à l'improviste dans ton bureau. J'ai aussi beaucoup aimé le fait que tu nous aies laissé des responsabilités dans le labo, ça m'a donné vraiment l'impression que ce labo était le mien, d'être chez moi en fin de compte. Merci aussi pour les nombreuses corrections que tu as apportées dans la rédaction de ce manuscrit, en particulier en ce qui concerne l'organisation de mes idées. Je te remercie aussi pour ta bonne humeur, ta gentillesse et ta disponibilité. Tu étais très prise au moment de la rédaction de ce manuscrit mais malgré tout, tu as pris du temps pour moi et je t'en remercie sincèrement.

Je remercie également mes examinateurs, Mme Sylvia Turrell, Université de Lille, Melle Asma Mostefaie, Université de saida, Mr. Toufik Bouchaour, Université de Tlemcen, Mr. Benosman, Université de Tlemcen, pour leurs corrections, leurs points de vue et les idées, aussi bien sur le plan chimique que sur le plan de "l'après-thèse", qu'ils m'ont apportés lors de leur participation à mon jury.

Mr KADOUN Abd-Ed-Daim, Professeur à l'Université de Sidi Bel Abbès, m'a fait le double honneur, non seulement d'accepter de faire partie du jury, mais encore, en qualité de président, de m'annoncer personnellement l'obtention du titre de Docteur. Qu'elle soit assurée de ma profonde considération.

Un grand merci aussi aux membres de la fac des sciences exactes de l'université de sidi bel abbés de leur disponibilité. Un grand merci aussi aux collègues et amis.

Je remercie aussi tous les membres de l'équipe *du L2MSM*, je devrai même plutôt dire biovert-eau pour la bonne ambiance qu'ils ont apportée pendant ces cinq ans.

Papa et Maman, ont suivi avec attention mon ascension au fur et à mesure de ma scolarité. Des mots simples, des gestes, parfois pas grand-chose, mais juste ce qu'il faut pour remonter le moral, remotiver les troupes et me permettre de continuer à aller de l'avant. Je leur dédie cette thèse

Nourddine et Ahmed, je suis fière de vous mes frères. Un grand merci à vous pour votre présence et votre soutien.

Mes chers sœurs, Keira, Bakhta, Nacera et Amina, je sais vous ne comprenez pas grand-chose quand je parle chimie, mais vous aimez m'écouter et moi j'aime voir vos yeux briller quand je vous raconte mon travail. Ces regards tendre et heureux me motive et me réconforte.

Trouver les mots justes est parfois difficile.

A tous mes beaux frères, ma belle sœur, mes nièces, mes neveux, merci de votre présence et de votre soutien.

Ce travail, il est pour vous tous.

Table de matières

Introduction Générale	7
PARTIE I Bibliographique	10
Chapitre I : Etude Bibliographique	11
I. 1/ INTRODUCTION	12
I. 2/ L'INDIGO	14
I. 3/ LES DERIVES D'INDIGO	15
3. 1/ L'indirubine	15
3- 2/ Les akashines	16
3- 3/ Indigo N-glycosides	16
3.3. 1/ INDIGO L-rhamnosyle(α et β)	17
3.3. 2/ INDIGO α -D-glucosyle	19
3-3. 3/ INDIGO α -D-Mannosyle	20
I. 4/ /INTERET DES DIRIVES D'INDIGO	21
I. 5/Exemples d'inhibiteurs	23
I. 6/ Conclusion	28
Références	
Chapitre II : Méthodologie	32
II. 1/ Introduction	33
II. 2/ Base de la chimie quantique ab initio	34
2.1/ Equation de Schrodinger	34
2.2/ Approximation de Born Oppenheimer	36

2.3/ Méthode Hartree Fock	37
2.4/ Méthode post Hartree Fock	39
II. 3/ La théorie de la fonctionnelle de densité	40
3.1/ Théorème de Hohenberg et Kohn	40
3.2/ Théorème de Khon-Sham	41
3.3/ Trou d'échange et de corrélation	42
3.4/ Expression du terme d'échange et de corrélation.	43
3.4 /a Approximation de la densité locale	43
3.4 /b Approximation des gradients généralisés	44
3.4 /c fonctionnelles hybrides	46
3.5/ la théorie de la fonctionnelle de densité dépendante du	
temps	47
3.5.1/ principe de l'approche perturbative	47
3.5.2/ calcul des énergies d'excitations	49
Références	

Chapitre III : Calculs Des Propriétés Moléculaires Et

Electroniques	55
II. 1/ Optimisation de la géométrie	56
III. 2/ Traitement de la solvation	57
Modèle PCM et C-PCM	58
III. 3/ Réactivité chimique dans le cadre conceptuel de	
DFT	59
3.1/ Descripteurs globaux	60
3.1.1/ Le potentiel chimique	60

3.1.2/ La dureté chimique	61
3.1.3/ Indice d'électrophilicité	61
3.2/ Descripteurs locaux	61
3.2.1/ Indices de Fukui	61
3.2.2/ Mollesses locales	62
3.2.3/ Le pouvoir électrophile local	62
III. 4/ Principe theorique de la Résonance Magnétique nucléaire	63
III. 5/ Modélisation de l'allure du spectre d'absorption UV/VIS	64
III. 6/ L'analyse NBO (Naturel Bond Orbital) ...	64
Références	

PARTIE II Etude Théorique des Carbohydrates Substitues

71

CHAPITRE I : ETUDE STRUCTURALE

72

I. 1/ Description globale	73
I. 2/ Détails de calculs	74
I. 3/ Propriétés structural de l'indigo	74
I. 4/ Propriétés structurales des deux isomères α et β -L rhamno-indigo	76
4.1/ Analyse énergétique des deux isomères	76

4.2/ Analyse géométrique des deux isomères	77
4.3/ Moment dipolaire	84
I. 5/ Propriétés structurales des deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo	85
5.1/ Analyse énergétique des deux isomères	85
5.2/ Analyse géométrique des deux isomères	89
5.3/ Moment dipolaire	93
I. 6/ Conclusion	94
Références	

Chapitre II : Etude Des Propriétés Electroniques Et Spectrale	96
II. 1/ Introduction	97
II. 2/ Détail De Calculs	97
II. 3/ Analyse NBO	98
3.1/ Analyse NBO des deux isomères α et β -L rhamno-indigo	98
3.2/ Analyse NBO des deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco- Indigo	110
II. 4/ Prédiction de la Réactivité Chimique	119
4.1 Réactivité Globale	119
4.1.1/ Les deux isomères α et β -L rhamno-indigo	119
4.1.2/ Les deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo ..	120
4.2/ Réactivité Locale	121

	4. 2.1/ Les deux isomères α et β -L rhamno-indigo	122
	4.2.2/ Les deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo ..	123
II.	5/ Analyse des Orbitales Moléculaires Frontières ..	124
	5.1/ Les deux isomères α et β -L rhamno-indigo	124
	5-2/ Les deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo	127
II.	6/ Etudes Comparatives des Spectres RMN- ^1H ...	130
	6.1/ Les deux isomères α et β -L rhamno-indigo	130
	6.2/ Les deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo	133
II.	7/ Analyse des Spectres UV/VIS	136
	7.1/ Les deux isomères α et β -L rhamno-indigo	136
	7.2/ Les deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo	138
III.	8/ Conclusion	140
	Références	

	<i>Conclusion Générale</i>	145
--	---	-----

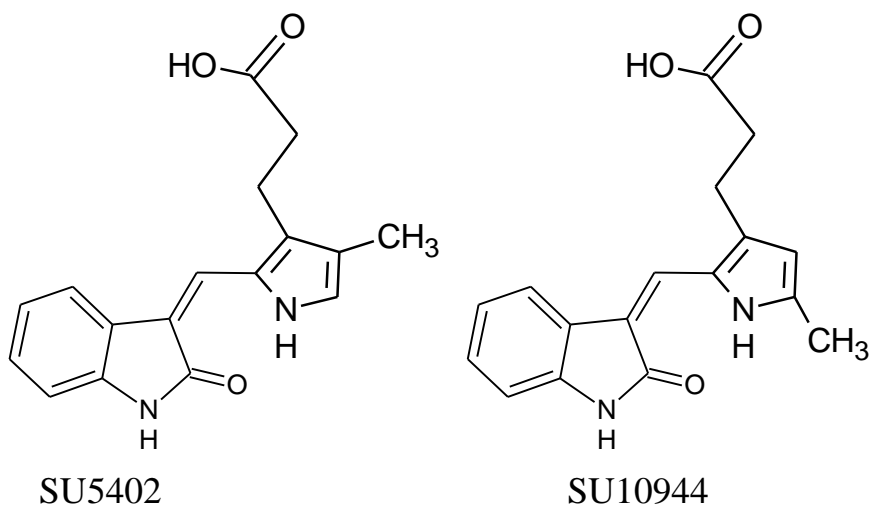
INTRODUCTION GENERALE

Introduction Générale

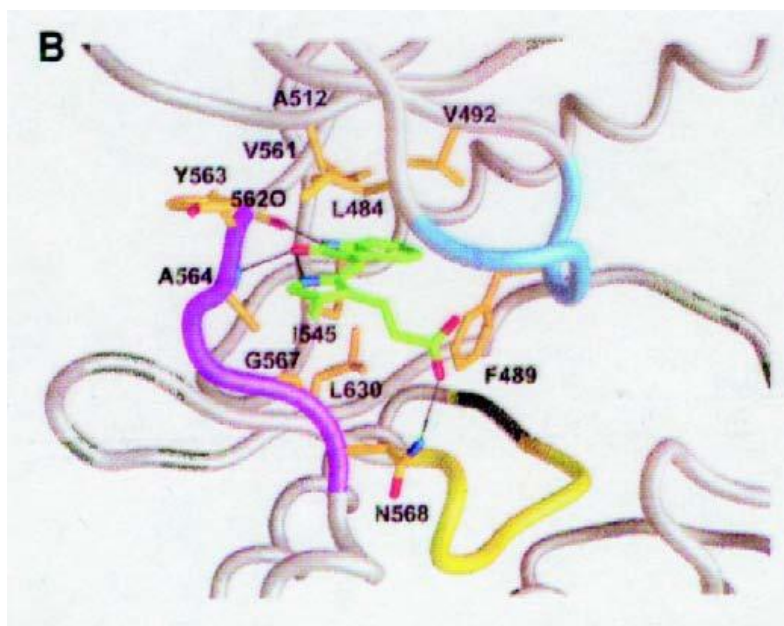
Aujourd'hui plus d'un cancer sur deux est guéri. En grand partie grâce à la ténacité des chercheurs et des médecins. Quelle que soit leur discipline d'origine, ces scientifiques poursuivent un même but : proposer une médecine de plus en plus personnalisée et efficace contre la maladie. Cette maladie est un véritable fléau qui génère des recherches très importantes dans la compréhension des mécanismes qui interviennent dans les cancers et qui permettraient d'améliorer la lutte contre cette maladie.

Le but ultime dans le traitement des cancers est de développer des médicaments présentant une grande efficacité contre les cellules cancéreuses et ayant peu d'effet sur les cellules saines. Différentes familles chimiques d'inhibiteurs de ces cellules cancéreuses ont été découvertes. Parmi celles-ci, la famille des oxindoles. Malgré leurs grande diversité chimique, ces composés partagent pour la plupart des propriétés communes, à savoir une faible masse moléculaire ainsi qu'une activité inhibitrice par compétition avec l'ATP au moyen de l'établissement de liaison hydrogène et/ou par interactions hydrophobiques au sein du site ATP.

Pour mieux comprendre comment un oxindole interagit avec l'enzyme, une étude par rayons X du complexe FGFR1 (récepteurs à activité tyrosine kinase des facteurs de croissance de fibroblastes) avec l'oxindole SU5402 a été réalisée et reportée dans la littérature.



Les études de radiocristallographie RX réalisées sur le complexe FGFR1/SU5402 ont montré que la partie oxindole se lie au domaine de liaison de l'adénine et utilise le même réseau de liaisons hydrogène que l'ATP¹.



L'hydrogène porté par l'atome d'azote indolique établit une liaison hydrogène avec un groupement carbonyle du résidu Glu⁵⁶² et l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle de l'oxindole établit une liaison hydrogène avec le NH du résidu Ala⁵⁶⁴. De même, il se forme une liaison hydrogène supplémentaire entre la fonction acide carboxylique située à l'extrémité de la chaîne latérale en position 3' du noyau pyrrole et le résidu Asn⁵⁶⁸ ainsi qu'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'atome d'hydrogène porté par l'azote du motif pyrrole et l'atome d'oxygène de la partie oxindole. Cette liaison hydrogène permet de maintenir les deux motifs hétérocycliques dans un même plan, ce qui semble nécessaire à l'activité de ce composé car des analogues substitués par un groupement méthyle sur l'atome d'azote du noyau pyrrole ne présentent aucune activité¹. Le même problème est posé dans le cas de la molécule d'indigo et ses analogues. L'indigo, le bisoxindole naturel utilisé comme colorant bleu par l'homme depuis des millénaires a été démontré comme étant un composé inactif pharmacologiquement. Contrairement, l'Akashine, le composé naturel de type N-glycoside

¹ Mohammadi, M.; McMahon, G.; Sun, L.; Tang, C.; Hirth, P.; Yeh, B.K.; Hubbard, S.R.; Schlessinger, J. *Science* **1997**, 276, 955-960.

d'indigo montre une grande activité contre la prolifération des cellules cancéreuses². Dans le but de démontrer la relation structure-activité et afin de déterminer les paramètres structuraux clés nécessaires à l'activité biologique, nous avons choisi d'approfondir l'étude théorique de la structure et des propriétés de la molécule d'indigo et ses dérivés glycosilés.

Après cette introduction générale, Ce manuscrit s'articule autour de deux parties, la partie bibliographique et la partie des résultats. Les chapitres de ce manuscrit seront donc organisés de la manière suivante :

Dans la première partie, chapitre 1 concernera une étude bibliographique sur la synthèse et quelques propriétés de l'indigo et ses dérivés. De plus, une présentation bibliographique est faite sur le cycle cellulaire et les principaux inhibiteurs des cellules cancéreuses. Le deuxième chapitre sera réservé aux méthodes de chimie quantique et dans le troisième chapitre seront présentés les aspects essentiels de calculs que nous avons utilisés dans ce travail.

La partie des résultats commencera par un premier chapitre où nous détaillerons et discuterons les résultats concernant les structures et la stabilité des molécules considérées; ainsi une étude comparative de la stabilité des structures sera présentée. Quant au deuxième chapitre, il concernera l'analyse et l'interprétation des résultats de calculs des propriétés électroniques et spectrales de nos composés.

Finalement, une conclusion rassemblera les principaux résultats obtenus et quelques perspectives seront proposées pour poursuivre le travail.

² Gnuni Karapetyan, Kuheli Chakrabarty, Martin Hein, and Peter Langer, Synthesis and Bioactivity of Carbohydrate Derivatives of Indigo, Its Isomers and Heteroanalogues, ChemMedChem 2011, 6, 25–37.

PARTIE I

BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE I

ETUDE

BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I Etude bibliographique

I. 1/ Introduction :

Les alcaloïdes sont des molécules très intéressantes au point de vue biologique car certaines sont le principe actif de plusieurs extraits de plantes anciennement utilisés comme médicaments, comme poisons ou encore comme psychotropes. Le terme alcaloïde, de *alkali-like*, a été proposé par le pharmacien W. Meissner en 1819[1], en raison du caractère alcalin plus ou moins prononcé des membres de cette famille de composés. Le terme alcaloïde comprend maintenant toutes les molécules naturelles alcalines extraites de plantes dont la structure contient au moins un atome d'azote. Mis à part ce trait caractéristique des alcaloïdes, leurs structures sont très variées, de très simple (ex. : nicotine) à plutôt complexes (ex. : réserpine, strychnine). La plupart sont cycliques (bi-, tri-, tétracyclique, etc.) et peuvent comporter, en plus de la fonction amine commune, une panoplie d'autres groupements fonctionnels. Par ailleurs, un trait quasi caractéristique des alcaloïdes est la présence d'activités biologiques au niveau du système nerveux. Certains alcaloïdes sont très connus comme la morphine (opium), la nicotine (tabac) et d'autres moins connus comme la réserpine (*rauwolfia*) et la strychnine (*strychnos nuxvomica*) (**Figure 1**)[1,2].

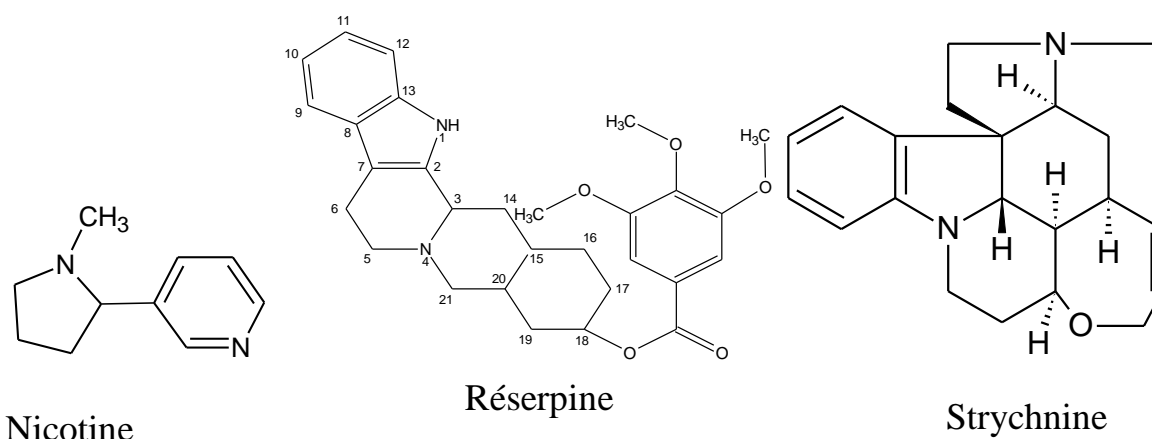


Figure 1 : La structure de différents alcaloïdes.

Les alcaloïdes sont une très grande famille qui compte plusieurs types de molécules ayant des structures très diversifiées. On dénombre un peu plus de 10000 alcaloïdes provenant

de plantes et, beaucoup plus rarement, d'organisme animaux. Il serait très difficile de présenter toutes ces molécules avec les différentes sous familles[1-3].

Les critères de classification généralement utilisés pour les alcaloïdes sont suivant leur biogénèse, leur structure, leur origine biologique (*e.g.* espèce de plante) et leurs propriétés spectroscopiques et/ou spectrométriques (chromophores en spectroscopie UV, systèmes cycliques en spectrométrie de masse). Il n'y a pas de classification taxonomique générale et systématique. Tous les systèmes de classification que l'on peut retrouver jusqu'à présent ont des désavantages parfois importants. Si les composés sont classés d'après leur structure, des alcaloïdes qui sont en fait de très proches parents peuvent se retrouver dans des classes très diverses. Par contre, si les composés sont classés d'après leur origine biologique, un même composé peut alors se retrouver dans plusieurs familles, comme plusieurs plantes peuvent produire un même alcaloïde. De plus, les membres d'une même origine peuvent avoir des différences structurelles énormes, ce qui rend cette classification peut attrayante[4].

Comme la plupart des molécules naturelles, les alcaloïdes pourraient être nommés suivant la nomenclature systématique UICPA de façon précise, mais cela donnerait souvent des noms très complexes. De façon plus pratique, la plupart des noms donnés aux alcaloïdes proviennent de la plante de laquelle ils ont été extraits, par exemple: la kopsine (plante *kopsia fruticosa*), la papaverine (plante *papaver*) ou l'atropine (plante *atropia belladonna*). Lorsque plusieurs alcaloïdes sont extraits de la même plante, ces molécules portent la même racine de nom, avec un suffixe différent comme : -ine, -idine, -anine, -inine, etc. En ce qui concerne les alcaloïdes synthétiques et de structures simples, alors la nomenclature UICPA est utilisée[1].

La famille des alcaloïdes indoles est une des plus grandes familles d'alcaloïdes et représente plus du quart des alcaloïdes connus jusqu'à maintenant. Elle se divise en plusieurs catégories. L'indole et ses dérivés sont les produits de départ de nombreux colorants parmi les formules de base de la série colorants on peut citer l'isatine, l'indoxile, l'indigo, l'indirubine[5].

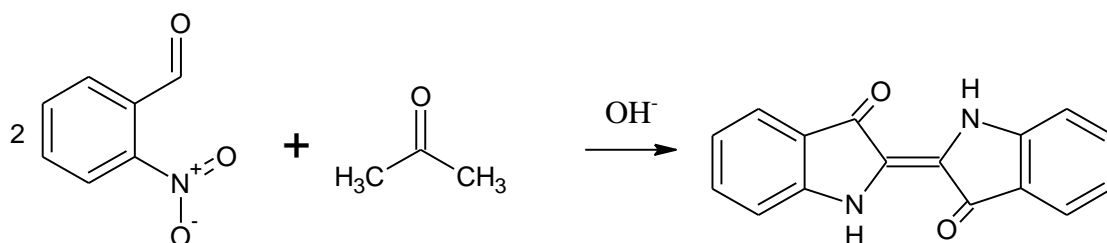
Les Égyptiens furent les premiers à préparer des colorants pour teindre des tissus ou colorer des poteries et préparer des fards. Jusqu'en 1856 les colorants utilisés étaient d'origine naturelle, extraits du monde végétal, minéral ou animal. L'Indigo fut l'un des colorants bleus les plus importants avec le pastel. Dans l'Antiquité c'est l'Indicum de Pline. Au Moyen-Âge,

il est extrait d'une espèce d'indigotier : l'indigofera tinctoria. Les feuilles et les tiges de cet arbuste sont mises à macérer puis le colorant est obtenu après oxydation à l'air[6].

I. 2/ L'INDIGO

L'indigo est une matière colorante de couleur bleue violacée très sombre servant de teinture. La molécule colorante de l'indigo est l'indigotine qui est, à l'origine, un colorant naturel extrait des feuilles de l'indigotier. Elle est maintenant fabriquée par synthèse[7].

En 1882, le chimiste allemand Adolf von Baeyer, accompagné de Viggo Drewsen, propose la première méthode de synthèse de l'indigo. Elle est composée de 2 nitrobenzaldéhyde et de l'acétone. Cette méthode a été nommée "synthèse de Baeyer-Drewsen de l'indigo" et a valu à Adolf von Baeyer le prix Nobel de chimie[7].



L'indigo correspond alors à une poudre cristalline bleue foncée. Cette teinture est insoluble dans l'eau, l'éthanol et l'éther, mais elle est cependant soluble dans le chloroforme, le nitrobenzène ou l'acide sulfurique concentré et très soluble dans le DMSO (diméthylsulfoxyde)[7].

L'indigotine sert principalement à la teinture des textiles et en particulier des jeans. Elle sert dans de nombreux types de produits. Elle est aussi utilisée en tant que colorant alimentaire en gastronomie, par exemple pour colorer les macarons, les confiseries ou les liqueurs. De plus, on trouve des traces d'indigotine dans certains médicaments. Et plus étonnant encore, les produits détergents contiennent eux aussi de l'indigotine en très faible quantité[7]. Contrairement à la faible activité pharmacologique de l'indigo, les dérivés d'indigo montre une activité considérable contre diverses cellules de tumeur humaines.

I. 3/ LES DERIVES D'INDIGO

I. 3.1/ L'indirubine :

Tout comme l'indigo extrait de plantes, l'indirubine, composante rouge, est un isomère de l'indigo. Il est présent dans le mélange de plantes *Danggui Longhui Wan*, utilisé depuis 4000 ans en Chine dans le traitement de maladies comme la leucémie (**Figure 2**)[8].

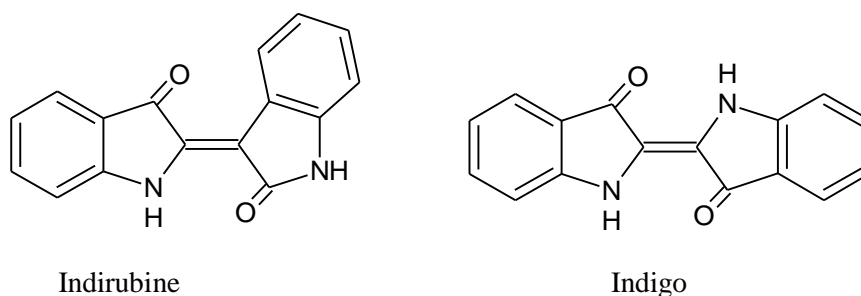


Figure 2. Structure d'indirubine, indigo

Dans les années 1960, l'Académie de Médecine Chinoise étudiait le *Danggui Longhui Wan*, afin d'en purifier le principe actif. Par élimination séparée de chacun des 11 ingrédients qui constituent cette préparation, suivie de tests directs chez l'homme, elle démontra clairement qu'un seul ingrédient, le *Xing Dai*, portait l'activité thérapeutique. Cet ingrédient était justement une poudre bleu sombre, extraite de plantes produisant de l'indigo ! Il ne fallut guère de temps aux chercheurs pour se rendre compte que l'indigo était inactif mais qu'un contaminant mineur, l'indirubine, était responsable de l'activité anti-leucémique. L'histoire aurait pu en rester là car l'indirubine est un composé vraiment peu soluble et, malgré les efforts des chimistes chinois, peu de dérivés présentèrent une pharmacologie plus favorable. De plus, le mécanisme d'action de l'indirubine était totalement inconnu, ce qui contribua encore davantage à réduire l'intérêt du monde occidental pour ce produit pourtant actif sur les leucémies. En 1999, au cours de criblages de composés issus de la pharmacopée chinoise sur une cible enzymatique bien définie, ils ont découvert que l'indirubine et ses dérivés étaient des inhibiteurs de certaines kinases, dont l'activité dépendait des cyclines (CDK), et qui étaient impliquées directement dans le contrôle de la division cellulaire, ce qui pouvait expliquer en partie l'effet antiprolifératif des indirubines[9,10].

I. 3.2/ Les akashines :

Les dérivés glycosylés d'indole, comme l'indolo[2,3-a] carbazole glycosides staurosporine, K-252d, rebeccamycine et le tjipanazoles[11,12], représentent des agents anticancéreux prometteurs[13]. Il y a Quelques années, Laatsch et ses collègues ont rapporté l'isolement des premiers dérivés d'indigo N-glycosides, les akashines A, B et C[14].

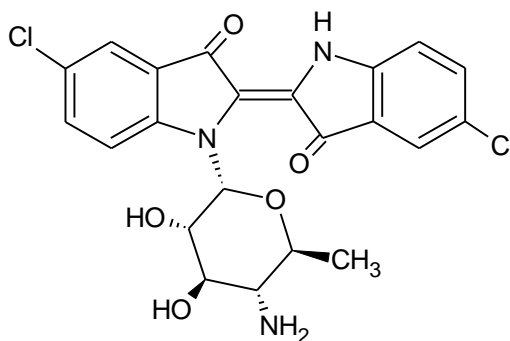


Figure 3.Akashine A

Les akashines représentent les premiers dérivés d'indigo isolés de la nature jusqu'ici.

I. 3.3/ Indigo N-glycosides

Récemment, ils ont synthétisé pour la première fois les glycosides d'indigo, par une O-glycosylation du N-benzylindigo suivi par un réarrangement de l'O-glycoside dans le N-glycoside[15]. Cependant, la réussite de l'étape clé de cette approche, le O-N réarrangement, avérée être fortement dépendante du type du groupement carbohydrate et des groupes protecteurs. En fait, l'application de cette stratégie aux donateurs glycosyliques autre que le rhamnosyl, et aux groupes protecteurs autres que le pivaloyle avérée infructueuse jusqu'ici. En outre, tous les essais pour enlever les groupes protecteurs pivaloyle ont échoué. Une nouvelle stratégie de synthèse d'indigo N-glycosides a été rapportée par M. Hein et al[16].

La synthèse a été réalisée par l'addition d'un iodure de glycosyl au dehydroindigo. Notamment, cette stratégie permette la mono-glycosylation de l'indigo, sans la nécessité d'un groupe protecteur de l'azote[16].

I. 3.3.1/ INDIGO L-rhamnosyle(α et β) :

La synthèse des indigo L-Ramnosyle(α et β) repose sur le mécanisme ci-après:

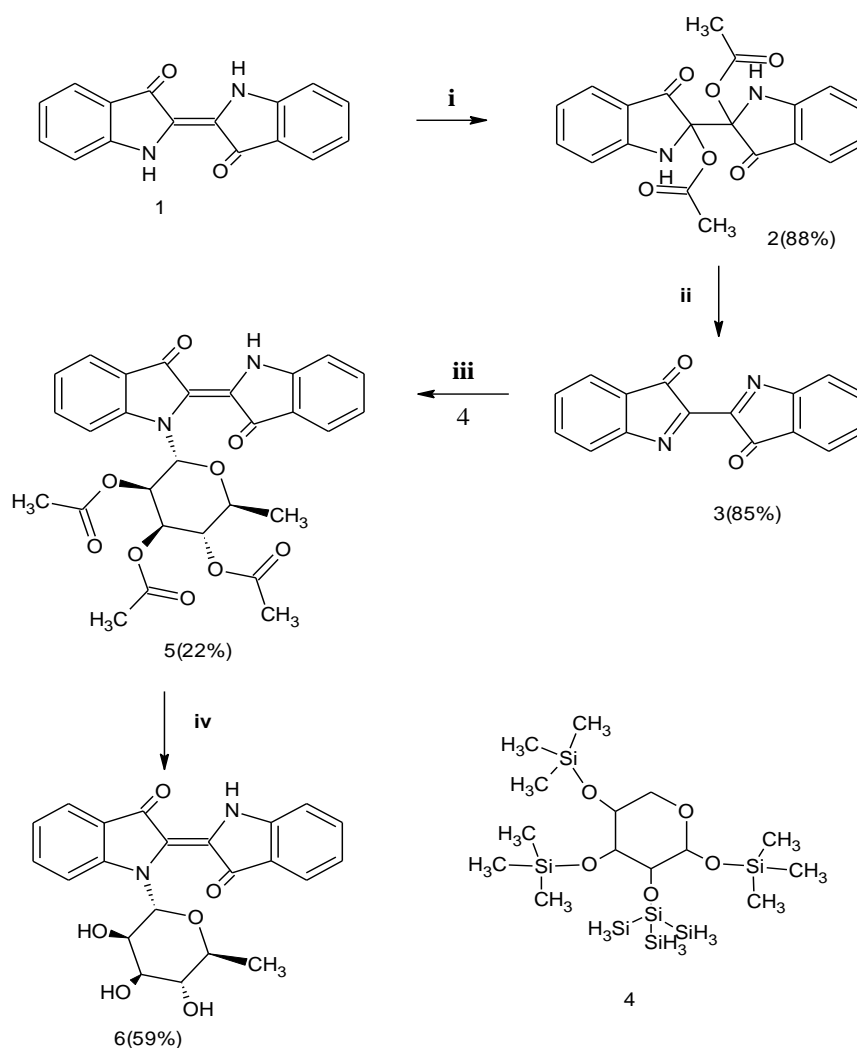


Schéma 1. La Synthèse d' indigo Rhamnosyle 6(α et β). Reactifs et conditions: (i) KMnO_4 , AcOH , high-power-stirring (12,000 rot/min), 20°C , 3–4 h;(ii) pyridine/toluene = 1:2, 70°C , 1 h; (iii) (a) 4, CH_2Cl_2 ; (b) Me_3SiI , 20°C , 30 min; (c) 3, 0°C , 30 min; (d) $n\text{PrSH}$, $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 1 h; (e) $\text{Ac}_2\text{O/pyridine} = 3:1$, KHF_2 , 70°C , 3 h; (iv) NaO-t-Bu (15 mol %), MeOH , 20°C , 4 h.

Le dehydroindigo (3)[17] a été préparé avec un rendement élevé par réaction de l'indigo (1) avec KMnO_4 en présence d'acide acétique (pour donner le diacétate de 2), et après l'élimination de l'acide acétique par une base. La réaction du dehydroindigo avec tétra-O-triméthylsilyl-L-rhamnopyranose (4) en présence de TMSI et après l'acétylolyse

(Ac₂O/pyridine/KHF₂) produit le N-(2,3,4-tri-O-acetyl-L-rhamnosyl)indigo 5 ($\alpha/\beta=2 :1$)[16]. Le traitement du composé 5 avec la solution MeOH et le NaO-t-Bu donne le produit 6 (indigo L-rhamnosyle) ($\alpha/\beta=2 :1$)[16]. Les structures de 5 α et 5 β ont été prouvées par les méthodes spectroscopiques (RMN) (Figure.4) et confirmées par l'analyse cristallographique de la structure (Figure.5)[18].

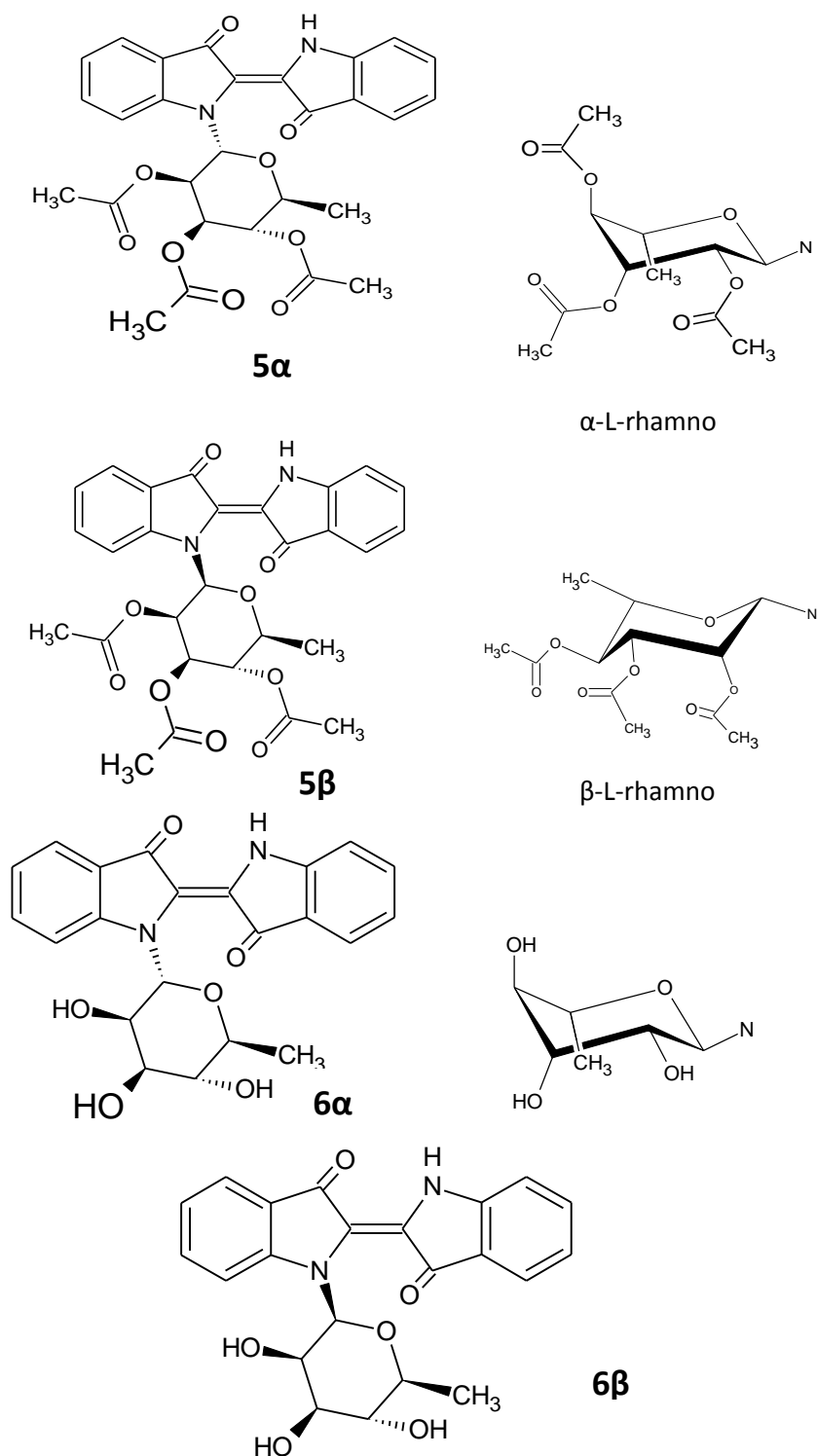


Figure 4. Les structures de 5 α , 5 β , 6 α et 6 β

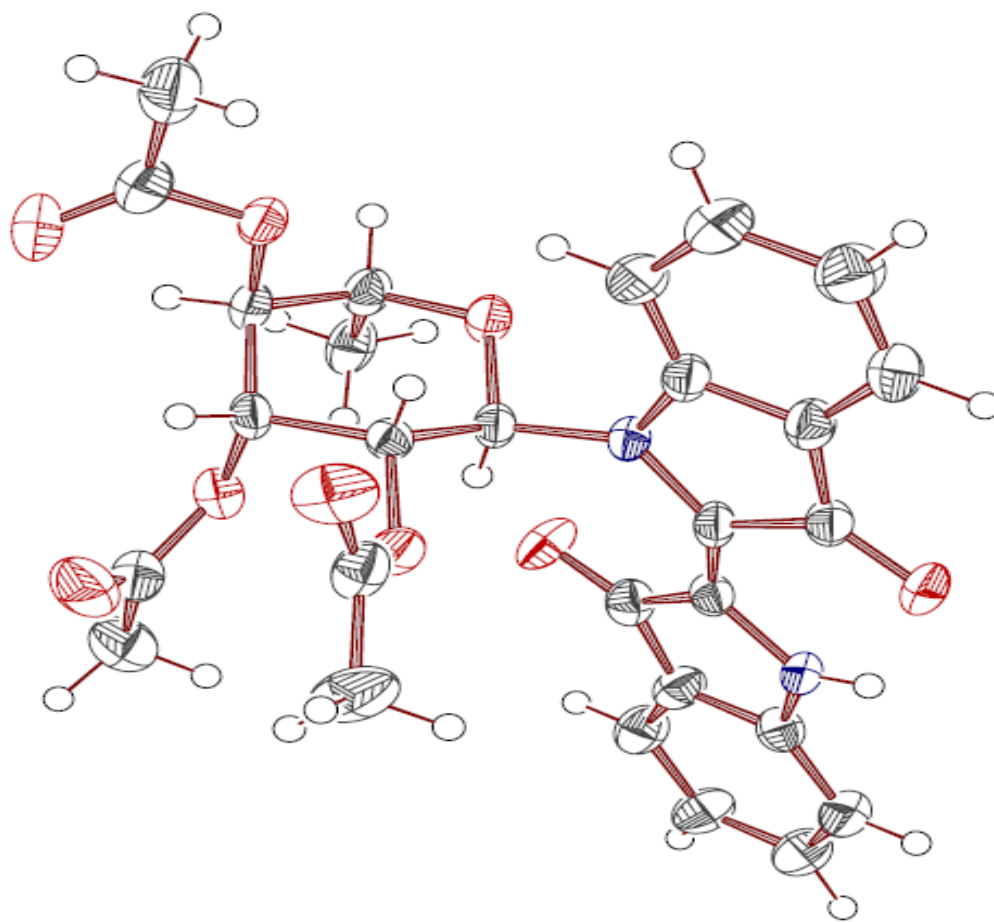
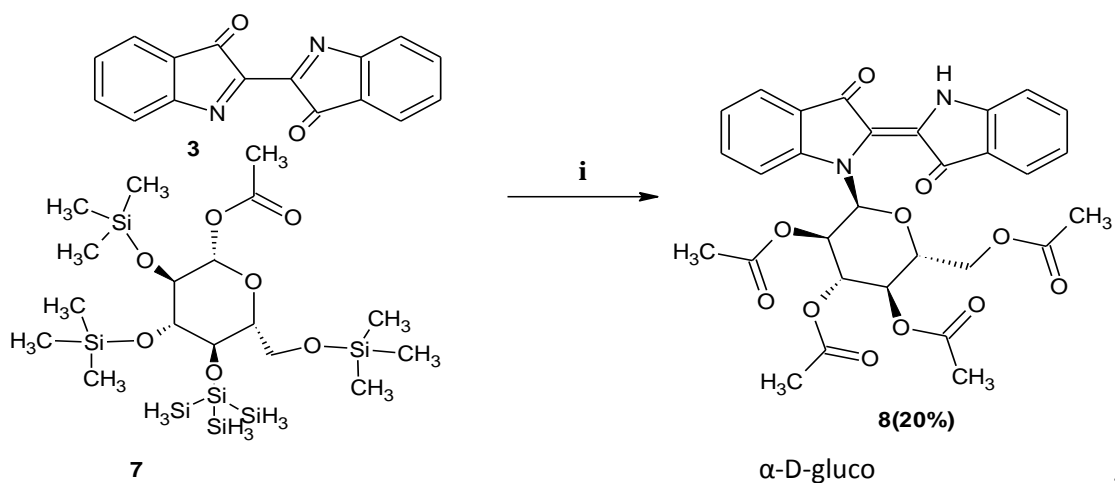


Figure 5. Structure cristallographique de (5α) ¹⁸

I. 3.3.2/ INDIGO α -D-glucosyle :

La réaction du dehydroindigo avec D-glucose 7 en presence de TMSI et après l'acétylyse (Ac₂O/pyridine/KHF₂) produit le N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl) indigo 8 (Schéma 2)[16]. La structure de la molécule 8 a été prouvée par les méthodes spectroscopiques (RMN)



Schema 2. Synthèse de l'acetylated N-(α -D-glucosyl) indigo 8. Réactif et conditions: (i) (a) 7, CH₂Cl₂; (b) Me₃SiI 20 °C, 30 min; (c) 3, 0 °C, 30 min; (d) nPrSH, 0 → 20 °C, 1 h; (e) Ac₂O/pyridine = 3:1, KHF₂, 70 °C, 3 h.

I. 3.3.3 / INDIGO α -D-Mannosyle :

La réaction du dehydroindigo (3) avec D-mannose (9) en présence de TMSI et d'acétolyse (Ac₂O/pyridine/KHF₂) produit le N-(α -D-mannopyranosyl) indigo (11)[16] (Schéma 3). La structure de la molécule (11) a été prouvée par les méthodes spectroscopiques (RMN)

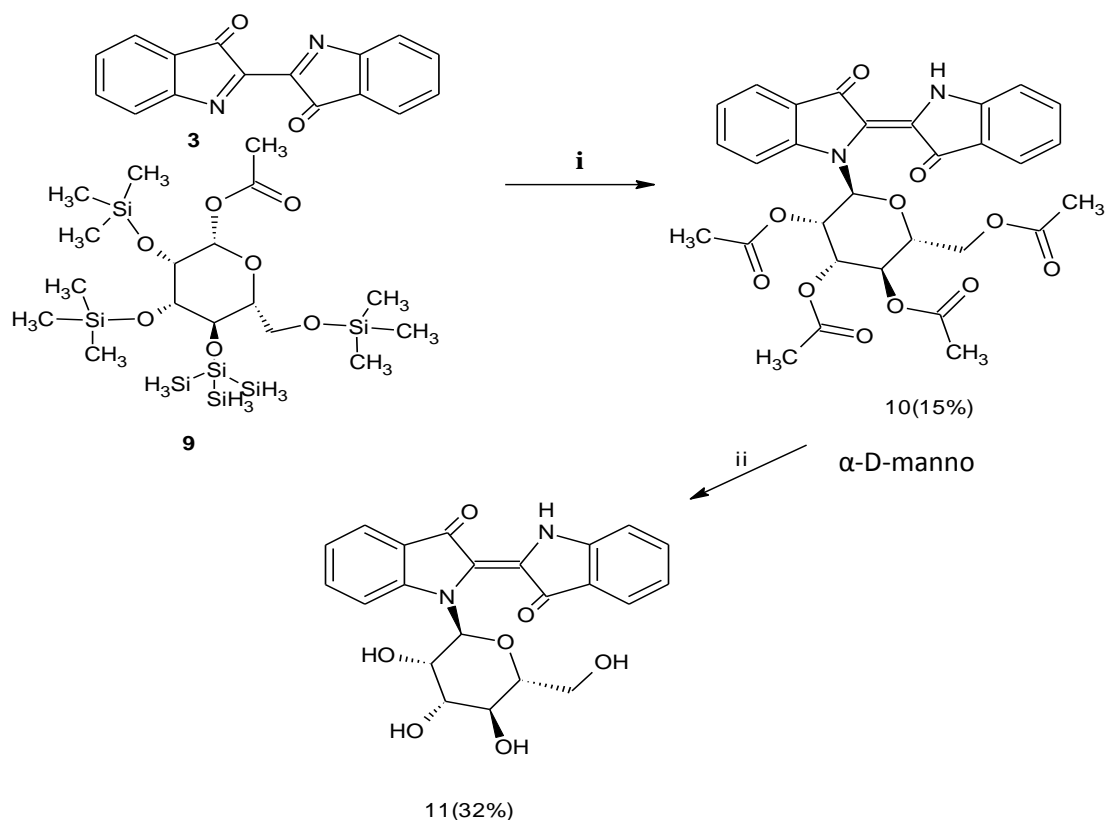


Schéma 3. La Synthèse de N-(α -D-mannosyl)indigo 11. Réactifs et conditions: (i) (a) 9, CH₂Cl₂; (b) Me₃SiI, 20 °C, 30 min; (c) 3, 0 °C, 30 min; (d) nPrSH, 0→20 °C, 1 h; (e) Ac₂O/pyridine = 3:1, KHF₂, 70 °C, 3 h (ii) NaO-t-Bu (15 mol %), MeOH, THF, 20 °C, 4 h.

I. 4/ INTERET DES DIRIVES D'INDIGO

L'intérêt que peut présenter les dérivés d'indigo réside dans leurs diverses applications dans différents domaines. Notamment dans le domaine biologique. Ces dérivés ont montré une activité proliférative contre divers type de cancers d'humain.

Le cancer est dû au dérèglement de la division de quelques unes des milliards de cellules qui constituent les êtres vivants, ce qui correspond à une multiplication anarchique des cellules. L'apparition du cancer s'effectue selon un processus en plusieurs étapes au cours desquelles l'accumulation d'anomalies sur différents gènes au fil des divisions cellulaires confère un avantage sélectif au clone malin. Les cellules toutes issues d'une première cellule mutée (clone) forment alors une tumeur[19].

La division cellulaire est régie par une cascade de réactions enzymatiques qui permettent l'initiation et le passage dans les différentes phases du cycle cellulaire jusqu'à la mitose. La connaissance du mécanisme de ces réactions doit permettre de lutter efficacement contre la multiplication des cellules cancéreuses[19].

Les organismes pluricellulaires possèdent plusieurs mécanismes de régulation de la division cellulaire mettant en jeu différentes protéines. Il existe 5 types de protéines qui participent au contrôle de la croissance des cellules chez les mammifères : les facteurs de croissance, les récepteurs de facteurs de croissance, les transducteurs intracellulaires, les facteurs de transcription cellulaire et les protéines qui participent au contrôle du cycle cellulaire[20].

Les facteurs de croissance et leurs récepteurs sont surexprimés dans un grand nombre de cancers et ont un rôle très important dans la prolifération cellulaire. En effet, les facteurs de croissance régulent la croissance et les fonctions des cellules grâce à leur fixation sur des récepteurs cellulaires de grande affinité. Le signal mitogène peut être inhibé en utilisant des agents spécifiques qui pourront soit neutraliser le facteur de croissance (en utilisant des anticorps spécifiques ou des analogues de récepteurs solubles), soit inhiber l'interaction facteur de croissance-récepteur, soit inhiber l'activité kinase de ces récepteurs[19].

Les récepteurs de facteur de croissance, qui sont impliqués à la fois dans la prolifération cellulaire et dans l'angiogénèse, semblent donc être des cibles particulièrement intéressantes pour lutter contre le cancer. Parmi tous les types de récepteurs existants (couplés aux protéines G, liés à des enzymes, récepteurs canaux ioniques), les facteurs de croissances usent principalement des récepteurs de surface couplés à des enzymes, on remarquera notamment[21] :

- récepteurs à activité thyrosine kinase (pour : PDGF, IGF, FGF, VEGF)
- récepteurs à activité sérine-thréonine kinase (pour le TGF- β)

La progression du cycle cellulaire est régie par l'activation d'une famille de protéines kinases, les kinases cycline-dépendantes (CDKs). La transition entre les différentes phases du cycle cellulaire est régulée par cette famille de protéines kinases et leurs protéines associées

(cyclines) qui assurent l'activation de la kinase. Les cyclines sont appelées ainsi parce qu'elles subissent un cycle de synthèse et de dégradation à chaque cycle de division cellulaire. Les CDKs gouvernent l'initiation, la progression et l'accomplissement des événements du cycle cellulaire. Les différentes étapes du cycle cellulaire dépendent de l'activité de ces CDKs.

I. 5. Exemples d'inhibiteurs

Depuis quelques années, la recherche d'inhibiteurs de récepteurs de facteurs de croissance à activité tyrosine kinase a connu un développement exponentiel.

En 2001, Leclerc et *al* ont montré que les indirubines sont également des inhibiteurs puissants de la GSK-3d (**Figure 17**)[22].

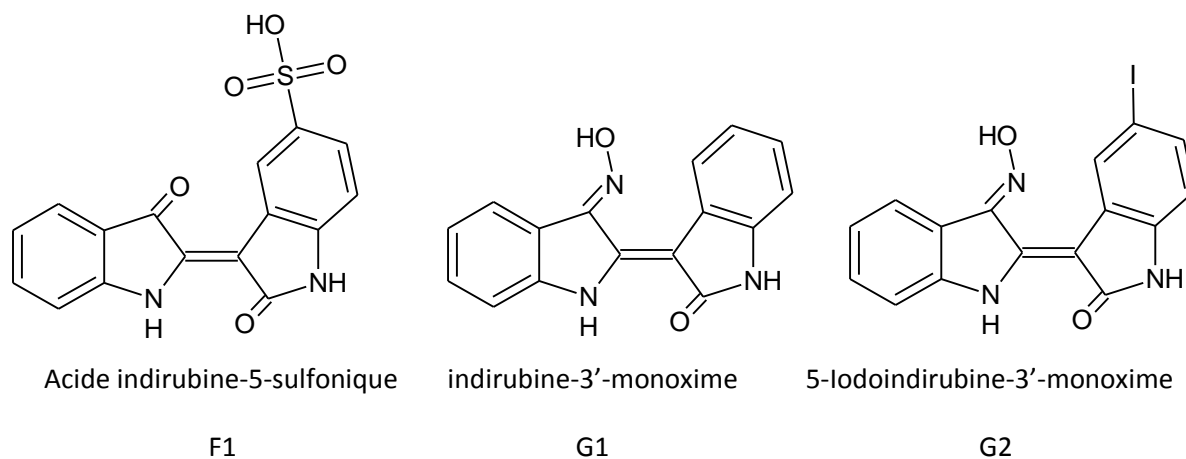


Figure 17 : Structure d'analogues de l'indirubine.

L'étude de l'activité inhibitrice de l'indirubine et de ses analogues montre que les composés **F1**, **G1** et **G2** sont plus actifs que l'indirubine[23]. La cocristallisation des analogues **F1** et **G1** de l'indirubine avec la CDK2 a montré que ces composés établissent des liaisons hydrogène dans la poche de fixation de l'ATP (**Figure 18**)[24].

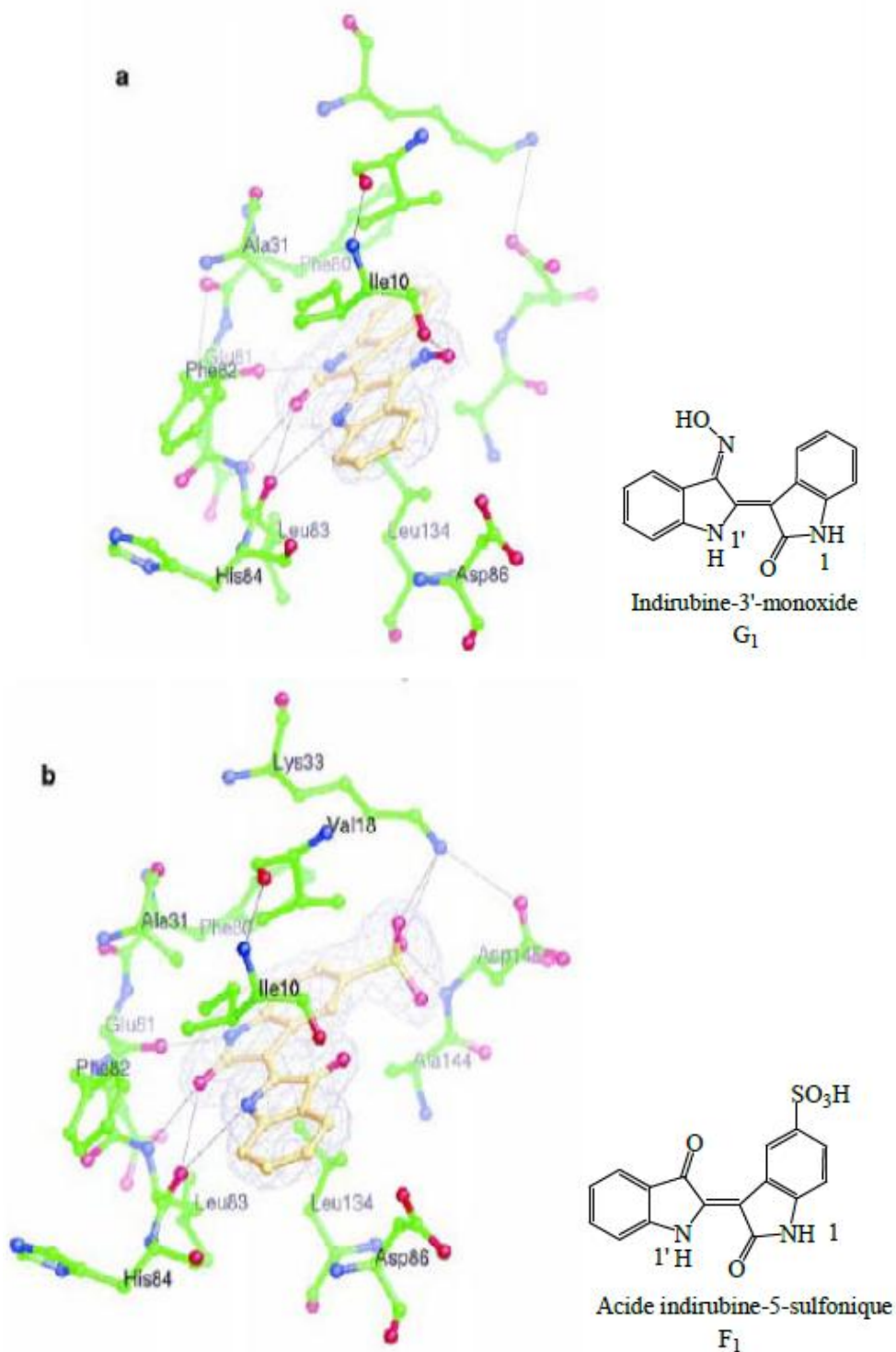


Figure 18 : Les composés F₁ et G₁ en complexe avec la CDK2.

Afin de découvrir de nouveaux analogues de l'indirubine plus puissants et plus sélectifs, Meijer et *al* sont parvenus à extraire et à identifier diverses bromo-indirubines à partir de mollusques marins *H. trunculus*. Parmi ces composés, il a été montré que la 6-bromoindirubine est un inhibiteur puissant de GSK-3[22]. Afin d'améliorer la solubilité et

l'activité inhibitrice de ces composés, des analogues 3'-oxime ont été préparés, et leurs activités inhibitrices ont été étudiées sur certaines kinases (**Figure 19**).

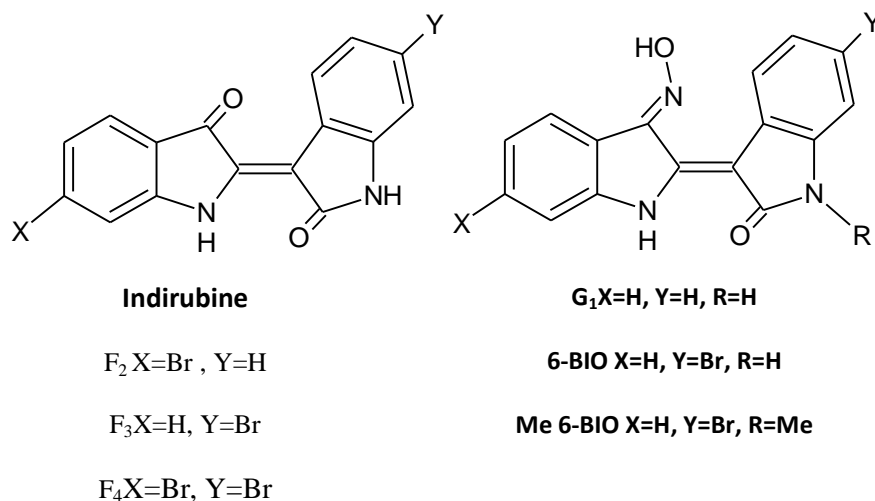


Figure 19 : Structure des indirubines bromées ou non en position 6.

Seul le composé **6-BIO** s'est révélé actif, tandis que son analogue méthylé sur l'azote N1 (**Me 6-BIO**) est totalement inactif. La cocrystallisation de l'indirubine-3'-oxime **G₁** avec la CDK5 et celle du composé **6-BIO** avec la GSK-3 ont confirmé l'interaction des indirubines avec la poche de fixation de l'ATP des kinases cibles grâce à l'établissement de diverses liaisons hydrogène (**Figure 20**)[25].

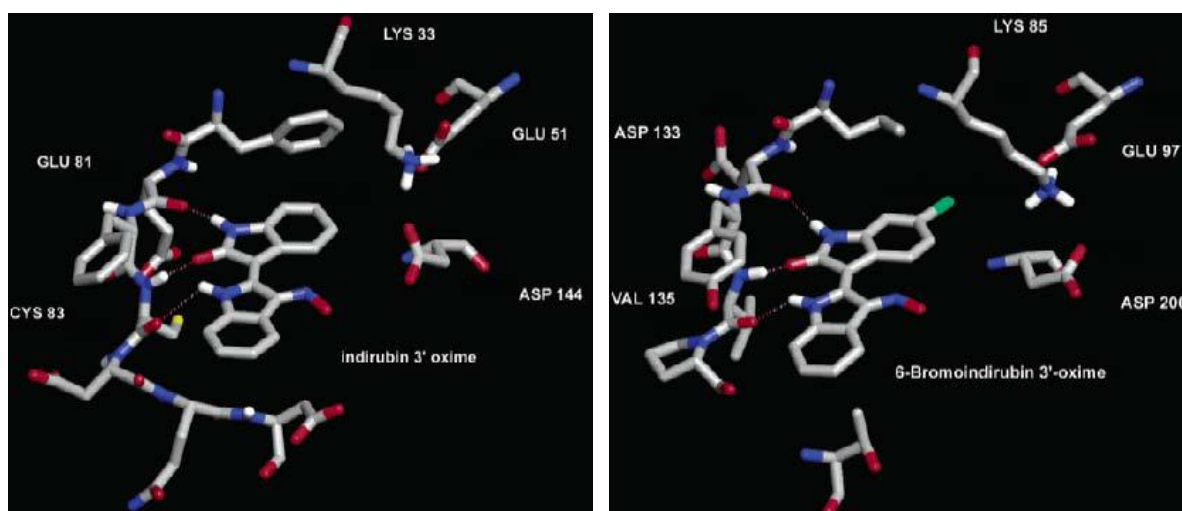


Figure 20 : Les complexes G₁/CDK5 et 6-BIO/GSK-3.

En 2004, Guengerich *et al* ont décrit une nouvelle série d'indigos et d'indirubines mono ou disubstitués en positions 5 et/ou 5' obtenus grâce à l'oxydation de précurseurs indoliques par un cytochrome P450 mutant exprimé dans *E. coli* (**Figure 21**)[26].

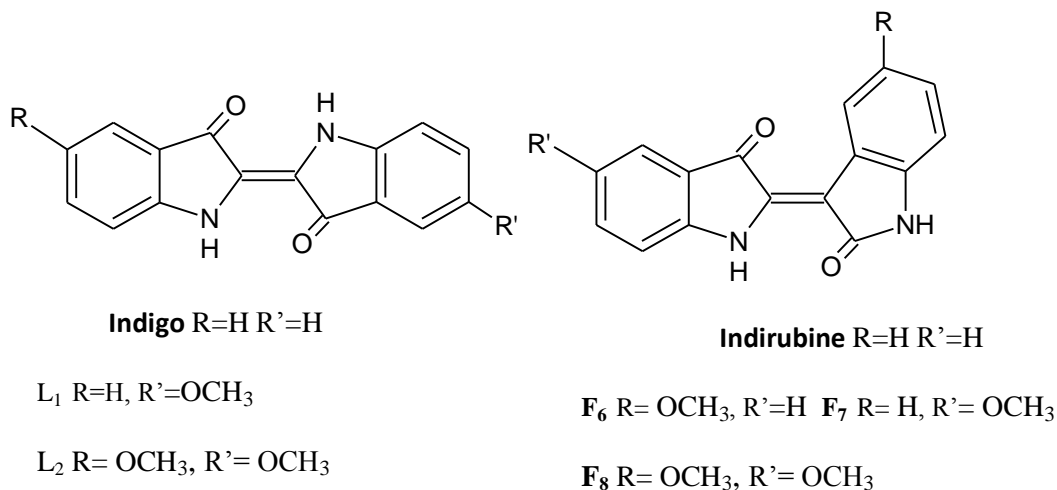


Figure 21 : Structure de l'indigo, de l'indirubine et de leurs analogues diversement substitués.

L'ensemble des composés obtenus a été testé sur les kinases CDK5/p25, CDK1/cycline B et GSK-3 α/β .

Ainsi, le composé disubstitué **L2** a montré une activité inhibitrice meilleure que l'indigo et que son analogue monosubstitué. Pour les analogues de l'indirubine, les composés **F6** et **F7** présentent le même profil d'inhibition que l'indirubine, alors que le composé disubstitué **F8** présente une activité inhibitrice supérieure à celle de l'indirubine sur les kinases testées.

Récemment, Libnow et *al* ont décrit une nouvelle famille d'indirubines-*N*'glycosylées protégées ou non au niveau de la partie osidique et substituées ou non par des groupements méthyles en position 4' et 6' (**Figure 22**)[27].

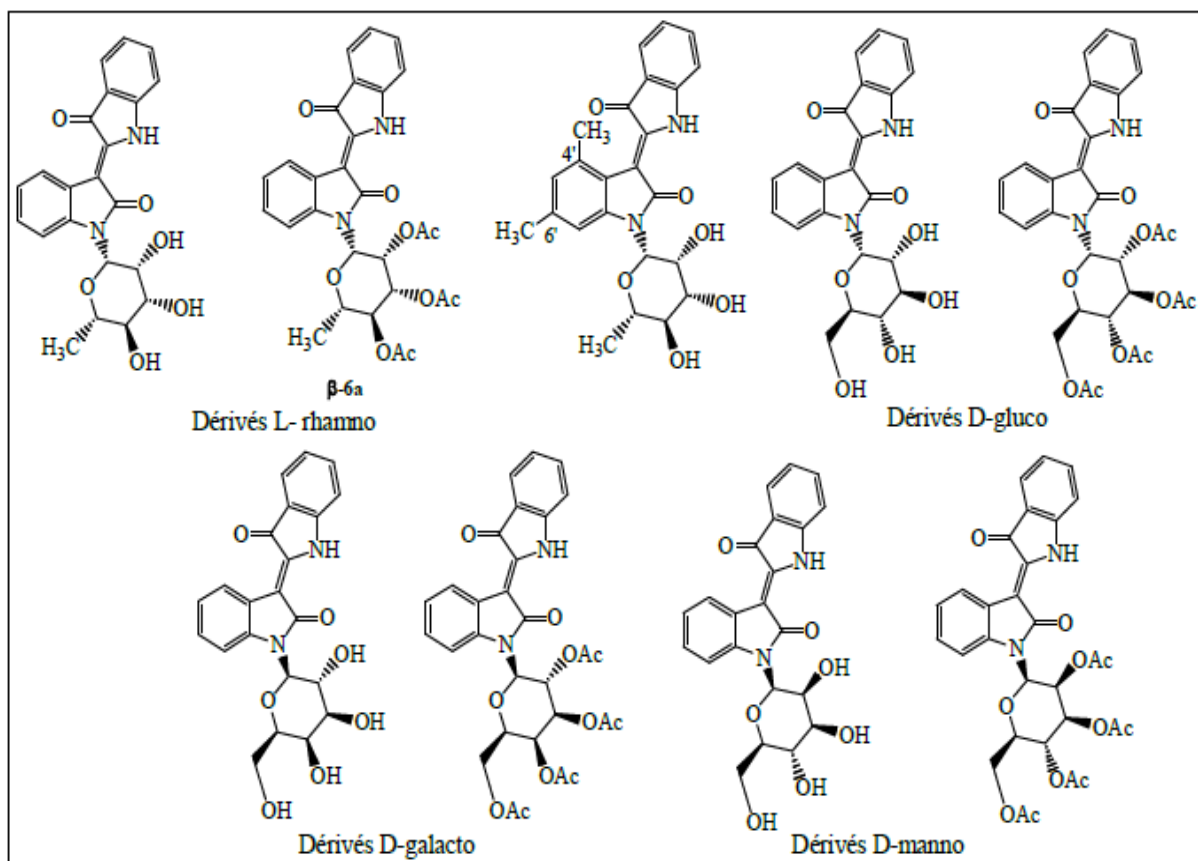


Figure 22 : Structure des indirubines-*N'*-glycosylées

Les activités antiprolifératives *in vitro* de ces composés ont été évaluées. Les meilleures activités inhibitrices ont été observées sur les cellules MCF-7 (lignées cellulaires cancéreuses du sein)

I. 6 - Conclusion

Nous avons vu que les récepteurs de facteur de croissance sont impliqués dans l'apparition et la progression de diverses formes de cancers. Les interactions entre le facteur de croissance et son récepteur spécifique permettent la transduction des signaux de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule aboutissant à des réponses cellulaires multiples, dont la prolifération cellulaire. Ces interactions jouent également un rôle important dans l'angiogénèse.

La plupart des inhibiteurs décrits dans la littérature sont des inhibiteurs compétitifs de l'ATP dans le domaine tyrosine kinase. De plus, de nombreux travaux portant sur le site ATP des récepteurs de facteurs de croissance ont permis d'obtenir d'importantes informations sur son environnement et sur les interactions mises en jeu avec un certain nombre d'inhibiteurs connus. Mais peu d'études théorique structurale et propriétés de ces inhibiteurs sont décrits dans la littérature. Dans ce travail nous avons réalisé une étude théorique structure et propriétés des dérivés d'indigo glycosilés, à l'aide de méthodes de chimie quantique pour servir à une base de données théoriques utilisées de façon complémentaire à ses études expérimentales.

RÉFÉRENCES

- [1]: Hess. M, Alkaloids, Nature's Curse or Blessing, 1^{ière} édition, Wiley-VCH, New York, **2002**, p.I-297.
- [2]: Robinson. T, The Biochemistry of Alkaloids, 3^{ième} édition, Springer-Verlag, New York,1968,p.77-114.
- [3]: Koskinen. A, Asymmetric Synthesis of Natural Products, 1^{ère} édition, Wiley, New York, **1993**, p.196-220.
- [4] : Professeur Guillaume Bélanger, CHIMIE ORGANIQUE HÉTÉROCYCLIQUE, COR 706, P35, 2013.
- [5] : Jacques Dupayrat, Structure et nomenclature des hétérocycles, Editions TECHNIP, 1970
- [6] : Christophe BUREAU et Mireille DEFRA, Des teintures égyptiennes aux micro-ondes – 100 manipulations de chimie - éditions Ellipses 1993.
- [7] : <http://jp2lelabo.unblog.fr/files/2011/10/diotbourgade1es2.pdf>
- [8]: Huwe, A.; Mazitech, R.; Giannis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2122-2138.
- [9]: Hoessel R, Leclerc S, Endicott J, *et al.* Indirubin, the active constituent of a Chinese antileukaemia medicine, inhibits cyclin-dependent kinases. *Nat Cell Biol* 1999; 1: 60-7.
- [10]: Damiens E, Baratte B, Marie D, *et al.* Anti-mitotic properties of indirubin-3'-monoxime, a CDK/GSK-3 inhibitor: induction of endoreplication following prophase arrest. *Oncogene* 2001; 20: 3786-97.

- [11]: Gribble, G.; Berthel, S. *Studies in Natural Products Chemistry*; Elsevier Science: New York, 1993; Vol. 12, pp 365–409.
- [12]: Isolation of staurosporin: (a) Omura, S.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Nakagawa, A.; Awaya, J.; Tsuchiya, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R. *J. Antibiot.* 1977, 30, 275; synthesis: (b) Link, J. T.; Raghavan, S.; Gallant, M.; Danishefsky, S. J.; Chou, T. C.; Ballas, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 2825.
- [13]: Yamashita, Y.; Fujii, N.; Murkata, C.; Ashizawa, T.; Okabe, M.; Nakano, H. *Biochemistry* 1992, 31, 12069.
- [14]: Maskey, R. P.; Gru'n-Wollny, I.; Fiebig, H. H.; Laatsch, H. *Angew. Chem.* 2002, 114, 623; *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 597.
- [15]: Hein, M.; Michalik, D.; Langer, P. *Synthesis* 2005, 20, 3531.
- [16]: M. Hein Nguyen, Thi Bich Phuong, Dirk Michalik, Helmar Görls, Michael Lalke and Peter Langer, *Tetrahedron Letters*, 47 (2006) 5741–5745.
- [17]: Kalb, L. *Chem. Ber.* 1909, 42, 3642.
- [18]: CCDC-293346 contains all crystallographic details of this publication and is available free of charge at www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html or can be ordered from the following address: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB21EZ; Fax:+44 1223 336 033; or deposit@ccdc.cam.ac.uk.
- [19] : **Mathieu, S.** Synthèse de composés possédant un motif de type oxindole, inhibiteurs potentiels du récepteur de facteur de croissance de fibroblastes (FGFR1). 2005.
- [20]: Kurup, A.; Garg, R.; Hansch, C. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2573-2600.
- [21] : De Vernejoul. Ronéo n°8 | UE1 Bio Cell- 6. Page 3. 2013.
- [22] : Meijer, L.; Skaltsounis, A.-L.; Magiatis, P.; Polychronopoulos, P.; Knockaert, M.;

- Leost, M.; Ryan, X.P.; Vonica, C.A.; Brivanlou, A.; Dajani, R.; Crovace, C.; Tarricone, C.; Musacchio, A.; Roe, S.M.; Pearl, L.; Greengrad, P. *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 1255-1266.
- [23]: Huwe, A.; Mazitech, R.; Giannis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2122-2138.
- [24]: Hoessel, R.; Leclerc, S.; Endicott, J.A.; Nobel, M.E.M.; Lawrie, A.; Tunnah, P.; Leost, M.; Damiens, E.; Marie, D.; Marko, D.; Niederberger, E.; Tang, W.; Einsenbrand, G.; Meijer, L. *Nature Cell Bio.* **1999**, *1*, 60-67.
- [25] : Polychronopoulos, P.; Magiatis, P.; Skatsoumis, A.-L.; Myrianthopoulos, V.; Mikros, E.; Tarricone, A.; Musacchio, A.; Roe, S.M.; Pearl, L.; Leost, M.; Greengard, P.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 935-946.
- [26]: Guengerich, F.P.; Sorrells, J.L.; Schmitt, S.; Krauser, J.A.; Aryal, P.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3236-3241.
- [27]: Libnow, S.; Methling, K.; Hein, M.; Michalik, D.; Harms, M.; Wende, K.; Flemming, A.; Köckerling, M.; Reinke, H.; Bednarski, P.J.; Lalk, M.; Langer, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5570-5583.

CHAPITRE II
METHODOLOGIE

Chapitre II Méthodologie

II. 1/ Introduction :

Si la chimie est la science qui traite de la construction, la transformation et des propriétés des molécules, la chimie théorique[1] combine les méthodes mathématiques avec les lois fondamentales de la physique pour étudier les processus d'intérêt chimique. La chimie théorique fait intervenir plusieurs méthodes qui peuvent notamment être classées en méthodes quantiques et en méthodes empiriques tel que la mécanique moléculaire. Les premières tiennent compte de la structure électronique des systèmes étudiés et reposent sur l'équation de Schrödinger. Les deuxièmes ne dépendent pas de cette dernière équation et sont souvent paramétrisées par rapport à des données expérimentales.

Dans ce chapitre, nous avons choisi de décrire dans le détail les méthodes de la chimie quantique parce qu'elles sont les méthodes qui ont été utilisées dans les études qui vont être présentées. Deux voies ont été développées dans ces méthodes, la première fait appel aux méthodes *ab initio* (ou HF pour Hartree-Fock et post-Hartree-Fock *post-HF*), tandis que la seconde repose sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT pour "density functional theory" ou KS pour Kohn-Sham). Les techniques *ab initio* sont basées sur une inconnue de type fonction d'onde et la DFT utilise la densité électronique du système étudié. Le principe variationnel de la mécanique quantique *ab initio* retrouve son analogue dans le cadre de la DFT sous la forme du second théorème de Hohenberg- Kohn. La corrélation électronique est due à la répulsion instantanée des électrons entre eux; cependant, en général, sa description mathématique n'est pas la même pour les méthodes *ab initio* et DFT. Dans les méthodes *ab initio* l'énergie de corrélation est définie comme l'écart entre l'énergie exacte et l'énergie obtenue à la limite des calculs Hartree-Fock; il faut passer à des méthodes post-HF pour

inclure la corrélation par un multi-déterminant ou par une perturbation. Dans les méthodes DFT, le terme d'échange corrélation peut être séparé arbitrairement en un terme d'échange et un de corrélation.

II. 2/ Base de la chimie quantique Méthodes ab-initio

II. 2.1 Equation de Schrödinger[2]

En 1926, le physicien autrichien Schrödinger proposait une équation pour trouver la fonction d'onde d'un système. L'évolution au cours du temps t du système de N particules avec leurs positions symbolisées par $\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N$, décrit par sa fonction d'onde $\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, t)$, est déterminée par l'équation suivante:

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, t) = -i\hbar \frac{\partial \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, t)}{\partial t} \quad (2.1)$$

qui est appelée équation de Schrödinger dépendante du temps, avec H l'hamiltonien du système. Il s'agit là d'une équation différentielle de second ordre très difficile à résoudre dans le cas général. Elle permet de connaître l'évolution dans le temps d'un système donné.

Pour un atome, ou une molécule, isolé (pas de champs externes variables en fonction du temps, forces gravitationnelles faibles et négligeables, interaction entre les électrons et les spins nucléaires non prise en considération), les forces qui sont à l'origine d'un potentiel ne dépendent que des coordonnées des particules et sont indépendantes du temps. Dans ce cas les solutions $\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, t)$ peuvent s'écrire:

$$\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, t) = \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) e^{-iEt/\hbar} \quad (2.2)$$

où E est l'énergie associée à la fonction d'onde $\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N)$, obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (2.3)$$

où H est l'hamiltonien non relativiste. L'hamiltonien total H d'une molécule comportant M noyaux et N électrons, est défini(en unités atomiques) par la somme de cinq termes (termes cinétiques des électrons et des noyaux, termes potentiels des répulsions interélectroniques et internucléaires et terme potentiel d'attraction électrons-noyaux). Les indices qui apparaissent sous les symboles de sommation s'appliquent aux électrons (k et l) et aux noyaux (v et μ).

$$H = \underbrace{\frac{\hbar^2}{2m} \sum_k^n \nabla_k^2}_1 - \underbrace{\sum_k^n \sum_v^N \frac{Z_v e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{kv}}}_2 + \underbrace{\frac{1}{2} \sum_k^n \sum_{l=k}^n \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{kl}}}_3 - \underbrace{\frac{\hbar^2}{2} \sum_v^N \frac{1}{M_v} \nabla_v^2}_4 + \underbrace{\frac{1}{2} \sum_v^N \sum_{\mu}^N \frac{Z_v Z_{\mu} e^2}{4\pi\epsilon_0 R_{\mu v}}}_5 \quad (2.4)$$

$$= T_e + V_{eN} + V_{ee} + T_N + V_{NN} \quad (2.5)$$

Où ∇_k^2 est le Laplacien du k ième électron:

$$\nabla_k^2 = \frac{\partial^2}{\partial X_k^2} + \frac{\partial^2}{\partial Y_k^2} + \frac{\partial^2}{\partial Z_k^2} \quad (2.6)$$

le même formalisme est appliqué à ∇_v^2

$\hbar = \frac{h}{2\pi} = 1,05 \cdot 10^{-32} \text{ J.S}$ où h est la constante de Planck;

ϵ_0 est la constante de permittivité du vide, avec $4\pi\epsilon_0 = 1,11265 \cdot 10^{-10} \text{ J}^{-1} \text{ C}^2 \text{ m}^{-1}$; m est la masse de l'électron, e est la charge de l'électron; M_v est la masse du noyau v ;

r_{kv} est la distance séparant le k ième électron du v ième noyau;

r_{kl} est la distance séparant le k ième électron du l ième;

$R_{\mu v}$ est la distance séparant les noyaux μ et v dont les charges sont respectivement Z_{μ} et Z_v .

Les cinq termes ci-avant peuvent être interprétés comme suit:

1. énergie cinétique des électrons,
 2. énergie potentielle des électrons dans le champ des noyaux,
 3. énergie de répulsion électrostatique entre électrons,
 4. énergie cinétique des noyaux,
- et finalement
5. énergie de répulsion électrostatique entre les noyaux.

Par la suite les unités atomiques seront utilisées; l'unité de longueur est le Bohr $a_0=0.5292 \text{ \AA}$, l'unité des charges est relative à l'électron, e , l'unité de masse est la masse de l'électron m_e ; on obtient alors $m_e=1$, $e=1$, $\hbar=1$ et $4\pi\epsilon_0=1$.

La résolution de l'équation de Schrödinger conduit à l'énergie totale E du système et à la fonction d'onde -fonction des coordonnées des électrons et des noyaux, à partir de laquelle peut être calculée toute grandeur physique. Devant l'impossibilité à trouver une solution exacte de l'équation dans le cas des systèmes polyélectroniques à n corps, il est nécessaire d'utiliser des approches simplificatrices.

II. 2.2/ Approximation Born Oppenheimer

En 1927, Born et Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation de Schrödinger en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde ψ . Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci étant dû au fait que la masse des électrons est beaucoup plus faible (environ 1836 fois moindre de celle du proton). Par conséquent, les électrons réagissent quasi instantanément à une modification de la position des noyaux[3].

En d'autres termes, pour une conformation R donnée des noyaux, seule la contribution électronique $\epsilon(R)$ à l'énergie totale E est nécessaire pour connaître les propriétés du système. Cela revient donc à résoudre deux équations du type Schrödinger, l'une pour la partie nucléaire et l'autre pour la partie électronique. La fonction d'onde du système, solution de l'équation de Schrödinger dans l'approximation de Born et Oppenheimer, peut donc s'écrire sous la forme d'un produit de deux fonctions.

$$\Psi(\vec{r}, \vec{R}) = \Psi_R(\vec{r})\phi(\vec{R}) \quad (2.7)$$

Où $\Psi(\vec{r}, \vec{R})$ est la fonction d'onde totale à n électrons et N noyaux; $\Psi_R(\vec{r})$ est la fonction d'onde électronique correspondant à un jeu de positions R de noyaux figés, mais pas forcément à l'équilibre; $\phi(\vec{R})$ est la fonction d'onde nucléaire, décrivant le mouvement des

noyaux; r et R symbolisant les coordonnées des électrons et des noyaux, respectivement (excluant les effets Jahn-Teller).

La fonction d'onde électronique $\Psi_R(\vec{r})$ ne dépend pas du mouvement des noyaux, mais seulement de leurs positions.

$$\begin{aligned}
H\Psi_R(\vec{r})\phi(\vec{R}) = & \\
& -\frac{1}{2}\frac{\partial\Psi_R(\vec{r})}{\partial\vec{r}^2}\phi(\vec{R}) + V_{Ne}\Psi_R(\vec{r})\phi(\vec{R}) + V_{ee}\Psi_R(\vec{r})\phi(\vec{R}) - \sum_v^N\frac{1}{2M_v}\frac{\partial^2\phi(\vec{R})}{\partial\vec{R}^2}\Psi_R(\vec{r}) - \\
& \sum_v^N\frac{1}{2M_v}\left(2\frac{\partial\Psi_R(\vec{r})}{\partial\vec{R}}\frac{\partial\phi(\vec{R})}{\partial\vec{R}} + \frac{\partial\Psi_R(\vec{r})}{\partial\vec{R}^2}\phi(\vec{R})\right) + V_{NN}\Psi_R(\vec{r})\phi(\vec{R})
\end{aligned} \quad (2.8)$$

Dans cette approche, l'énergie cinétique des noyaux peut être négligée, tandis que la répulsion entre les noyaux peut être considérée comme constante. Ainsi, si l'on remplace $\Psi(\vec{r}, \vec{R})$ par $\Psi_R(\vec{r})\phi(\vec{R})$ dans l'équation de Schrödinger, on obtient:

$$H\Psi_R(\vec{r})\phi(\vec{R}) = (T_e + V_{Ne} + V_{ee})\Psi_R(\vec{r}) + (T_N + V_{NN})\phi(\vec{R}) \quad (2.9)$$

et moyennant certaines approximations:

$$H^e\Psi_R(\vec{r}) = E_R^e\Psi_R(\vec{r}) \quad (2.10)$$

Avec

$$H^e = -\frac{1}{2}\sum_k^n\nabla_k^2 - \sum_k^n\sum_v^N\frac{Z_v}{r_{kv}} + \frac{1}{2}\sum_k^n\sum_{l=k}^n\frac{1}{r_{kl}} \quad (2.11)$$

Cette équation ne contient plus que des termes cinétiques relatifs aux électrons, des termes d'interactions électron-noyau et électron-électron. Cet hamiltonien ne prend donc pas en considération les interactions entre les électrons et des champs extérieurs au système (par exemple la résonance paramagnétique électronique RPE) ou entre les électrons et les spins nucléaires (visibles par exemple en résonance magnétique nucléaire RMN).

La résolution de l'équation de Schrödinger pour cet hamiltonien électronique mène aux fonctions d'ondes électroniques. Une fonction d'onde électronique donnée dépend paramétriquement des coordonnées nucléaires, dans le sens où pour un différent choix de ces paramètres, on obtient différentes fonctions d'ondes électroniques.

II. 2.3/ Méthode de Hartree-Fock

L'approximation orbitale, introduite par Hartree en 1928[4], consiste à découpler les $2n$ électrons en développant la fonction $\Psi(1,2,\dots,2n)$ en un produit de $2n$ fonctions monoélectroniques, de sorte que :

$$\Psi(1,2, \dots ,2n) = \prod_{i=1}^{2n} \Phi_i(i) \quad (2.12)$$

La fonction d'onde représentée par l'équation ci-dessus n'est cependant pas encore complète, car elle ne prend pas en compte l'indiscernabilité des électrons, ni le principe d'exclusion de Pauli[5]. Celui-ci a montré que pour les fermions (particules à spin $1/2$), une fonction d'onde polyélectronique doit être antisymétrique par rapport à la permutation des coordonnées d'espace et de spin. Hartree et Fock ont généralisé ce concept en montrant que le principe d'exclusion de Pauli est respecté si l'on écrit la fonction d'onde sous la forme d'un déterminant construit à partir de n spin-orbitales[6]; on obtient alors ce qui est connu sous le nom de " déterminant de Slater " :

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{(2n)!}} \begin{vmatrix} \Psi_1(1) & \Psi_1(2) & \dots & \Psi_1(n) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \Psi_n(1) & \dots & \dots & \Psi_n(n) \end{vmatrix} \quad (2.13)$$

De la méthode variationnelle[7], le choix des meilleures spin-orbitales correspond au minimum de l'énergie électronique (E^e). Cette fonction d'onde électronique optimale, atteinte pour l'énergie la plus basse, sera toujours au-dessus de l'énergie exacte. La procédure de minimisation de l'énergie est une procédure auto-cohérente avec des contraintes d'orthonormalité pour les orbitales. La méthode Hartree-Fock est l'application du principe variationnel pour minimiser l'énergie calculée, en utilisant une fonction d'onde par exemple de type Slater (ϕ). Les équations de Hartree-Fock (HF) peuvent être vues comme les équations de Schrödinger pour un électron se déplaçant dans un potentiel créé par les noyaux et les autres électrons. Les valeurs propres de cette équation sont les énergies mono-électroniques associées aux fonctions d'ondes qui sont, dans ce cas, les orbitales.

$$H^{HF} \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad (2.14)$$

Une solution exacte des équations HF, avec l'obtention des orbitales atomiques, est possible pour les atomes comprenant un noyau et un électron. Des développements supplémentaires sont nécessaires pour résoudre l'équation de Schrödinger pour des systèmes poly-électroniques. La méthode de Roothaan est basée sur la méthode LCAO ("linear combination of atomic orbitals") qui décrit les orbitales moléculaires en terme de combinaison linéaire d'orbitales atomiques. Les orbitales atomiques utilisées pour représenter les orbitales moléculaires constituent ce qui est appelé les "bases " du système; plus ces bases sont étendues plus les orbitales moléculaires seront proches de celles obtenues en résolvant directement les équations HF, avec la limite HF pour des bases de dimensions infinies.

2.4. Méthode post-Hartree-Fock

La différence entre l'énergie limite Hartree-Fock et l'énergie exacte (dans le cas d'un système non relativiste) est l'énergie de corrélation. Elle est due au fait que les équations de Hartree-Fock utilisent l'approximation orbitale associée à un déterminant de Slater: les électrons sont décrits par des fonctions d'ondes moléculaires indépendantes. Les équations de Hartree-Fock correspondent donc à l'approximation suivante: chaque électron a une trajectoire indépendante dans un champ moyen d'interactions due aux autres électrons (approximation du champ moyen).

La corrélation électronique correspond au fait qu'en réalité, la position de chaque électron est influencée par la position des autres électrons (à l'instant t). Les méthodes les plus importantes[8], dans l'utilisation courante, pour introduire la corrélation électronique sont d'une part les méthodes appelées *post-HF* avec l'interaction de configuration (CI), les méthodes de "coupled cluster" (CC) et les "many-body perturbation theory" (MP2, MP4, ...) et, d'autre part, les méthodes qui dérivent de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

La fonction d'onde de la méthode CI est une combinaison linéaire de déterminants de Slater représentant l'état fondamental et des configurations excitées. Ces dernières correspondent à l'excitation d'un, de deux ou plus électrons d'une orbitale occupée à une virtuelle. Les coefficients de cette combinaison linéaire sont déterminés selon le principe variationnel; l'énergie qui en découle est donc une limite supérieure à l'énergie exacte. L'IC totale ("Full CI") est la limite que l'on peut atteindre dans une base donnée, c'est à dire qu'elle comprend toutes les excitations possibles des n électrons. Cependant l'IC totale accroît

énormément les calculs avec le nombre d'électrons et la dimension des bases utilisées. Pour ces raisons de tels calculs servent habituellement de référence pour des systèmes comprenant un petit nombre d'électrons ($n \leq 20$). La méthode CI limitée à un nombre d'excitation inférieure à la totalité des possibilités ("truncated CI) n'est pas "size consistent" (c'est à dire, par exemple, que l'énergie d'un dimère placé à distance infinie n'est pas égale à deux fois l'énergie du monomère). Cette propriété importante est garantie par des méthodes non variationnelles comme "many-body perturbation theory" ou "coupled cluster methods".

Dans le formalisme de Moller-Plesset, l'hamiltonien est représenté comme la somme de l'hamiltonien HF de l'état fondamental et d'une différence, entre l'hamiltonien exact et HF, traitée comme une perturbation. Dans la théorie de perturbation, la fonction d'onde et l'énergie, pour un état donné, donnent l'état appelé "zéro" ou fondamental auquel est ajouté des corrections successives résultant des différents ordres de perturbation pour le traitement du système. L'approximation MP2 comprend des substitutions simples et doubles, la théorie des perturbations d'ordre 4 (MP4) ajoute des substitutions triples et quadruples.

II. 3/ La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) venant compléter les méthodes HF et Post HF[9]. Dans cette approche l'énergie de l'état fondamental d'un système est une fonctionnelle d'une densité électronique ρ dépendant uniquement des trois coordonnées spatiales (x, y, z). Cette quantité s'annule à l'infini ; intégrée sur tout l'espace, elle est égale au nombre total d'électrons N :

$$\begin{aligned} \rho(r \rightarrow \infty) &= 0 \\ \int \rho(r) dr &= N \end{aligned} \quad (2.15)$$

La densité électronique est riche d'informations : « La connaissance de la densité électronique est tout ce dont nous avons besoin pour une détermination complète des propriétés moléculaires » (E. Bright Wilson, 1965). Les premières approximations de la DFT sont similaires à celles appliquées aux méthodes HF. L'équation de Schrödinger est non-dépendante du temps et non-relativiste. A partir de l'approximation de Born-Oppenheimer le formalisme et les approximations divergent.

II. 3.1/ Théorèmes de Hohenberg et Kohn

Le premier théorème de Hohenberg et Kohn[10] consiste à justifier théoriquement la relation entre le potentiel et la densité électronique. A une densité électronique donnée correspond un potentiel extérieur unique $V_{ext}(r)$. En fait, le potentiel est à une constante près, une fonctionnelle de la densité électronique. Ainsi pour un système à N électrons (positions R_α , charges nucléaires Z_α), l'hamiltonien pourra être construit à partir de la densité électronique $\rho(r)$, permettant ainsi de connaître la fonction d'onde Ψ_{fund} et l'énergie fondamentales E_{fund} propres du système. L'énergie totale du système $E[\rho(r)]$ sera donc une fonctionnelle de la densité électronique.

$$E = F[\rho(r)] \quad (2.16)$$

Le second théorème se base sur le principe variationnel: Hohenberg et Kohn ont montré que toute énergie $E(\Psi)$, satisfaisant les limites nécessaires $\rho(r) \geq 0$ et $\int \rho(r)dr = N$ et qui est associée à un potentiel extérieur V_{ext} , est toujours supérieure ou égale à celle de l'état fondamental $E[\rho_0]$. Dans ce cas, l'énergie de l'état fondamental s'écrira sous la forme :

$$E[\rho(r)] = T'[\rho(r)] + E'_{XC}[\rho(r)] + \int V_{ne}(r)\rho(r)dr + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_i)\rho(r_j)}{r_{ij}} dr_i dr_j \quad (2.17)$$

Les termes $\int V_{ne}(r)\rho(r)dr$ représentent l'interaction électrostatique électron-noyau alors que le terme $\frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_i)\rho(r_j)}{r_{ij}} dr_i dr_j$ correspond à la répulsion électrostatique électron-électron. $T'[\rho(r)]$ représente l'énergie cinétique d'un gaz d'électrons en interaction répartie en:

- ✚ Echange dû à l'anti-symétrisation de la fonction d'onde,
- ✚ Corrélation « statistique » qui se définit comme étant l'échange des électrons de niveaux d'énergie quasi dégénérés,
- ✚ Corrélation « dynamique » qui consiste à minimiser l'énergie des électrons,
- ✚ Auto-interaction dépendant du terme de répulsion électron-électron.

II. 3.2/ Théorèmes de Khon-Sham

L'idée de Kohn et de Sham est d'utiliser un système fictif de N électrons non interagissants, de même densité électronique que le système en interaction, et de remplacer

ainsi le terme $T'[\rho(r)]$ par le terme $T[\rho(r)]$ représentant l'énergie cinétique du gaz d'électron sans interaction. Cette correspondance entre un système d'électrons en interaction et un système sans interaction a en fait plusieurs conséquences, parmi lesquelles le passage d'une description, basée sur la fonction d'onde à N électrons, à une autre avec N fonctions d'ondes mono-électroniques.

Pour décrire l'état fondamental électronique, Kohn et Sham proposent de remplacer la fonctionnelle d'énergie de Hohenberg et Kohn par un système d'équations auto-cohérentes à un électron[11]. La résolution des ces dernières, appelées équations de Kohn-Sham, permet par conséquent de minimiser l'énergie $E[\rho(r)]$. Elles sont couplées par la densité électronique $\rho(r) = \sum_i \psi_i(r)\psi_i^*(r)$ incluse dans la solution obtenue d'une façon itérative. Afin d'augmenter les orbitales en terme de base de fonction d'ondes, différentes bases peuvent être utilisées. Une fois ces dernières choisies, les orbitales sont utilisées pour déterminer la meilleure densité au travers du cycle auto-cohérent.

3.3 Trou d'échange et de corrélation

La densité de spin $\rho(r_1, r_2)$ représente la probabilité de trouver deux électrons avec des spins σ_1 et σ_2 quelconques dans deux éléments de volume dr_1 et dr_2 ,

$$\rho_2(r_1, r_2) = N(N - 1) \int \dots \int |\Psi(r_1, r_2, \dots, r_N)|^2 dr_1 dr_2 \dots dr_N \quad (2.18)$$

Pour des fermions chargés tels que les électrons, la probabilité de trouver l'électron 1 en r_1 est largement dépendante de la position de l'électron 2 : nous dirons que leurs mouvements sont corrélés. Mais la nature des fermions fait que les électrons se repoussent à cause de la répulsion Coulombienne. Le principe de Pauli ainsi que la corrélation inter-électronique interdisent la présence des électrons de spin ($\sigma = \pm 1/2$) dans la même région de l'espace au moyen du trou d'échange-corrélation (XC). Le terme « trou » représente la diminution de la densité électronique en r_2 liée aux interactions électron-électron non classiques. La probabilité d'occupation spatiale s'écrit alors :

$$\rho(r_2^{\sigma_2}, r_1^{\sigma_1}) = \rho(r_{2/1}) \quad (2.19)$$

Et se développe en :

$$\rho(r_{2/1}) = \rho(r_1)[\rho(r_2) + \rho_{xc}^{trou}] = \rho(r_1)\rho(r_2) + \rho(r_1)\rho_{xc}^{trou} \quad (2.20)$$

Le premier terme correspond à l'interaction coulombienne, alors que le deuxième terme représente l'interaction d'une densité électronique avec celle d'un trou d'échange-corrélation. La matrice densité est ainsi définie et normalisée pour les paires d'électrons r_1 et r_2 de spins respectifs σ_1 et σ_2 :

$$\sum_{\sigma_1, \sigma_2} \iint d^3r_1 d^3r_2 \rho(r^{\sigma_1}, r^{\sigma_2}) = N(N - 1) \quad (2.21)$$

Cependant la densité d'échange-corrélation peut s'exprimer sous la forme $\rho_{xc}^{trou}(r_1, r_2)$

$$V_{ee} = \frac{1}{2} \iint d^3r_1 d^3r_2 \frac{\rho(r_1, r_2)}{|r_1 - r_2|} = \frac{1}{2} \iint d^3r_1 d^3r_2 \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} + \frac{1}{2} \iint d^3r_1 d^3r_2 \frac{\rho(r_1)\rho_{xc}^{trou}(r_1, r_2)}{|r_1 - r_2|} \quad (2.22)$$

$$V_{ee} = U + E_{xc} \quad (2.23)$$

U est le terme d'énergie électrostatique et E_{xc} celui d'échange corrélation défini comme étant l'interaction d'une densité électronique avec celle probabiliste d'un trou d'échange-corrélation.

II. 3.4/ Expression du terme d'échange et de corrélation E_{xc}

a) 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 [12]. Dans cette approximation LDA (*Local Density Approximation*), la densité électronique est supposée localement uniforme et la fonctionnelle d'échange-corrélation est de la forme :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}(\rho(\vec{r})) dv \quad (2.24)$$

Où ϵ_{xc} représente la densité d'énergie d'échange-corrélation par quasi-particule. Elle se répartit en deux termes ϵ_x et ϵ_c qui désignent respectivement l'échange et la corrélation. Cette répartition permet d'utiliser l'énergie d'échange proposée par Dirac pour le gaz homogène d'électrons :

$$\epsilon_{xc}[\rho] = \frac{3}{4\pi} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \rho^{4/3} \quad (2.25)$$

Par le concept de LDA il est possible d'estimer l'énergie d'échange-corrélation d'un système inhomogène en utilisant les résultats d'un gaz homogène d'électrons de densité égale à la densité locale d'un système inhomogène. L'énergie de corrélation d'un gaz uniforme d'électrons n'est pas déterminée exactement. Cependant, certaines expressions approchées permettent de décrire les densités électroniques faibles ou élevées. Cette approximation considérée localement permet de décrire correctement les systèmes ayant une densité électronique variant faiblement dans l'espace. Par contre, la LDA, présente des inconvénients: certaines grandeurs sont surestimées, telles que les énergies de cohésion, d'autres sont sous estimées, telles que les longueurs de liaisons[13].

L'introduction de la notion de spin dans l'approximation de la LDA conduit à la LSDA (« Local Spin Density Approximation »). La densité électronique se divisant en deux populations $\rho(\uparrow)$ et $\rho(\downarrow)$, l'énergie sera alors :

$$E_{xc}^{LSDA}[\rho_{\uparrow}, \rho_{\downarrow}] = \int \epsilon_{xc}^{LSDA}(\rho_{\uparrow}(r), \rho_{\downarrow}(r)) \rho(r) d^3r \quad (2.26)$$

$\epsilon_{xc}^{LSDA}(\rho_{\uparrow}, \rho_{\downarrow})$ étant l'énergie d'échange-corrélation par particule du gaz d'électrons uniforme de densité $\rho(r)$. Elle se répartit en terme d'échange et en terme de corrélation :

$$\epsilon_{xc}^{LSDA}(\rho_{\uparrow}, \rho_{\downarrow}) = \epsilon_x(\rho_{\uparrow}, \rho_{\downarrow}) + \epsilon_c(\rho_{\uparrow}, \rho_{\downarrow}) \quad (2.27)$$

L'avantage de cette approximation est qu'elle permet de décrire des systèmes placés dans un champ magnétique externe et d'accéder à la susceptibilité. La LSDA convient aussi bien aux systèmes dont la variation de la densité électronique est lente qu'aux systèmes dont la densité électronique varie rapidement, ce qui la rend d'un usage plus fréquent que la LDA[14].

Cependant, elle aussi surévalue les énergies de liaisons et donne des « gaps » trop faibles pour les semi-conducteurs et les composés isolants.

b) L'approximation des gradients généralisés (GGA)

Pour corriger les erreurs des méthodes LDA et LSDA (Dans l'utilisation de la densité électronique homogène pour des atomes ou des molécules, le terme énergétique d'échange est sous-estimé, tandis que le terme de corrélation est quand à lui surestimé), les auteurs ont introduit un terme de gradient dans l'expression de l'énergie, en traitant la LDA comme le premier terme d'une série de Taylor :

$$E_{xc}^{GEA}[\rho] = \int \varepsilon_{xc}^{GEA}(\rho(r))\rho(r)dr + \int C_{xc}(\rho(r))\frac{|\nabla\rho(r)|}{\rho^{3/4}(r)}dr + \dots \quad (2.28)$$

Cette forme de fonctionnelle constitue l'approximation du gradient GEA (« *Gradient Expansion Approximation* »). Cette approximation donnant des résultats moins bons que la LDA, la fonctionnelle $E_{xc}^{GEA}[\rho]$ a été modifiée afin de respecter les principales conditions aux limites. L'approximation résultante est appelée GGA pour « *Generalized Gradient Approximation* » :

$$E_{xc}^{GGA}[\rho, \nabla\rho] = \int \varepsilon_{xc}^{GGA}(\rho(r), \nabla\rho(r))dr \quad (2.29)$$

Les contributions pour l'échange et la corrélation sont développées séparément :

$$E_{xc}^{GGA}(\rho, \nabla\rho) = E_x^{GGA}(\rho, \nabla\rho) + E_c^{GGA}(\rho, \nabla\rho) \quad (2.30)$$

Comme nous l'avons vu, le problème de la LDA était l'échange ; une attention particulière sera donnée au développement de cette partie :

$$E_x^{GGA}(\rho, \nabla\rho) = E_x^{GGA} - \int F(s(r))\rho^{4/3}(r)dr \quad (2.31)$$

F étant la fonction du gradient réduite :

$$s(r) = \frac{|\vec{\nabla}\rho(r)|}{\rho^{4/3}(r)} \quad (2.32)$$

Plusieurs fonctions se basant sur cette approximation ont été proposées : citons les fonctions de Becke 88 (B88)[15], la fonction de Perdew/Wang 86 (PW86)[16]:

- ✓ **B88** : La fonctionnelle d'échange B88 est basée sur une analyse dimensionnelle de la densité d'échange :

$$F^{B88}(s) = \frac{\beta s^2}{1+6\beta s s_{in}^{-1}h(s)} \quad (2.33)$$

B étant un paramètre empirique déterminé par analyse des moindres carrés des énergies d'échange des six atomes de gaz rares (de He à Rn) : la valeur de β qui minimise l'erreur est égale à 0.0042 u.a.

- ✓ **PW91** : Perdew et Wang[17] : celle-ci provient d'une modification de cette fonctionnelle F afin de satisfaire à d'autres conditions.
- ✓ **PW86** : Cette fonctionnelle est basée sur une expansion du gradient du trou d'échange-corrélation autour de sa forme LSDA :

$$F^{PW86}(s) = \left[1 + 1.296 \left(\frac{s}{p}\right)^2 + 14 \left(\frac{s}{p}\right)^4 + 0.2 \left(\frac{s}{p}\right)^6 \right]^{1/15} \text{ avec } p = (24\pi^2)^{1/3} \quad (2.34)$$

Précisons que les fonctionnelles de corrélation ont des formes analytiques beaucoup plus compliquées et qui ne peuvent pas être comprises à l'aide de raisonnements physiques actuels simples.

c) Fonctionnelles hybrides

Quand Kohn et Sham proposèrent leur approche en 1965, ils avaient mentionné l'intérêt d'avoir un terme d'échange exact. Ils avaient déjà formalisé une expression formelle pour l'énergie d'échange-corrélation, basée sur l'approximation de Hartree-Fock, alors que le terme de corrélation restait inchangé par rapport à celui de la LDA. L'utilisation de cette fonctionnelle permettait au potentiel effectif d'avoir un comportement asymptotique correct. Bien que fonctionnant correctement sur les atomes, les résultats sont décevants pour les molécules. La GGA donne de meilleurs résultats. La raison en est le caractère artificiel de la séparation des termes d'échange et de corrélation : en combinant le terme d'échange non local provenant de l'équation HF, avec un trou de corrélation local (LDA), l'autocohérence de la description du trou local a été perdue. Pour cela, le choix de Becke était d'utiliser différemment l'échange exact, en incluant une partie de celle-ci dans l'expression de l'énergie d'échange-corrélation[18]. L'expression résultante se compose de trois paramètres ; par suite, elle est désignée par B3[19]:

$$E_{xc} = E_{xc}^{LDA} + a_0(E_x^{exact} - E_x^{LDA}) + a_x \Delta E_x^{B88} + a_c \Delta E_c^{PW91} \quad (2.35)$$

Les coefficients a_0 , a_x et a_c sont déterminés de manière semi-empirique par ajustement sur les données expérimentales. E_x^{exact} représente ici l'énergie d'échange exacte obtenue à partir d'un calcul HF. a_0 peut être reliée au caractère « particules indépendantes » du système. a_x et a_c aident à optimiser les corrections du gradient pour l'échange et pour la corrélation. Il s'agit donc dans l'équation ci-dessus de prendre en compte l'échange exact de la manière la plus simple et de retrouver la limite du gaz d'électrons uniforme. Un résultat intéressant de cette approximation est la précision améliorée sur les énergies, meilleure que celle obtenue en utilisant l'approximation GGA.

A titre d'exemple, l'énergie d'échange-corrélation dans le cas de la fonctionnelle hybride B3LYP (constituée de la fonctionnelle B88 à trois paramètres et de la fonctionnelle de corrélation LYP de Lee, Yang et Parr[20]) s'écrit sous la forme[21]:

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a)E_x^{LSDA} + aE_{xc} + bE_x^{B88} + cE_c^{lyp} + (1 - c)E_c^{LSDA} \quad (2.36)$$

avec $a = 0,2$, $b = 0,72$ et $c = 0,81$. Les paramètres a , b et c sont des quantités semi-empiriques déterminées par un lissage des chaleurs de formation d'un ensemble standard de molécules. Cette fonctionnelle donne des résultats remarquablement précis sur un grand nombre de systèmes[22].

II. 3.5 La théorie de la fonctionnelle densité dépendante du temps (TD-DFT)[23]

La théorie de la perturbation dépendante du temps est une méthode qui permet d'étudier la dépendance temporelle de diverses propriétés à partir de l'équation de Schrödinger indépendante du temps. Plus particulièrement, cette méthode perturbative est utilisée pour calculer les énergies d'excitation électronique.

II. 3.5.1 Principe de l'approche perturbative :

Soit un système défini par deux états électroniques, l'état fondamental Ψ_1 et un état excité Ψ_2 . Une fois perturbé, le Hamiltonien de ce système peut s'écrire comme :

$$H = H^0 + V_{pert}(t) \quad (2.37)$$

et l'état du système perturbé peut s'exprimer comme une combinaison linéaire des fonctions d'ondes de l'état fondamental et de l'état électronique excité :

$$\Psi(t) = a_1(t)\Psi_1(t) + a_2(t)\Psi_2(t) \quad (2.38)$$

Considérons comme perturbation un champ électrique oscillant à une fréquence angulaire ω :

$$V_{pert}(t) = V_{pert} \cos(\omega t) \quad (2.39)$$

En appliquant cette perturbation sur $\Psi(t)$, on obtient l'expression :

$$a_1(t)V_{pert}(t)\Psi_1 + a_2(t)V_{pert}(t)\Psi_2 = i\frac{\hbar}{2\pi} \frac{da_1}{dt}\Psi_1 + i\frac{\hbar}{2\pi} \frac{da_2}{dt}\Psi_2 \quad (2.40)$$

Cette dernière relie la perturbation à la variation des coefficients a_1 et a_2 lorsque cette perturbation est appliquée sur Ψ . Notons que cette expression décrit le passage de $\Psi(t)$ d'un état stationnaire Ψ_1 vers Ψ_2 . L'équation précédente peut être réécrite sous la forme différentielle :

$$a_1(t)V_{pert}^{11}(t) + a_2(t)V_{pert}^{12}(t)e^{-i\omega_{21}t} = i\frac{\hbar}{2\pi} \frac{da_1}{dt} \quad (2.41)$$

Où

$$\frac{\hbar\omega_{21}}{2\pi} = E_2 - E_1 \quad (2.42)$$

donne à la différence d'énergie entre l'état excité et l'état fondamental, tandis que :

$$V_{pert}^{12}(t) = \langle \Psi_1 | V_{pert}(t) | \Psi_2 \rangle \quad (2.43)$$

décrit le couplage entre l'état fondamental et l'état excité. En posant que les éléments diagonaux $V_{pert}^{11}(t)$ et V_{pert}^{22} sont nuls, on arrive à un couple d'équations différentielles :

$$\frac{da_1}{dt} = -i\frac{2\pi}{\hbar} V_{pert}^{12}(t)a_2 e^{-i\omega_{21}t} \quad (2.44)$$

$$\frac{da_2}{dt} = -i\frac{2\pi}{\hbar} V_{pert}^{21}(t)a_1 e^{-i\omega_{21}t} \quad (2.45)$$

A partir de ce couple, on aboutit à l'équation du second ordre :

$$\frac{d^2 a_1}{dt^2} = -a_2 \frac{4\pi^2}{h^2} V_{pert}^{12}(t) V_{pert}^{21}(t) + i\omega_{21} \frac{da_2}{dt} \quad (2.46)$$

qui comprend comme solutions :

$$a_1(t) = \left[\cos(\alpha t) + \frac{i\omega_{21}}{2\alpha} \sin(\alpha t) \right] e^{-i\omega_{21}t/2} \quad (2.47)$$

Et :

$$a_2(t) = \left[\frac{iV_{pert}}{2\alpha} \right] \sin(\alpha t) e^{-i\omega_{21}t/2} \quad (2.48)$$

Où :

$$\alpha = \frac{1}{2} (\omega_{21}^2 + 4V_{pert})^{1/2} \quad (2.49)$$

L'expression (2.48) permet de calculer la probabilité de transition de l'état fondamental à l'état excité. En effet, la probabilité de trouver le système dans l'état excité est calculée en élevant au carré le coefficient $a_2(t)$. En considérant que la différence d'énergie entre les niveaux 1 et 2 est bien plus importante que l'énergie associée à l'amplitude V_{pert} de la perturbation, nous obtenons la probabilité de trouver le système dans l'état excité :

$$P_2(t) = \frac{2V_{pert}}{(\omega_{21} - \omega)} \sin^2 \left(\frac{1}{2} (\omega_{21} - \omega)t \right) \quad (2.50)$$

La différence $\omega_{21} - \omega$ donne le facteur de fréquence. Lorsque ce dernier vaut zéro, le système entre en résonance. Au niveau moléculaire, lorsque la fréquence du champ électromagnétique atteint la valeur ω_{21} , fréquence à laquelle la molécule passe de l'état fondamental à l'état excité, $P_2(t)$ prend une allure asymptotique et vaut :

$$P_2(t) = (V_{pert} t)^2 \quad (2.51)$$

La probabilité augmente quadratiquement avec t . Notons que cette dernière expression n'est valable que si $(V_{pert} t)^2 \ll 1$, c'est-à-dire si l'amplitude de la perturbation est faible. Notons aussi que si l'expression (2.51) nous permet de calculer la probabilité de transition de l'état fondamental vers un ou plusieurs états excités, il est essentiel de déterminer les fréquences caractéristiques pour lesquelles la transition électronique est observée. Dans la section suivante, on montre comment, il est possible de calculer les valeurs de ω_{21} .

3.5.2 Le calcul des énergies d'excitation

Dans la théorie de la fonctionnelle dépendante du temps (TDDFT), on se base sur l'équation de Kohn-Sham indépendante du temps²⁴. L'introduction du paramètre temporel se traduit par une perturbation extérieure au point r_1 et au temps t qui entraîne une modification du potentiel effectif qui devient :

$$V_{eff}(r_1, t) = V_{ext}(r_1, t) + \int \frac{\rho(r_2, t)}{r_{12}} dr_2 + V_{xc}[\rho(r_1, t)] \quad (2.52)$$

$$V_{eff}(r_1, t) = V_{pert}(r_1, t) + V_{ne}(r_1, t) + \int \frac{\rho(r_2, t)}{r_{12}} dr_2 + V_{xc}[\rho(r_1, t)] \quad (2.53)$$

$$V_{eff}(r_1, t) = V_{pert}(r_1, t) + V_{ne}(r_1, t) + V_{scf}[\rho(r_1, t)] \quad (2.54)$$

Où on pose que $V_{pert}(r_1, t) = \partial V_{pert}$ est la perturbation, les termes de répulsion électronique et d'échange-corrélation sont regroupés dans le potentiel $V_{scf} [(r_1, t)]$ tandis que $V_{ne}(r_1, t)$ représente le potentiel d'interaction électrons-noyaux. On définit la susceptibilité $\chi [\rho_0](r_1, r_1', t, t')$ comme étant la réponse de l'état fondamental à une faible perturbation ∂V_{pert} du potentiel

$$\partial \rho(r_1, t) = \int \int \chi[\rho_0](r_1, r_1', t, t') \partial V_{pert}(r_1', t') dr_1' dt \quad (2.55)$$

En d'autres termes, si on perturbe légèrement le potentiel au point r_1 et au temps t , $\chi[\rho_0](r_1, r_1', t, t')$ donne le changement de la densité en r_1' et au temps t' ($t' > t$). Formellement, sa valeur est donnée par :

$$\chi[\rho_0](r_1, r_1', t, t') = \frac{\partial \rho(r_1', t')}{\partial V_{pert}(r_1, t)} \quad (2.56)$$

comme référentiel : $\chi = 0$ pour $t = 0$. Considérant (2.55) et une perturbation oscillante de faible amplitude, $\partial V_{pert}(\omega)$, de fréquence ω , la réponse linéaire de la densité électronique $[\rho(r_1, t)]$ à la perturbation est reliée à la modification du potentiel effectif par :

$$\partial \rho(r_1, \omega) = \sum_{ai} \partial P_{ai}(\omega) \phi_a(r_1) \phi_i^*(r_1) + \partial P_{ia}(\omega) \phi_i(r_1) \phi_a^*(r_1) \quad (2.57)$$

Où :

$$\partial P_{ai}(\omega) = \frac{\Delta n_{ai}}{(\epsilon_a - \epsilon_i)} \partial V_{eff}^{ai}(\omega) \quad (2.58)$$

définie la différence de population entre $\phi_a(r_1)$ et $\phi_i(r_1)$ tandis que $(\epsilon_a - \epsilon_i)$ mesure la différence d'énergie entre ces deux spin-orbitales. Si on considère que $\phi_a(r_1)$ et $\phi_i(r_1)$ sont respectivement des spin-orbitales occupée(s) et virtuelle(s), on a typiquement affaire au phénomène d'excitation électronique par absorption d'un champ électromagnétique de fréquence ω . Le champ à l'origine de la modification du potentiel effectif ∂V_{eff}^{ai} amène au peuplement des spin-orbitales virtuelles $\phi_i(r_1)$, de plus haute énergie. ∂V_{eff}^{ai} représente l'amplitude de la perturbation sur le potentiel effectif total et est donné par :

$$\partial V_{eff}^{ai}(\omega) = \partial V_{pert}^{ai}(\omega) + \partial V_{scf}^{ai}(\omega) \quad (2.59)$$

Où on considère que la variation du potentiel d'attraction nucléaire reste nulle pour des petites perturbations. La relation (2.59) peut être traduite comme suit : si ∂V_{pert} agit sur $\rho(r_1)$ selon (2.55), et comme $V_{scf}[\rho(r_1)]$ reste une fonctionnelle de $\rho(r_1)$, il en résulte que $V_{scf}[\rho(r_1)]$ est modifié d'une valeur $V_{scf}[\rho(r_1)] + \partial V_{scf}$. Ainsi, la variation du potentiel effectif $\partial V_{eff}[\rho(r_1)]$ est liée à la perturbation extérieure et à la variation du potentiel SCF résultante. La relation (2.59) se réécrit sous la forme :

$$\partial V_{eff}^{ai}(\omega) = \partial V_{pert}^{ai}(\omega) + \sum_{a,i} K_{ai,uv}(\omega) \partial P_{uv}(\omega) \quad (2.60)$$

qui, sous forme matricielle, nous donne les équations de Cassida pour les physiciens ou RPA pour les chimistes :

$$\begin{bmatrix} A(\omega) & B(\omega) \\ B^*(\omega) & A^*(\omega) \end{bmatrix} - \omega \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Re \partial P(\omega) \\ -\Im \partial P^*(\omega) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \Re \partial V_{pert}(\omega) \\ -\Im \partial V_{pert}^*(\omega) \end{bmatrix} \quad (2.61)$$

Où :

$$A_{ai,bj} = (\epsilon_a - \epsilon_i) \delta_{ab} \delta_{ij} + K_{ai,bj}(\omega) \quad (2.62)$$

$$B_{ai,bj} = K_{ai,bj}(\omega) \quad (2.63)$$

Enfin, en tirant profit de l'approximation adiabatique pour exprimer le potentiel d'échange-corrélation :

$$V_{xc}[\rho(r_1, t)] = \frac{\partial E_{xc}[\rho(r_1, t)]}{\partial \rho(r_1, t)} = \frac{\partial E_{xc}[\rho_t(r_1)]}{\partial \rho_t(r_1)} = V_{xc}[\rho_t(r_1)] \quad (2.64)$$

et

$$K_{ai,uv}(\omega) = \frac{\partial V_{scf}^{ai}[\rho_t(r_1)]}{\partial P_{uv}} = \frac{\partial V_{ee}^{ai}[\rho_t(r_1)]}{\partial P_{uv}} = \frac{\partial V_{xc}^{ai}[\rho_t(r_1)]}{\partial P_{uv}} \quad (2.65)$$

la relation précédente s'écrit selon :

$$\int \int (\phi_{a\sigma}(r_1) \phi_{i\sigma}(r_1) \frac{1}{r_{12}} \phi_{u\tau}^*(r_2) \phi_{v\tau}^*(r_2) + \phi_{a\sigma} \phi_{i\sigma} \frac{\partial^2 E_{xc}(r_1)}{\partial \rho_\sigma(r_1) \partial \rho_\tau(r_2)} \phi_{u\tau}^* \phi_{v\tau}^*) dr_1 dr_2 \quad (2.66)$$

Où σ et τ sont des fonctions de spin, et $\frac{\partial^2 E_{xc}(r_1)}{\partial \rho_\sigma(r_1) \partial \rho_\tau(r_2)}$ est appelé le noyau d'échange-corrélation. En résolvant l'équation (2.66), puis (2.60), on obtient les énergies de transition qui prennent en compte la relaxation électronique. En effet, les différents pôles de $\partial \rho(r_1)$ peuvent fournir les énergies d'excitation et les forces d'oscillateur f correspondantes. En pratique, il suffit de résoudre le déterminant de la matrice (2.60) en utilisant $S = (\epsilon_a - \epsilon_b) \delta_{ab} \delta_{ij}$ et $\Omega(\omega) = -S^{-1/2} [A(\omega) + B(\omega)] S^{-1/2}$ pour aboutir à :

$$\Omega(\omega) \Psi_n = (h\nu_n)^2 \Psi_n \quad (2.67)$$

où $h\nu_n$ sont les différentes énergies d'excitation, et la détermination des forces d'oscillateur résultantes pour l'ensemble des états I excités est obtenue par :

$$\frac{1}{3} \Delta E_n \frac{S}{|e|^2} \quad (2.68)$$

où

$$S = \left[\left(\int \Psi_0(r) |\mu_x| \Psi_n(r) dr \right)^2 + \left(\int \Psi_0(r) |\mu_y| \Psi_n(r) dr \right)^2 + \left(\int \Psi_0(r) |\mu_z| \Psi_n(r) dr \right)^2 \right] \quad (2.69)$$

ΔE_n est l'énergie de la transition (en Rydberg) vers l'état excité n , μ représente l'opérateur moment dipolaire et l'intégrale $\int \psi_0(r) dr |\mu_i| \psi_n(r) dr$ correspond à la projection du moment dipolaire de transition sur l'axe i ($i = x, y, z$). S est la force de raie et e la charge de l'électron (ces deux derniers paramètres sont définis en unité atomique).

Références

- [1] : F. Jansen, "*Introduction to Computational Chemistry*", **1999**, John Wiley and sons, Inc., New York
- [2] : N. Vulliermet, T. A. Wesolowski, Investigation théorique du mécanisme de physisorption: application d'une méthode de partition fondée sur la fonctionnelle de la densité, Thèse N° 3188, 2000.
- [3] : Born D., Oppenheimer J.R. *Ann. Phys. Rev.*, 84, 457, (1927).
- [4] : Pauli W. *Phys. Rev.* 58, 719, (1940).
- [5] : (a) Slater J.C. *Phys. Rev.*, 48, 35, (1930) (b) Slater J.C. *Adv. Quantum Chem.* 6, 1, (1972).
- [6]: (a) Mulliken R.S. *Phys. Rev.*, 32, 186, (1928). (b) Mulliken R.S. *Phys. Rev.*, 32, 761, (1928). (c) Mulliken, R.S. *Phys. Rev.* 33, 730, (1929).
- [7] : N. Vulliermet, T. A. Wesolowski, Investigation théorique du mécanisme de physisorption: application d'une méthode de partition fondée sur la fonctionnelle de la densité, Thèse N° 3188, 2000.
- [8]: P. Botschwina, S. Schmatz, "*The Structure, Energetics and Dynamics of Organic Ions*", **1996**, John Wiley and Sons Ltd, Edited by T. Baer, C.Y. Ng and I. Powis
- [9] : L. KABALAN, *Approches modélisatrices des propriétés magnétiques, spectroscopiques et de commutation de complexes moléculaires*, N° d'ordre : 4002, mars 2010.
- [10]: P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev. B*, **1964**, 136, 864.

- [11]: W. Kohn, L.J. Sham, *Phys. Rev. A*, **1965**, 140, 1133.
- [12] : P. Chaquin (LCT-UPMC) *Pratique de la Chimie Théorique*.
- [13] : P-A Cazade, thèse de Doctorat, Université de Pau et des pays de l'Adour, **2008**.
- [14] : E. Betranhandy, thèse de Doctorat, Université de Bordeaux 1, **2005**.
- [15]: A. D. Becke, *Phys. Rev. A*, **1988**, 38, 3098.
- [16]: J. P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B*, **1986**, 33, 8800.
- [17]: J. P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B*, **1992**, 45, 244.
- [18]: A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648.
- [19]: A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 1372.
- [20]: C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys Rev B*, **1988**, 37, 785.
- [21]: W. Koch, M. C. Holthausen, "*A Chemist's Guide to Density Functional Theory*", Wiley-VCH, **2000**, Weinheim, Germany.
- [22] : V. Barone, *Chem. Phys. Lett.*, **1994**, 226, 392.
- [23] : Julien. Elaboration d'une méthode théorique pour la détermination et la prédiction des couleurs de colorants carbonylés./ Elaboration of a theoretical procedure for the evaluation and prediction of the carbonyl dyes colour. Prom. : Perpète Eric A. (2008)
- [24]: M. E. Casida, in *Accurate Description of Low-Lying Molecular States and Potential Energy Surfaces*, Vol. 828 of ACS Symposium Series, edited by M. R. Hoffmann and K. G. Dyall (ACS, Wahsington DC, 2002), pp. 199–220.

CHAPITRE III

CALCULS DES

PROPRIETES

MOLECULAIRES ET

ELECTRONIQUES

Chapitre III Calculs des propriétés moléculaires et électroniques

III. 1/ Optimisation de la géométrie

L'énergie totale d'un système dépend paramétriquement de la géométrie moléculaire r_N selon l'approximation de Born-Oppenheimer. Proche de la géométrie d'équilibre r_0 , l'énergie totale $E(r_N)$ peut être exprimée en une série de Taylor, qui en se limitant au premier ordre, donne, sous la forme matricielle :

$$E(r_N) = E(r_0) + (r_N - r_0)^\dagger f_N(r_0) + (r_N - r_0)^\dagger H_N(r_0)(r_N - r_0) + \dots \quad (3.1)$$

où la force $f_N(r_0)$ représente le gradient :

$$f_N(r_0) = \left[\frac{\partial E(r)}{\partial r_N} \right]_{r_N=r_0} \quad (3.2)$$

et la Hessienne $H_N(r_0)$ est la matrice carrée des dérivées secondes de l'énergie par rapport aux positions des noyaux. L'équilibre géométrique est obtenu lorsque toutes les forces sont (en principe) nulles :

$$-\frac{\partial E(r_N)}{\partial r_N} = 0 \quad (3.3)$$

En tenant compte des équations KS-LCAO-MO, pour une conformation donnée, l'expression de la force peut être obtenue comme suit :

$$\frac{\partial E(r_N)}{\partial r_N} = \frac{1}{2} \sum_{p,q} \text{fonctions } D_{pq} \left(\frac{\partial H_{pq}}{\partial r_N} + \frac{\partial F_{pq}^{HK}}{\partial r_N} \right) + \frac{\partial E^{N,N}}{\partial r_N} \quad (3.4)$$

les deux premiers et le dernier terme (à droite de l'égalité) définissent respectivement la contribution des interactions électrons-noyaux (H), électrons-électrons (F^{HK}) et noyaux-noyaux ($E^{N,N}$), au calcul de la force. En pratique, à partir d'une géométrie d'essai, on évalue les gradients. On obtient une nouvelle géométrie sur base de ces forces et ainsi de suite, jusqu'à l'obtention de forces négligeables.

III. 2/ Traitement de la solvation

Deux grandes stratégies se distinguent pour représenter le solvant en modélisation, les méthodes explicites, qui représentent le solvant de façon microscopique, et les méthodes implicites, qui représentent les effets du solvant de façon macroscopique[1].

La première est de traiter un grand nombre de molécules du solvant explicitement (par dynamique moléculaire classique ou quantique), l'intérêt de ce modèle est qu'il rend compte d'éventuelles interactions solvant-soluté, l'inconvénient est qu'il est nécessaire d'avoir un nombre important de molécules pour obtenir une description réaliste du système, ce qui limite le choix de la méthode utilisable. Pour cette raison un nouveau type d'approche dit hybride a été développé : elle mélange les approches quantique et classique. Le cœur du système est traité au niveau quantique, alors que la partie externe est traitée par l'intermédiaire d'un champ de force, ce qui permet de modéliser le solvant avec un nombre réaliste de molécules[2].

la seconde (parfois connue sous le nom de solvation continuum) est une méthode de représentation des solvants comme un milieu continu au lieu de la présence "explicite" des molécules de solvant le plus souvent utilisé dans la dynamique moléculaire et de simulations dans d'autres applications de la mécanique moléculaire . La méthode est souvent utilisée pour estimer l'énergie libre du soluté - solvant et des interactions dans les processus chimiques structurales, comme le pliage ou les transitions de conformation des protéines, ADN, ARN, et polysaccharides, association de macromolécules biologiques avec des ligands, ou du transport des médicaments à travers des membranes biologiques[3]. Le modèle solvation implicite est justifiée dans des liquides, où le potentiel de force moyenne peut être appliqué pour rapprocher le comportement moyenné de beaucoup de molécules dissolvantes fortement dynamiques. Cependant, on peut aussi considérer les intérieurs de membranes biologiques ou des protéines comme des médias avec solvation spécifique ou des propriétés diélectriques. Ces médias sont continus, mais non nécessairement l'uniforme, puisque leurs propriétés peuvent être décrites par des fonctions analytiques différentes, comme "des profils de polarité" de double couche de lipide[4].

Modèle PCM et C-PCM[5]

le modèle PCM (*Polarizable Continuum Model*) permet de tenir compte de la fraction de la charge électronique du soluté se trouvant à l'extérieur de la cavité. Celle-ci est constituée de sphères qui se pénètrent partiellement et qui sont centrées sur des atomes ou groupes d'atomes du soluté. Cette procédure garantit que la cavité suit la forme réelle du complexe. Les rayons des sphères sont des paramètres importants car les énergies calculées dépendent de la taille de la cavité. Les calculs PCM effectués dans l'approche du modèle topologique de l'atome unifié (*United Atom Topological Model*, UATM), les atomes d'Hydrogène sont inclus dans la sphère de l'atome auquel ils sont liés. Le rayon de la sphère dépend du numéro atomique, de la charge et de l'hybridation de l'atome. La cavité est ensuite lissée en ajoutant d'autres sphères non centrées sur des atomes pour corriger les parties rentrantes de la cavité, définissant une surface excluant le solvant (*solvent excluding surface*). La surface de la cavité est divisée en petits éléments, des tessères, au sein desquelles sont placées des charges ponctuelles polarisables. La limite entre la cavité et le continuum est ainsi une surface fermée sur laquelle se trouvent de petites tessères. Si on suppose ces dernières suffisamment petites, une densité de charge de solvation peut être définie. Le champ de réaction du solvant est alors caractérisé par deux distributions de charge de polarisation : une à la surface de la cavité et une dans le continuum. Dans le cas de solvants très polaires, il est possible de faire une approximation supplémentaire en considérant que le solvant est conducteur (la permittivité relative tend vers l'infini). En principe moins précises, les méthodes dites C-PCM (*Conductor- Polarizable Continuum Model*) permettent de simplifier le calcul des densités de charge à la surface de la cavité. Cette approximation est valable tant que le constant diélectrique est supérieur à 5.

Dans toutes les approches PCM, les charges de solvation sont obtenues par la résolution d'un système linéaire de N équations couplées (N étant le nombre de tessères) :

$$Dq = -b$$

D est une matrice qui dépend de la constante diélectrique du solvant et des paramètres géométriques de la cavité,

\mathbf{q} est un vecteur colonne constitué des charges de solvation de chaque tessère, \mathbf{b} est un vecteur colonne constitué des valeurs du champ électrique ou du potentiel électrostatique du soluté pour respectivement le modèle PCM ou le modèle C-PCM.

Le modèle C-PCM étant celui qui a été utilisé pour les calculs incluant les effets de solvant dans le cadre de ce travail, seules les expressions pour les éléments de la matrice D, des vecteurs \mathbf{q} et \mathbf{b} dans le cas du formalisme C-PCM sont spécifiées ici :

$$\begin{cases} D_{ii} = \frac{\epsilon_r}{\epsilon_r - 1} 1.07 \sqrt{\frac{4\pi}{a_i}} \\ D_{ij} = \frac{\epsilon_r}{\epsilon_r - 1} \frac{1}{|r_i - r_j|} \end{cases} \quad (3.5)$$

$$q_i = a_i \sigma(\vec{r}_i)$$

$$b_i = V(\vec{r}_i)$$

Où a_i et $\sigma(\vec{r}_i)$ sont l'aire et la densité de charge de la tessère i ; $V(\vec{r}_i)$ est le potentiel électrostatique généré par le soluté dans la tessère i .

L'énergie d'interaction entre le soluté et le solvant s'écrit :

$$E_{int} = \sum_i^N V(\vec{r}_i) q_i \quad (3.6)$$

L'effet des charges de solvation sur le soluté est décrit par un opérateur exprimant le potentiel électrostatique dû à ces charges :

$$\hat{V}_\sigma = \sum_i^N \frac{q_i}{|r - r_i|} \quad (3.7)$$

L'hamiltonien en solution est :

$$\hat{H}_{sol} = \hat{H} + \hat{V}_\sigma \quad (3.8)$$

Où \hat{H} est l'hamiltonien du soluté seul.

IV. 3/ Réactivité chimique dans le cadre conceptuel de la DFT

C'est le développement de la théorie de Huckel[6-9] en 1931 qui a marqué le point de départ de la modélisation théorique de la réactivité. A présent, deux théories sont largement utilisées par les chimistes : la théorie des orbitales frontières[10,11] et la généralisation de Klopman[12] et Salem[13] - qui dérivent de la théorie des orbitales moléculaires et la théorie conceptuelle de la fonctionnelle de la densité[14-16].

pour le traitement de la réactivité chimique dans le cadre conceptuel de la DFT On parle du modèle de « DFT conceptuelle », selon l'appellation de R. G. Parr[17], Ce modèle a été jugé le plus fructueux et semble toujours le plus prometteur[18]. Il constitue actuellement une vraie source de concepts chimiques comme le potentiel chimique électronique, l'électronégativité, la dureté, la mollesse, l'électrophilicité, ...etc.

V. 3.1/ Descripteurs globaux :

III. 3.1. 1/ Le potentiel chimique :

Deux définitions différentes ont été données au potentiel chimique :

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v \quad \text{et} \quad \mu = \left(\frac{\delta E_{elec}[\rho_0]}{\delta \rho} \right)_v = v(\vec{r}) + \left(\frac{\delta F_{HK}[\rho_0]}{\delta \rho} \right) \quad (3.9)$$

μ , $\rho(r)$ et $v(r)$ étant le potentiel chimique, la densité électronique et le potentiel externe du système respectivement.

C'est évidemment de la première définition qu'il tire son nom, par analogie avec le potentiel chimique thermodynamique. Le potentiel chimique mesure la tendance des électrons à s'échapper d'une molécule. C'est une constante caractéristique de la molécule. Il existe un lien étroit entre le potentiel chimique et l'électronégativité. En effet, en 1961, Iczkowski et Margrave[19] ont défini l'électronégativité χ comme :

$$\chi = - \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v \quad (3.10)$$

L'électronégativité χ , peut être définie[20] comme étant la moyenne du potentiel d'ionisation I et de l'affinité électronique A , et peut servir pour prédire des réactivités chimiques[21]. C'est une mesure utile de la tendance d'une espèce à attirer des électrons.

Potentiel d'ionisation I : C'est l'énergie nécessaire pour arracher un électron d'un système. C'est-à-dire l'énergie nécessaire pour passer de la molécule neutre (N électrons) au cation ($N-1$ électrons) : ($M + I \rightarrow M^+$)

$$I = E(N - 1) - E(N) \quad (3.11)$$

Affinité électronique A: C'est l'énergie gagnée par un système lorsqu'il capte un électron. C'est à dire le gain d'énergie qu'accompagne le passage d'un système neutre à un anion ($M \rightarrow M^- + A$)

$$A = E(N) - E(N + 1) \quad (3.10)$$

III. 3.1.2/ La dureté chimique et la mollesse globale :

La première dérivée partielle de μ par rapport à N (le nombre total d'électrons) est définie comme la dureté (*hardness*) globale η du système[22].

$$2\eta = \left[\frac{\partial \mu}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right]_{v(r)} = \frac{1}{S} \quad (3.10)$$

S étant la mollesse (*softness*) globale du système. η et S peuvent être écrits comme suit :

$$\eta = \frac{I-A}{2} \quad (3.11)$$

$$S = \frac{1}{I-A} \quad (3.12)$$

III. 3.1.3/ Indice d'électrophilicité :

L'indice d'électrophilicité ω est lié au potentiel chimique μ par la relation suivante[23] :

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (3.13)$$

Cet indice exprime la capacité d'un électrophile d'acquérir une charge électronique supplémentaire.

III. 3. 2/ Descripteurs locaux :

III. 3. 2. 1/ Indices de Fukui

La fonction de Fukui f_k , correspondant au site k d'une molécule, est définie comme la première dérivée de la densité électronique $\rho(r)$ d'un système par rapport au nombre d'électrons N à un potentiel externe $v(r)$ constant[24] :

$$f_k = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\delta \mu}{\delta v(r)} \right]_N \quad (3.14)$$

La forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons a été proposée par Yang et Mortier[25] :

$$f_k^+ = [q_k(N + 1) - q_k(N)] \quad \text{pour une attaque nucléophile} \quad (3.15)$$

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N - 1)] \quad \text{pour une attaque électrophile} \quad (3.16)$$

$$f_k^0 = [q_k(N + 1) - q_k(N - 1)]/2 \quad \text{pour une attaque radicalaire} \quad (3.17)$$

$q_k(N)$: population électronique de l'atome k dans la molécule neutre.

$q_k(N+1)$: population électronique de l'atome k dans la molécule anionique.

$q_k(N-1)$: population électronique de l'atome k dans la molécule cationique.

Il a été montré[26], pour les réactions contrôlées par les frontières, qu'une grande valeur de l'indice de Fukui signifie une grande réactivité du site.

3.3.2.2- Mollesses locales

La mollesse locale s_k est définie par[27]:

$$S_k = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right]_{V(r)} = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right] \left[\frac{\partial N}{\partial \mu} \right]_{V(r)} = S f_k \quad (3.18)$$

Les mollesses locales condensées s_k^\pm peuvent être facilement calculées à partir des fonctions de Fukui condensées f_k^\pm et de la mollesse globale S :

$$S_k^- = S[q_k(N) - q_k(N - 1)] = S f_k^- \quad (3.19)$$

$$S_k^+ = S[q_k(N + 1) - q_k(N)] = S f_k^+ \quad (3.20)$$

3.3.2. 3- Le pouvoir électrophile local :

Le pouvoir électrophile local d'un site particulier, définie par l'équation (3.21), est un indice qui tient compte à la fois du pouvoir électrophile global du système, et de la différence de réactivité des différents sites.

$$\omega(\vec{r}) = \omega f(\vec{r}) \quad (3.21)$$

Ainsi, on peut définir les indices locaux de nucléophilie / électrophilie[28,29]

$$\omega^+(\vec{r}) = \omega f^+(\vec{r}) \quad (3.22)$$

$$\omega^-(\vec{r}) = \omega f^-(\vec{r}) \quad (3.23)$$

$$\omega^0(\vec{r}) = \omega f^0(\vec{r}) \quad (3.24)$$

Les indices locaux de réactivité dérivés de la DFT ont été largement utilisés pour prédire les sites moléculaires les plus réactifs vis-à-vis d'une attaque électrophile[30] et nucléophile[31,32].

III. 4/ Principes théorique de la Résonance Magnétique Nucléaire[33].

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) est très utile pour l'identification et l'analyse des composés organiques. Les principes théoriques de cette forme de spectroscopie sont tout à fait simples. Les noyaux de certains types d'atomes se comportent comme de petits aimants, et s'orientent lorsqu'ils sont placés dans un champ magnétique. En spectroscopie de RMN, on mesure l'énergie nécessaire pour modifier l'alignement des noyaux magnétiques dans un champ magnétique intense entre les niveaux dits de Zeeman.

Mais ces niveaux peuvent être perturbés par :

- Des interactions entre moments dipolaires magnétiques et les champs locaux produits par les noyaux voisins : interaction dipolaire ou couplage spin-spin.
- Des modifications du champ appliqué à cause de la distribution des électrons autour des noyaux : interaction de déplacement chimique.
- Des interactions entre les moments quadripolaires nucléaires avec les gradients de champ électrique au site nucléaire : interaction quadripolaire.

L'hamiltonien RMN total est la somme de tous les hamiltoniens de ces interactions ajoutés à celui de l'interaction principale de Zeeman.

L'hamiltonien correspondant s'écrit

$$H_Z = -\gamma B_0 I_Z = \omega_0 I_Z = 2\pi\nu_0 I_Z \quad (3.25)$$

où ν_0 correspond à la fréquence de Larmor (de l'ordre de la centaine de MHz), I est la composante du spin nucléaire \vec{I} suivant Oz et γ est le rapport gyromagnétique du noyau considéré.

III. 5/ Modélisation de l'allure du spectre d'absorption UV/VIS[34] :

En théorie, le profil du spectre d'absorption d'une molécule est décrit par une fonction Lorentzienne. Cette fonction est caractérisée par un profil très affûté dont la largeur à mi-hauteur renseigne sur la durée de vie associée à l'état électronique excité de la molécule. Cependant, les molécules en solution ne sont jamais statiques et un autre type d'élargissement vient s'ajouter au profil Lorentzien du pic d'absorption. Plus précisément, les molécules colorantes qui entrent en collision avec celles du solvant voient leur structure électronique s'altérer. Il en résulte une modification des énergies d'excitations électroniques des molécules colorantes et un élargissement du pic d'absorption qui est décrit à l'aide d'une fonction gaussienne. Généralement, ces effets sont importants et le profil gaussien définit dès lors l'allure générale du spectre d'absorption. Les équations des fonctions gaussiennes utilisées pour la simulation de l'allure d'un spectre d'absorption UV/VIS prennent alors la forme générale :

$$A(\lambda) = f P_i e^{-4 \log 2 \left[\frac{(\lambda - \lambda_{\max})^2}{\gamma^2} \right]} \quad (3.26)$$

où A est l'absorbance, f , la force d'oscillateur associée au λ_{\max} et γ , la largeur (en nm) à mi-hauteur du pic d'absorption. P_i est la proportion en espèce i présente en solution. γ^2 , qui représente la largeur de la courbe d'absorption à mi-hauteur (FWHH), est posé à 4000 nm².

III. 6/ L'analyse NBO (Natural Bond Orbital)

L'objectif de la méthode NBO est de proposer un schéma de partition de l'espace fonctionnel associée à la fonction d'onde permettant de décrire la structure électronique de la molécule à l'aide du formalisme simple proposé par Lewis :

- Doublets d'électrons de cœur
- Doublets non liant dans la couche de valence
- Doublets de liaison résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons situés dans des orbitales hybrides.

L'information sur laquelle se fait la partition est contenue dans la fonction d'onde moléculaire et par conséquent des écarts à l'idéalité de la structure de Lewis[35] sont attendus et devront pouvoir être décrits par la méthode NBO.

L'analyse NBO a été proposée par Weinhold et al[36], dont la procédure se déroule en trois étapes. La première étape consiste à diagonaliser la matrice densité d'ordre un en blocs mono-centriques atomiques sans diagonaliser la matrice dans son entier (orbitales atomiques naturelles NAO)[37, 38]. La seconde étape du processus NBO (Natural Bond Orbitals)[39-41] consiste à orthogonaliser les orbitales NAO. La dernière étape est une recherche d'orbitales naturelles hybrides, processus qui diagonalise des blocs bicentriques d'orbitales naturelles orthogonalisées. Ce concept d'orbitales naturelles utilise la matrice densité pour distribuer les électrons dans des orbitales dans le but de calculer des charges et de caractériser des liaisons. La matrice densité r d'un système à plusieurs centres A, B, C..., peut s'écrire:

$$\rho = \begin{pmatrix} \rho^{AA} & \rho^{AB} & \rho^{AC} & \dots \\ \rho^{AB} & \rho^{BB} & \rho^{BC} & \dots \\ \rho^{AC} & \rho^{BC} & \rho^{CC} & \dots \end{pmatrix} \quad (3.26)$$

Les orbitales naturelles atomiques NAO (Natural Atomic Orbitals) pour l'atome A dans le système moléculaire sont celles qui diagonalisent le bloc ρ^{AA} , les NAO pour l'atome B sont celles qui diagonalisent le bloc ρ^{BB} et ainsi de suite. Par définition, les orbitales naturelles ϕ_i sont les fonctions propres de l'opérateur de densité $\hat{\Gamma}$ pour une fonction à N électrons quelconque Ψ :

$$\hat{\Gamma}\phi_i = q_i\phi_i \quad (3.27)$$

Avec

$$\hat{\Gamma} = 2 \sum_{i=1}^{\text{occ}} |\phi_i\rangle \langle \phi_i| \quad (3.28)$$

Cette expression peut être utilisée dans l'évolution des éléments de la matrice Γ_{jk} de l'opérateur dans un ensemble de base d'orbitales atomiques $\{\chi_j\}$

En utilisant l'approximation CLOA-OM pour ϕ_i

$$\phi_i = 2 \sum_{j=1} C_{ij}\chi_j \quad (3.29)$$

Pour un ensemble de base orthonormé on obtient:

$$\langle \chi_j | \phi_i \rangle = c_{ij}, \quad \langle \phi_i | \chi_k \rangle = c_{ik}^* \quad (3.30)$$

Les éléments de la matrice Γ_{jk} de l'opérateur de densité

$$\Gamma_{jk} = (D)_{jk} = 2 \sum_{i=1}^{occ} C_{ij} C_{ik}^* \quad (3.31)$$

Dans la méthode de Huckel simple l'élément diagonale de la matrice densité $(D)_{jj}$ représente la charge π de l'atome j et l'élément non diagonale $(D)_{jk}$ représente l'ordre de liaison entre les atomes j et k .

Les NAO $\phi_i^{(A)}$ de l'atome A avec une occupation $n_i^{(A)}$ se réduisent aux orbitales naturelles ordinaires des atomes isolés dans la limite de la dissociation, mais ils retiennent la propriété d'occupation maximale dans l'environnement moléculaire et donc elle continue à servir comme les meilleurs orbitales atomiques possibles.

$$\hat{\Gamma}^{NAO} = \begin{vmatrix} \hat{\Gamma}^A & \hat{\Gamma}^{AB} \\ \hat{\Gamma}^{AB} & \hat{\Gamma}^B \end{vmatrix} \rightarrow \hat{\Gamma}^{(A)} = \begin{vmatrix} CR^{(A)} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & LP^{(A)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & Val^{(A)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & RY^{(A)} \end{vmatrix} \quad (3.32)$$

Dans la région de la liaison diatomique A-B, on peut de même obtenir les orbitales naturelles de liaison NBO Ω_{AB} avec une occupation $n_{AB} \approx 2$. En fait les NAO de valence servent à construire les orbitales hybrides NHO (Natural Hybrid Orbitals) sur chaque atome dont le recouvrement définit les orbitales NBO (NBO type Lewis Ω_{AB} et NBO type non-Lewis) :

$$\hat{\Gamma}^{(AB)} = \begin{vmatrix} Val^{(A)} & \text{couplage} \\ \text{couplage} & Val^{(B)} \end{vmatrix} \rightarrow \begin{matrix} \Omega_{AB} = C_A h_A + C_B h_B \\ \Omega_{AB}^* = C_A h_A + C_B h_B \end{matrix} \quad (3.33)$$

h_A et h_B sont les Orbitales Naturelles Hybrides (NHO), combinaisons linéaires des orbitales atomiques naturelles (NAO). C_A et C_B sont des coefficients de polarisation tel que $|C_A|^2 + |C_B|^2 = 1$

L'ensemble des NBO type Lewis contient les orbitales de cœur mono-centre (CR), les orbitales des paires électroniques de valence (LP) et les orbitales de liaison bi-centriques (BD). Tandis que L'ensemble type non-Lewis contient les orbitales de couches de valence lointaine de Rydberg (RY*) les orbitales de valence anti liantes (BD*).

En résumé, l'analyse NBO est une série ou une succession de transformations d'un ensemble de base $\{\chi_i\}$ en plusieurs ensembles localisés :

Input bases \rightarrow NAOs \rightarrow NHOs \rightarrow NBOs.

Ces différentes étapes sont automatiquement réalisées par le programme NBO.

Références

- [1] : N. Lévy. Solvation des macromolécules complexes : une approche fonctionnelle de l'équation de Poisson-Boltzmann. Thèse de Doctorat, Université d'Evry Val d'Essonne, **2002**.
- [2]: C. Danilo, Theoretical modelling of actinide spectra in solution, Université de Lille 1 – Stockholm University.
- [3]: Feig, M. and Brooks, B. R., 3rd. Recent advances in the development and application of implicit solvent models in biomolecule simulations. *Curr Opin Struct Biol* 14(2): 217-224, **2004**.
- [4]: Roux B, Simonson T. "Implicit solvent models". *Biophys. Chem.* **78** (1-2): 1–20, April **1999**.
- [6]: E. Huckel, « Quantentheoretische Beiträge zum Benzolproblem. I. Die Elektronenkonfiguration des Benzols und verwandter Verbindungen », *Zeits. f. Physik* 1931, 70, 204-286.
- [7]: E. Huckel, « Quantentheoretische Beiträge zum Benzolproblem. II. Quantentheorie der induzierten Polaritäten », *Zeits. f. Physik* 1931, 72, 310-337.
- [8]: E. Huckel, « Quantentheoretische Beiträge zum Problem der aromatischen und ungesättigten Verbindungen III », *Zeits. f. Physik* 1932, 76, 628-648
- [9]: L. Pauling et G. W. Wheland, « The nature of the chemical bond. V. The Quantum-Mechanical Calculation of the Resonance Energy of Benzene and Naphthalene and the Hydrocarbon Free Radicals », *J. Chem. Phys.* 1933, 1, 362-374.
- [10]: K. Fukui, T. Yonezawa et H. Shingu, « A Molecular Orbital Theory of Reactivity in

- Aromatic Hydrocarbons », J. Chem. Phys. 1952, 20, 722-725.
- [11]: K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata et H. Shingu, « Molecular Orbital Theory of Orientation in Aromatic, Heteroaromatic and Other Conjugated Molecules », J. Chem. Phys. 1954, 22, 1433-1442.
- [12]: G. Klopman, « Chemical Reactivity and the Concept of Charge- and Frontier-Controlled Reactions », J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 223-234.
- [13]: L. Salem, « Intermolecular Orbital Theory of the Interaction between Conjugated Systems. I. General Theory », J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 543-552.
- [14]: R. G. Parr et W. Yang, « Density-Functional Theory of the Electronic Structure of Molecules », Annu. Rev. Phys. Chem. 1995, 46, 701-728.
- [15]: P. Geerlings, F. De Proft et W. Langenaeker, Conceptual Density Functional Theory, Chem. Rev. 2003, 103, 1793-1873.
- [16]: H. Chermette, « Chemical Reactivity Indexes in Density Functional Theory », J. Comp. Chem. 1999, 20, 129-154.
- [17]: R. G. Parr et W. Yang, « Density-functional theory of the electronic-structure of molecules », Annu. Rev. Phys. Chem. 1995, 46, 701-728.
- [18]: Geerlings, P.; Proft, F.; Langenaeker, W. Chem. Rev. 2003, 103, 1793.
- [19]: R. P. Iczkowski et J. L. Margrave, « Electronegativity », J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 3547-3551.
- [20]: R. S. Mulliken, J. Chem. Phys. 1934, 2, 782.
- [21]: W. Yang, R.G. Parr, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, 82, 6723

- [22]: R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 7512.
- [23]: R G. Parr, L V .Szentpaly , S Liu 1999 *J. Am.Chem. Soc.* 121, 1922.
- [24]: R. G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 4049.
- [25]: W. Yang, W. J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 5708.
- [26]: P. K. Chattaraj, S. Nath, A. B. Sannigrahi, *J. Phys. Chem.*1994, 98, 9143.
- [27]: W. Yang, R. G. Parr, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, 82, 6723.
- [28]: P. K. Chattaraj, B. Maiti et U. Sarkar, « Philicity : A unified treatment of chemical reactivity and selectivity », *J. Phys. Chem. A* 2003, 107, 4973-4975.
- [29]: J. Padmanabhan, R. Parthasarathi, M. Elango, V. Subramanian, B. S.Krishnamoorthy, S. Gutierrez-Oliva, A. Toro-Labbé, D. R. Roy et P. K. Chattaraj,« Multiphilic Descriptor for Chemical Reactivity and Selectivity », *J. Phys. Chem. A* 2007, 111, 9130-9138.
- [30]: Langeneaker, W.; Demel, K.; Geerlings, P. J. *Mol. Struct. (THEOCHEM)* 1991, 234, 328.
- [31]: Langeneaker, W.; Demel, K.; Geerlings, P. J. *Mol. Struct. (THEOCHEM)*1996, 362, 175.
- [32]: G. Rasspoet, M. T. Nguyen, M. Mc Ganaghy, A.F. Hegarty, *J. Org. Chem*1998, 63, 6807.
- [33] :S. BELHOUCHE, Etude théorique structurale des conformères du 3,3'-dichloro-4,4'-diphényle dihydrazone éthyle pyruvate, P 25,
- [34] : Julien. Elaboration d'une méthode théorique pour la détermination et la prédiction des couleurs de colorants carbonylés./ Elaboration of a theoretical procedure for the

evaluation and prediction of the carbonyl dyes colour. Prom: Perpète Eric A. (2008)

[35]: (a) G. N. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* 38 (1916) 762.

(b) G. N. Lewis, *Valence and the Structure of Atoms and Molecules*, New York, The Chemical Catalog Co., 1923. As observed by Pauling (in note 51, p. 5), this remarkable work “forms the basis of the modern electronic theory of valence.”

[36]: (a) F. Weinhold, “Natural bond orbital methods”, in P. v. R. Schleyer, N. L. Allinger, T. Clark et al.(eds.), *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Vol. 3, Chichester, John Wiley & Sons, 1998, pp. 1792–1811.

(b) F. Weinhold, C. R. Landis, “Valency and Bonding, A Natural Bond Orbital Donor–Acceptor Perspective”, Cambridge university Press, New York, 2005

[37]: P.-O. Lowdin, *Phys. Rev.* 97 (1955), 1474.

[38]: A. E. Reed, R. B. Weinstock, and F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* 83 (1985), 735.

[39]: J. P. Foster and F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980), 7211.

[40]: The program NBO 5.0 was developed by E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, and F. Weinhold, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison 2001; F. Weinhold, NBO 5.0 Program Manual: Natural Bond Orbital Analysis Programs, Madison, WI, Theoretical Chemistry Institute, 2001

[41]: The NBO Website URL is <http://www.chem.wisc.edu/~nbo5>.

PARTIE II

ETUDE

THEORIQUE DES

CARBOHYDRATES

SUBSTITUES

CHAPITRE I
ETUDE STRUCTURALE

Chapitre I: Etude Structurale

I. 1/ Description globale

Nous nous sommes intéressés dans ce travail à l'étude théorique plus précisément la chimie quantique d'un groupe de molécules ayant de très importants effets dans le domaine médical : l'indigo et ses dérivés glycosilés. Les indigo glycosilés qui font l'objet de cette étude théorique sont : l'akashine A, les α et β -L RAMNO-indigo, les α -D-gluco-indigo et α -D-manno-indigo.

Dans ce chapitre, nous étudions la structure et les énergies de ces composés. Les calculs se déroulent en trois étapes et l'ensemble des calculs a été réalisé avec le programme Gaussian 09.

- 1- Nous avons choisi les configurations de départ selon les données expérimentales de la littérature.
- 2- l'optimisation des énergies s'est faite par la méthode de la DFT et le choix de la fonctionnelle et de la base a fait l'objet d'une partie très importante de nos calculs.
- 3- Le calcul des fréquences, une fois de la géométrie optimisée nous assure que cette dernière a convergée vers un minimum d'énergie, ce qui permet de valider le résultat.

Les résultats expérimentaux sur les dérivés d'indigo publiés par le groupe de Peter Langer montrent une disproportion au niveau de la bioactivité de ces composés. L'akashine A, le composé naturel, contrairement aux autres analogues, a démontré une activité biologique importante contre diverse cellules cancéreuses. Ceci nous a amené à étudier théoriquement les structures de ces composés. En effet actuellement, la chimie théorique peut conduire à des interprétations qui ne sont pas accessibles par l'expérience.

I. 2/ Détails des procédures de calculs :

Dans cette partie, nous procédons à l'étude structurale comparative des géométries de nos molécules, composées de la molécule d'indigo greffée à des carbohydrates. Nous avons étudié les propriétés structurales de la molécule d'indigo et celle de nos dérivés d'indigo (Akashine A, α et β -L RAMNO-indigo, α -D-gluco-indigo et α -D-manno-indigo.), et comparé les uns par rapport aux autres. Pour réaliser ce travail, nous avons choisi la méthode de la fonctionnelle de la densité du fait que cette méthode permet de traiter des molécules de grande taille. Tous les calculs ont été effectués par la fonctionnelle B3LYP et les bases 6-31+G(2d,p) et CC-PVDZ utilisant le programme G09. L'optimisation des géométries moléculaires a été réalisée dans la phase gazeuse et dans le DMSO comme solvant avec le modèle C-PCM.

I. 3/ Propriétés structurales de l'indigo

L'indigo est un système conjugué connu comme un bis-indole naturel (voir figure1). Plusieurs études théoriques et expérimentales ont été consacrées à ce système. Dans le but de reproduire les résultats de la littérature, nous avons optimisé la molécule d'indigo en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP et la base cc-PVDZ. Dans le tableau 1 nous avons représenté nos résultats concernant la géométrie obtenue de l'indigo en comparant avec d'autres calculs[1].

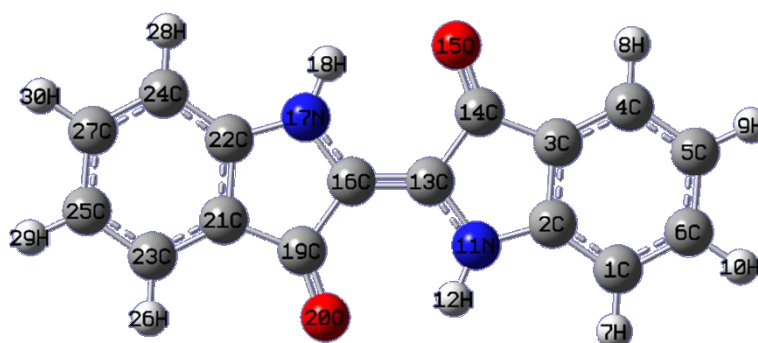


Figure 1 : Numérotation des atomes d'indigo.

Table 1 : Comparaison des résultats de nos calculs avec celle de la littérature. Les distances sont données en Angström.

Distances(Å)	B3LYP / cc-PVDZ	HF/6-31G** ^(a)
C13-C16	1.36	1.44
C16-N17	1.38	1.42
N17-C22	1.39	1.47
C16-C19	1.49	1.58
C19-O20	1.23	1.30
C19-C21	1.47	1.56
O15-H18	2.27	2.26

[a] : Hugo Solis Correa, Elba Ortiz, Victor Hugo Uc, Icela D. Barcelo Quintal and Jose Luis Hernandez Avila, *Molecular Simulation*, Vol. 37, No. 13, November 2011, 1085–1090.

Les calculs que nous avons effectués sur la géométrie de l'indigo montrent que cette dernière correspond à une géométrie plane avec la symétrie C_{2h} . Cette conformation plane a été aussi obtenue par Correa *et al*[1], qui ont utilisé la méthode HF. Les distances interatomiques N...H...O indiquent la formation de deux liaisons hydrogène intramoléculaires entre les deux groupements amine et carbonyle de la molécule d'indigo. La longueur de la liaison H..O calculée de 2.27Å est un peu longue mais moins que dans la plupart des molécules biologiques qui sont comprises entre 2,8 et 3,1 Å[2].

La longueur de la liaison hydrogène O15-H18 que nous avons obtenu est en bon accord avec celle obtenue par la méthode HF. En général, nous avons observé d'après le tableau1 que notre géométrie optimisée avec la méthode incluant la corrélation n'est pas différente de celles obtenue avec la méthode Hartree-Fock. Cependant, il apparait que les calculs HF surestiment les distances. Elles sont respectivement plus longues de 0.08Å, 0.04Å, 0.08Å, 0.09Å, 0.07Å, 0.09Å que celles obtenues par la méthode DFT.

I. 4/ Propriétés structurales des deux isomères α et β -L rhamno-indigo

I. 4.1/ Analyse énergétique des deux isomères

La technique que nous avons utilisée pour introduire les deux géométries de départ pour les deux isomères consiste en l'optimisation des deux groupements carbohydrates α et β -L rhamnose et de greffer chacun de ces deux derniers groupements à la molécule d'indigo au niveau de l'atome d'azote.

Les structures obtenues des deux isomères α et β -L rhamno-indigo représentées ci-dessous (figures 2, 3), ont été optimisées au moyen de la fonctionnelle hybride B3LYP et les bases 6-31+G(d,p) et cc-PVDZ. Les énergies calculées avec les différentes bases sont listées dans le tableau 2.

Tableau 2. L'énergie en kcal/mole des deux isomères α et β , de l'akashine et de l'indigo.

E(kcal /mole)	α -Lrhamno-indigo	β -L rhamno-indigo	Akashine A	indigo
CC-PVDZ gaz phase ($\epsilon = 1$)	-885599,82	-885604,39	-1449955,62	-549540,64
6-31+G(d,p) gaz phase ($\epsilon = 1$)	-885606,10	-885610,92		
6-31+G(d,p) In DMSO ($\epsilon = 46.83$)	-885610,67	-885612,30		

D'après les résultats obtenus, nous avons remarqué que la configuration β est plus stable que α et que l'écart énergétique entre ces deux isomères est très important. Avec la base 6-31+G(d,p) l'écart énergétique est de 4.82 kcal/mole. La base cc-pVDZ quant à elle donne un écart de 4.57 kcal/mole. La base split-Valence donne une énergie plus stable que la base double Zeta. Cette différence d'énergie est due à la présence de fonctions diffuses au niveau de la base 6-31+G(d,p) qui sont indispensables pour reproduire les interactions de longue distance.

Nous avons aussi réalisé des calculs de solvation pour les deux isomères α et β . Nous avons choisi le DMSO comme solvant et le modèle de solvation sélectionné est le modèle C-PCM. Les résultats que nous avons obtenus affirment la stabilité de l'isomère β par rapport à l'isomère α . La différence entre les énergies des deux isomères α et β à l'état gaz et en solution est très faible pour β par rapport à celle trouvée pour α .

L'analyse géométrique dans le paragraphe suivant va nous permettre de donner plus d'interprétations sur la configuration des deux isomères en les comparant avec la molécule de base qui est l'indigo. Ce dernier a une énergie de -549540,64 kcal/mole, et la molécule d'akashine (dérivé naturel de l'indigo) qui a une énergie égale à -1449955,62 kcal/mole.

I. 4.2/ Analyse géométrique des deux isomères

Les structures des deux isomères α et β -L rhamno-indigo représentées ci-dessous (figures 2, 3), ont été optimisées par la fonctionnelle hybride B3LYP et les bases 6-31+G(d,p) et cc-pVDZ. Les paramètres géométriques obtenus sont donnés dans le tableau 3. La numérotation des atomes des deux isomères α et β -L rhamno-indigo utilisée dans ce travail est représentée dans les figures 2 et 3.

Dans le tableau 3, nous avons aussi représenté les résultats concernant la molécule d'akashine A (figure3). Nous allons les discuter en comparaison avec ceux obtenus pour les deux isomères α et β .

Dans tous les calculs, la symétrie C1 a été maintenue pour toutes les molécules. Les valeurs obtenues pour les longueurs de la liaison interne C-N (vert 1.40Å) se placent dans l'intervalle prévu, entre simple et double liaison en présence d'une délocalisation électronique

pour les deux isomères α et β . L'asymétrie apparue entre les deux liaisons N11-C12 et N16-C15 s'est produite à cause des deux groupements fonctionnels différents liés aux atomes d'azote. Le greffage de ces deux groupements de sucres affecte aussi la double liaison C12=C15 par un croisement de sa longueur, de 1.36Å dans la molécule d'indigo à 1.38Å dans les deux isomères α et β .

En comparant les deux isomères α et β , nous avons trouvé que la plupart des paramètres géométriques de ces deux molécules sont très proches. Mis à part la liaison hydrogène entre le proton donneur (la liaison O38-H39) et le proton accepteur (la liaison C18-O19) qui affecte la longueur de cette dernière liaison dans l'isomère β , et la liaison hydrogène entre C18=O19 et C30-H32 dans l'isomère α qui conduit à une élongation de la liaison N11-C30. À cause des différentes interactions entre les groupements saccharides et l'oxygène du groupement carbonyle de l'indigo, les angles dièdres C18-C15=C12-N11 et C13-C12=C15-N16 sont accrus pour les deux isomères α et β mais dans deux directions opposées, ce qui mène à une déformation de la planéité de la structure d'indigo. Les calculs que nous avons effectués sur la molécule d'akashine ont montré que les paramètres structuraux de cette dernière sont proches de ceux de l'isomère β que de l'isomère α . Ceci est dû à la configuration des groupements saccharidiques analogues à ceux liés à la molécule d'akashine et à l'isomère β . Les substitutions des hydrogènes en positions 5 et 28 par des atomes de chlore au niveau de la molécule d'akashine n'ont aucun effet sur la structure du groupement indigo.

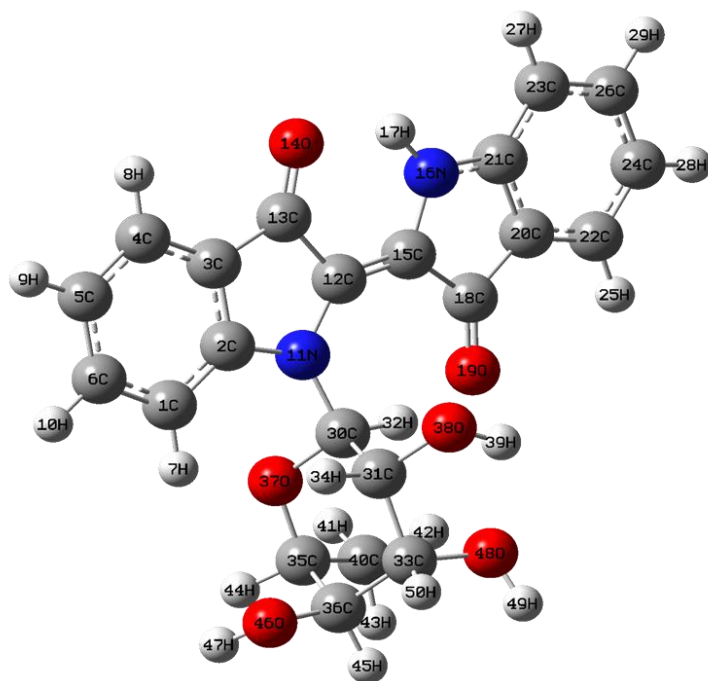
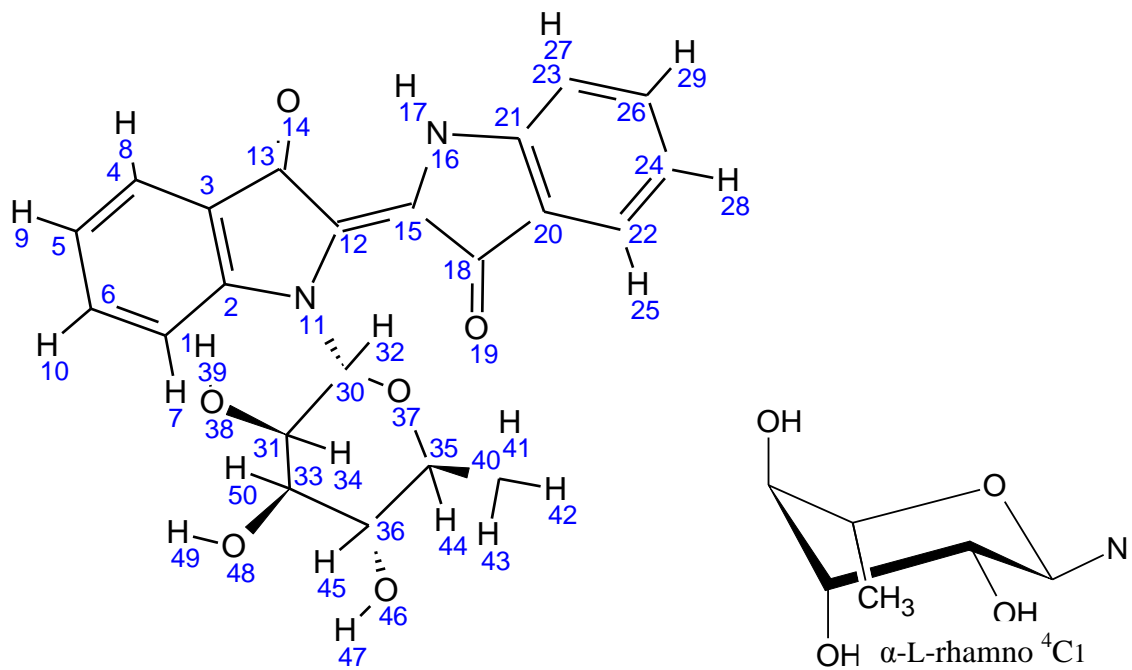


fig.2 : Structure de l'isomère α -L rhamno-indigo.

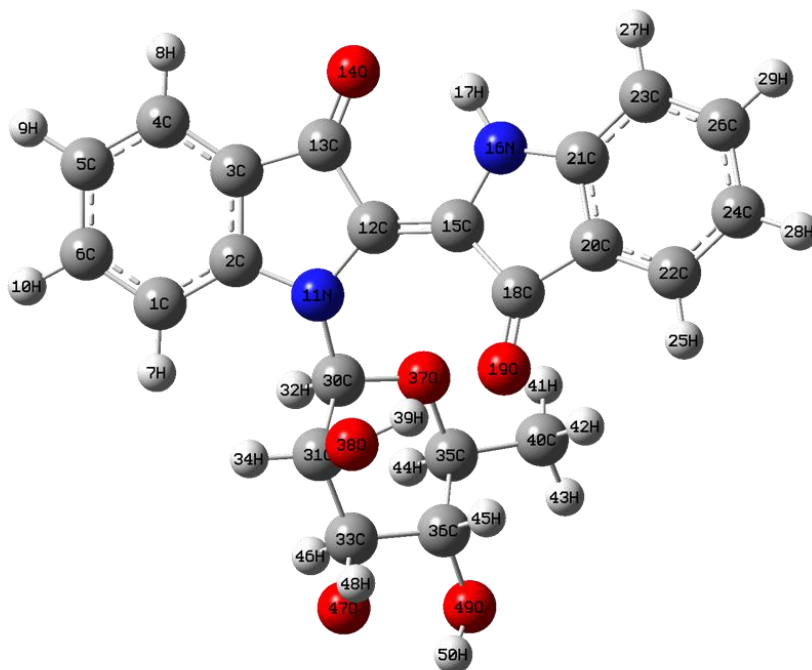
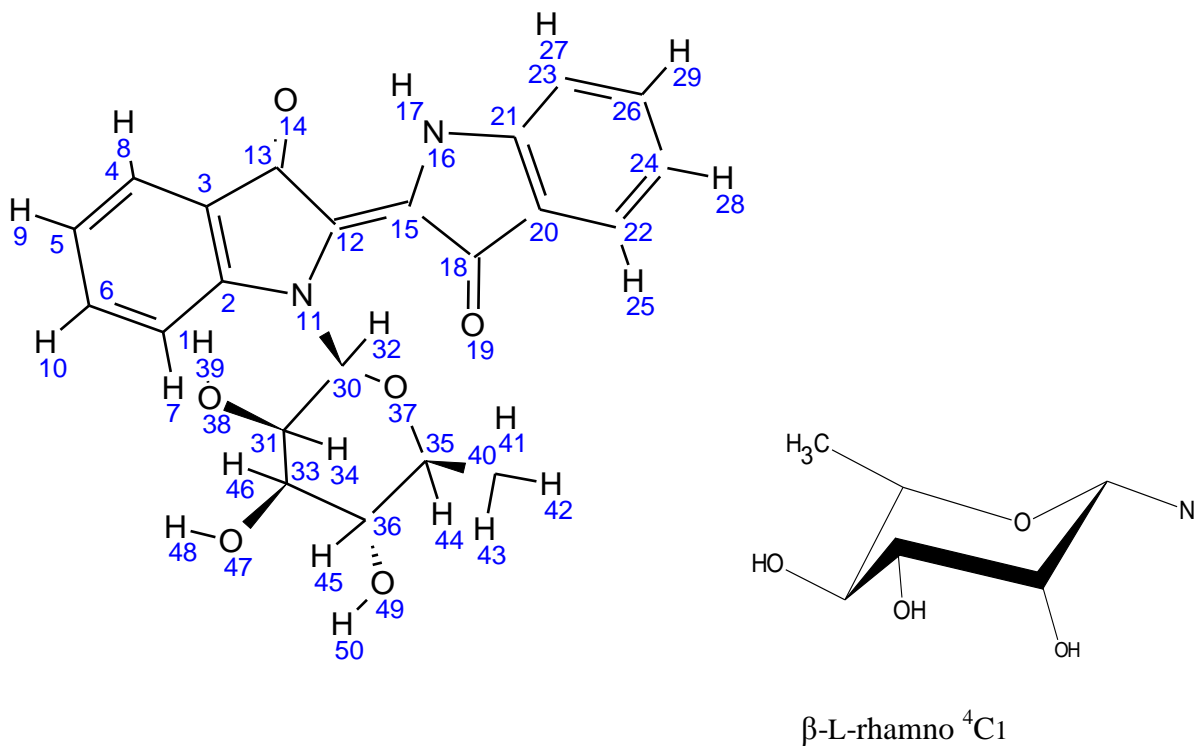


fig.3 : Structure de l'isomère β -L rhamno-indigo.

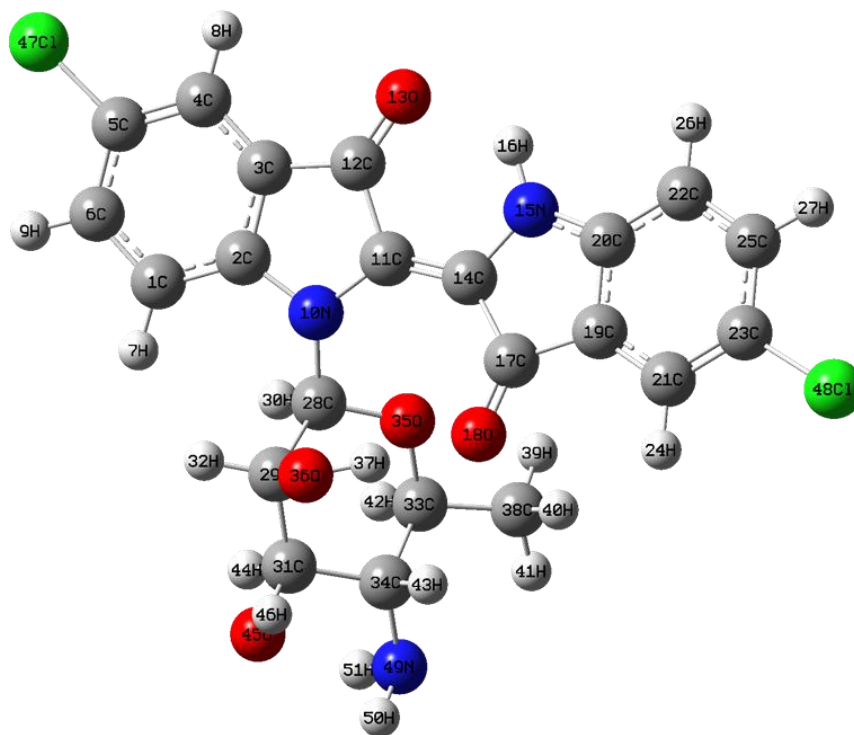
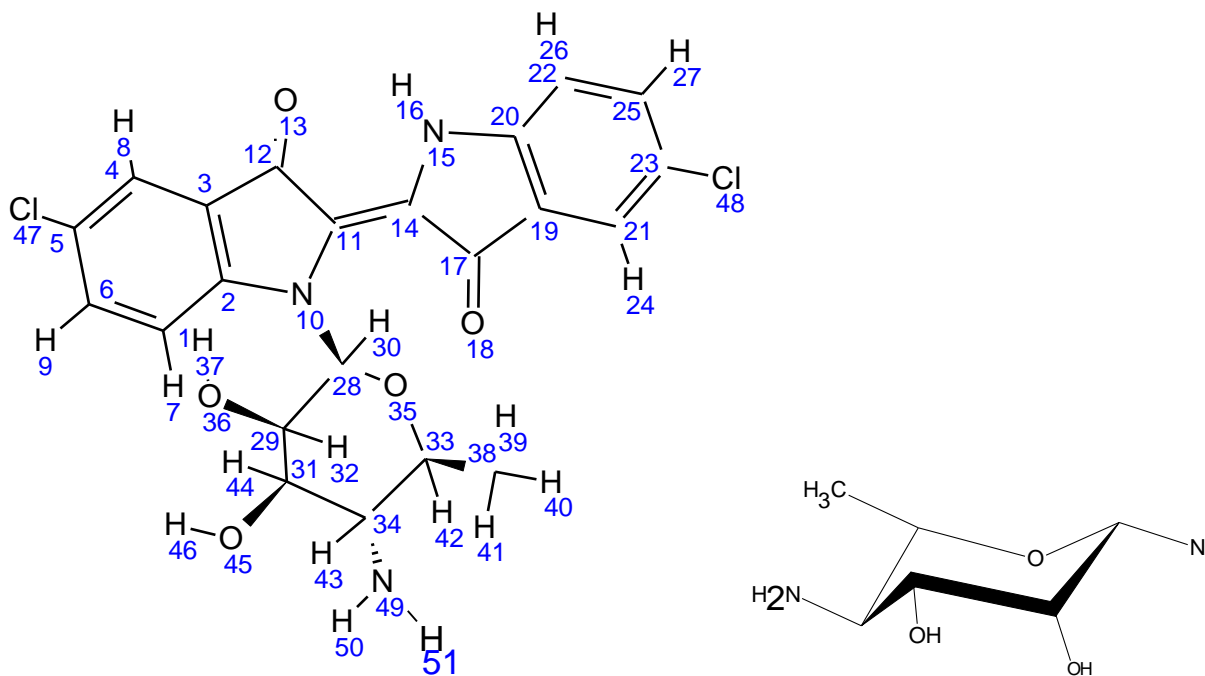


fig.4 : Structure de l'Akashine A

Table 3 . Paramètres géométriques optimisés des molécules α -L rhamno-indigo, β -L rhamno-indigo, Akashine A et de l'indigo obtenus par la fonctionnelle hybridé B3LYP et les base 6-31+G(d,p) , cc-pvdz.

	α			β			Akashine A	indigo
	CC-PVDZ gaz phase ($\epsilon = 1$)	6-31+G(d,p) gaz phase ($\epsilon = 1$)	6-31+G(d,p) In DMSO ($\epsilon = 46.83$)	CC-PVDZ gaz phase ($\epsilon = 1$)	6-31+G(d,p) gaz phase ($\epsilon = 1$)	6-31+G(d,p) In DMSO ($\epsilon = 46.83$)	CC-PVDZ gaz phase ($\epsilon = 1$)	CC-PVDZ gaz phase ($\epsilon = 1$)
Bond length (Å)								
H07-C01	1.09	1.08	1.08	1.09	1.08	1.08	1.09	1.09
C12-N11	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.38
C13-C03	1.46	1.45	1.45	1.46	1.46	1.45	1.46	1.47
C15-C12	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.36
C15-N16	1.39	1.39	1.39	1.39	1.39	1.39	1.39	1.38
H17-N16	1.02	1.02	1.02	1.02	1.02	1.02	1.02	1.01
C18-C15	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.52	1.49
O19-C18	1.23	1.23	1.23	1.23	1.23	1.24	1.23	1.23
C20-C18	1.47	1.47	1.46	1.46	1.46	1.46	1.47	1.47
C21-N16	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.39
Bond angle (°)								
C04-C03-C02	121.7	121.7	121.6	121.7	121.6	121.5	122.2	120.8
H07-C01-C06	121.3	121.1	121.0	120.0	119.9	122.6	119.5	121.1
C12-N11-C02	109.3	108.8	108.5	108.9	108.7	108.6	108.9	109.9
C13-C03-C02	107.6	107.6	107.6	107.4	107.3	107.4	107.4	107.6
O14-C13-C03	128.4	128.5	128.6	127.9	128.1	128.2	127.9	130.8
C15-C12-N11	132.2	131.8	131.2	133.0	132.6	132.3	133.1	125.9
N16-C15-C12	119.6	120.2	121.0	119.2	119.6	120.0	119.2	125.9
H17-N16-C15	119.5	120.2	120.9	119.5	120.1	120.9	119.6	121.9
C18-C15-C12	134.1	133.4	132.6	134.7	134.4	134.0	134.7	125.7
O19-C18-C15	128.3	127.6	127.0	129.0	128.6	128.4	129.3	125.0
C20-C18-C15	104.5	104.8	104.9	104.9	105.1	105.2	104.8	104.2
C21-N16-C15	111.6	111.4	111.4	111.7	111.6	111.6	111.8	109.9
C22-C20-C18	130.8	131.1	131.3	130.9	131.0	131.2	130.4	131.7
C23-C21-N16	129.6	129.3	129.2	129.6	129.4	129.3	129.8	129.3
C24-C22-C20	118.5	118.5	118.4	118.4	118.3	118.3	117.4	118.7

H25-C22-C20	119.7	119.9	120.3	119.8	120.0	120.4	120.8	119.7
C26-C23-C21	117.4	117.3	117.2	117.3	117.2	117.1	117.7	117.5
H27-C23-C21	121.4	121.5	121.6	121.4	121.5	121.5	121.7	121.3
H28-C24-C22	120.3	120.3	120.2	120.3	120.2	120.2	119.8	120.3
H29-C26-C23	118.8	118.8	118.8	118.7	118.8	118.8	118.9	118.7
C30-N11-C02	122.9	122.6	122.1	118.9	118.4	118.0	113.4	---
Dihedral angle(°)								
C04-C03-C02-C01	0.3	0.3	-0.1	0.3	0.3	0.6	0.2	0.0
C05-C04-C03-C02	0.1	0.7	0.1	0.1	0.2	0.0	0.1	-0.0
C06-C01-C02-C03	-0.5	-0.5	-0.1	-0.4	-0.5	-0.7	-0.3	0.0
C12-N11-C02-C01	178.8	178.4	178.7	-179.8	-179.9	179.4	-179.8	179.9
C13-C03-C02-C01	-179.8	-79.9	179.4	-177.8	-177.5	-176.9	-177.8	-180.0
C13-C12-C15-N16	4.7	6.7	9.2	-11.0	-12.0	-13.2	-11.1	-0.0
O14-C13-C03-C02	-179.8	-179.5	-179.0	177.6	177.5	177.4	177.6	-180.0
C15-C12-N11-C02	-175.4	-174.0	-172.6	173.2	172.4	172.5	172.9	-180.0
N16-C15-C12-N11	-179.0	-177.9	-176.8	173.5	173.2	172.3	173.4	180.0
H17-N16-C15-C12	-1.9	-2.9	-3.1	4.4	4.8	4.0	4.4	0.2
C18-C15-C12-N11	3.2	5.8	7.9	-11.3	-12.1	-13.3	-11.6	-0.0
O19-C18-C15-C12	-1.1	-1.8	-1.2	-2.4	-2.1	-2.5	-2.0	0.1
H25-O22-C20-C18	-0.2	-0.2	-0.5	1.5	1.3	1.3	-----	0.0
H27-C23-C21-N16	-0.3	-0.4	-0.4	0.3	0.3	0.3	-----	0.0
C30-N11-C02-C01	-12.2	-19.5	-23.5	20.4	22.1	23.5	20.1	---

Au niveau de la solvation, nous avons bien confirmé la différence de la stabilité entre les deux isomères α et β . Les longueurs des liaisons n'ont pas été affectées par l'effet de solvant pour les deux isomères. En revanche, pour les angles et les angles dièdres nous avons marqué des écarts importants pour l'isomère α par rapport à l'isomère β . Ceci est dû aux interactions entre les atomes qui contiennent des doublets libres (l'oxygène et l'azote) appartenant à l'isomère β et les molécules de solvant.

I. 4. 3/ Moment dipolaire

Les molécules α et β -L rhamno-indigo possèdent les mêmes types de liaisons, d'atomes et de fonctions mais diffèrent par la disposition spatiale de celles-ci. Elles présentent des propriétés physiques différentes. Parmi ces propriétés, nous considérons que le moment dipolaire constitue une donnée utile pour notre étude. Cette propriété physique nous amènera à mieux comprendre la structure tridimensionnelle des ses deux isomères.

Les valeurs des moments dipolaires de l'indigo et ses dérivés (α et β -L rhamno-indigo et l'Akashine A) calculées en phase gazeuse au niveau de la fonctionnelle B3LYP et la base CC-PVDZ sont représentées sur le tableau 4.

Tableau 4. Les moments dipolaires des deux isomères α et β , de l'Akashine et de l'indigo.

μ (Debye)	α -Lrhamno-indigo	β -L rhamno-indigo	Akashine A	indigo
CC-PVDZ gaz phase ($\epsilon = 1$)	3.92	2.33	2.47	0.003

Nous avons obtenu une valeur de 3.92D pour l'isomère α et 2.33D pour β . La différence entre ces deux valeurs est remarquable. Ces résultats nous ont montré que l'isomère α est plus polaire que β . D'un autre côté, la valeur du moment dipolaire de l'isomère β est en bonne accord avec celle de la molécule d'Akashine. Ceci conduit à conclure que la configuration du groupement saccharide greffé à la molécule d'indigo joue un rôle très important dans la polarisation de nos molécules. La substitution des atomes de chlore au niveau des benzènes de la molécule d'indigo n'a aucun effet sur cette dernière.

I. 5/ Propriétés structurales des deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo

I. 5.1/ Analyse énergétique des deux isomères

En fait, les nomenclatures α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo sont les nomenclatures simplifiées des deux isomères N-(α -D-mannosyl) indigo et N-(α -D-glucosyl) indigo respectivement. La technique que nous avons utilisée pour construire les deux géométries de départ des deux isomères consiste en là aussi en l'optimisation des deux groupements carbohydrates α -D-mannose et α -D-glucose et de greffer chacun des deux derniers groupements à la molécule d'indigo au niveau de l'atome d'azote.

Les structures obtenues pour les deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo représentées ci-dessous (figures 5, 6), ont été optimisées par l'utilisation de la fonctionnelle hybride B3LYP et les bases 6-31+G(2d,p) et cc-PVDZ. Les énergies calculées avec les différentes bases sont données dans le tableau 5.

Tableau 5. L'énergie en kcal/mole des deux isomères α -D mano-indigo, α -D gluco-indigo et de l'indigo.

E(kcal /mole)	α -D mano-indigo	α -D gluco-indigo	indigo
CC-PVDZ gaz phase ($\epsilon = 1$)	-932050.034	-932046.33	-549540.64
6-31+G(2d,p) gaz phase ($\epsilon = 1$)	-932073.26	-932069.30	
6-31+G(d,p) In DMSO ($\epsilon = 46.83$)	-932086.44	-932084.32	

En analysant les résultats reportés dans ce tableau, nous remarquons que la configuration α -D mano-indigo est plus stable que celle du α -D gluco-indigo. Nous remarquons de plus, que les énergies obtenues pour ces deux isomères sont très différentes. Avec la base 6-31+G(2d,p), l'écart énergétique est de 3.96 kcal/mole. La base cc-pvdz donne un écart de 3.704 kcal/mole. La base double Zeta donne une énergie moins stable que la base split-Valence. Puisque nous travaillons sur le même type de molécules, la présence des orbitales de diffuses introduit cette différence entre les résultats fournis par les deux base utilisés en calcul.

De même, nous avons réalisé des calculs de solvation pour les deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo. Nous avons choisi le DMSO comme solvant et comme model de solvation le modèle C-PCM. Les résultats que nous avons trouvés sont analogues aux résultats à l'état gazeux et donnent plus de stabilité à l'isomère α -D mano-indigo que α -D gluco-indigo. Les différences entre les énergies de nos deux isomères à l'état gaz et en solution sont proches. Dans le paragraphe suivant, nous allons donner plus d'interprétations sur la configuration des deux isomères.

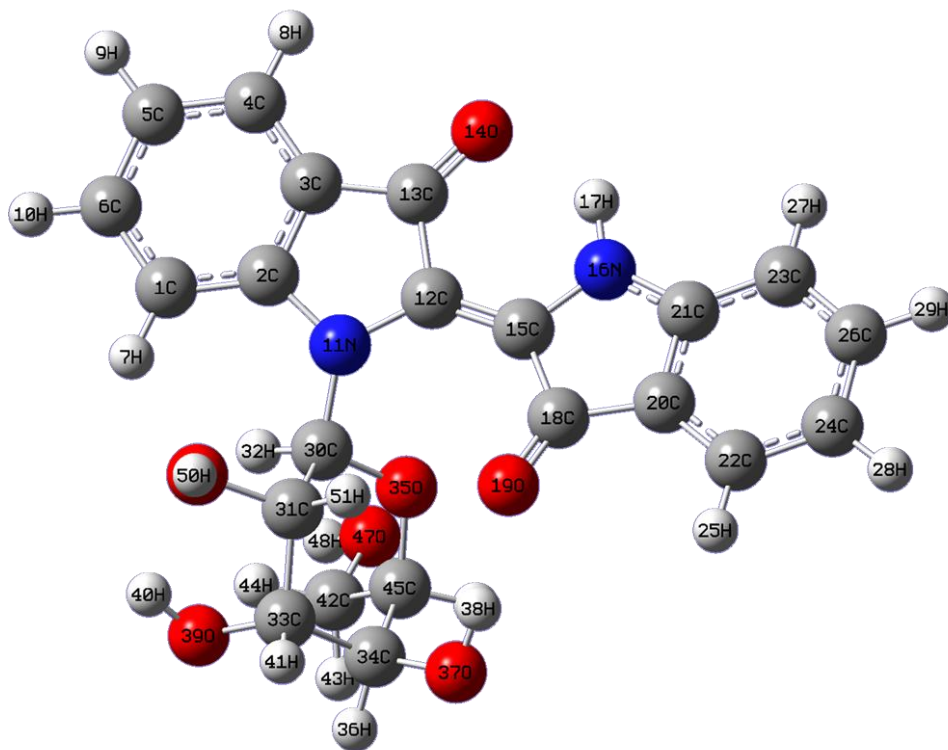
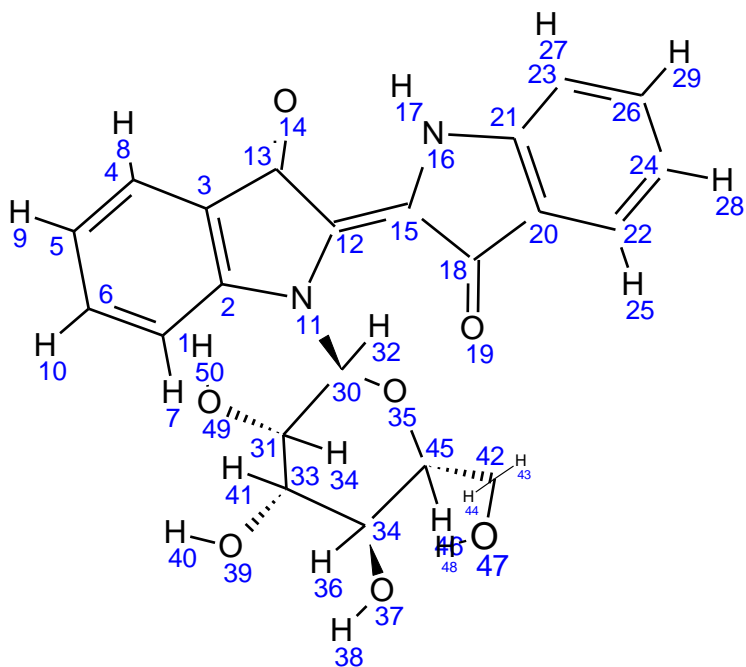


fig.5 : Structure de l'isomère N-(α -D-mannosyl) indigo.

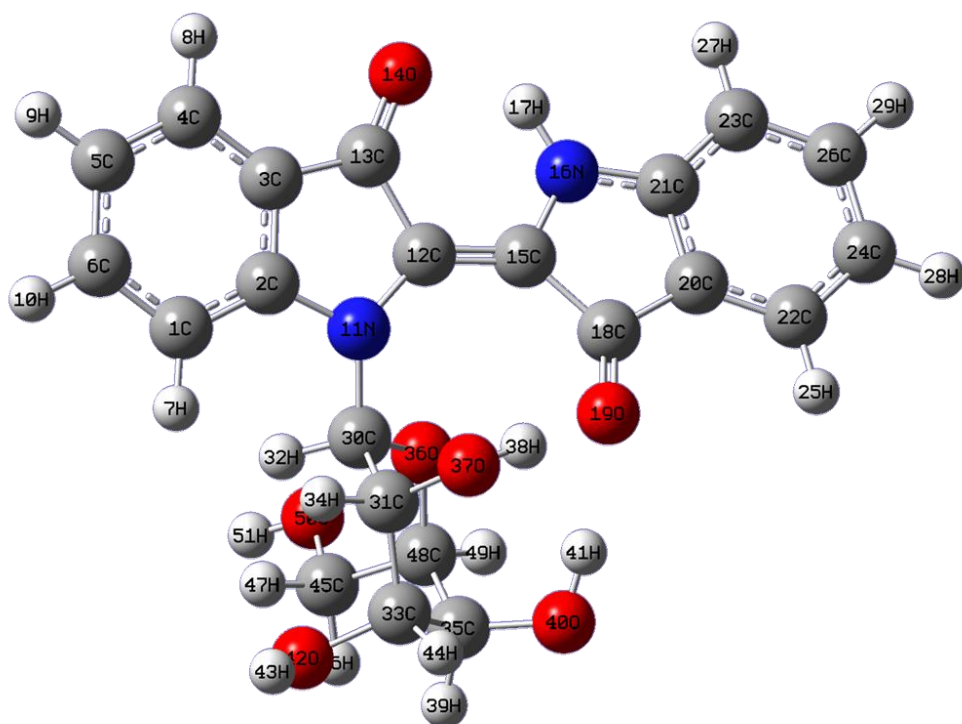
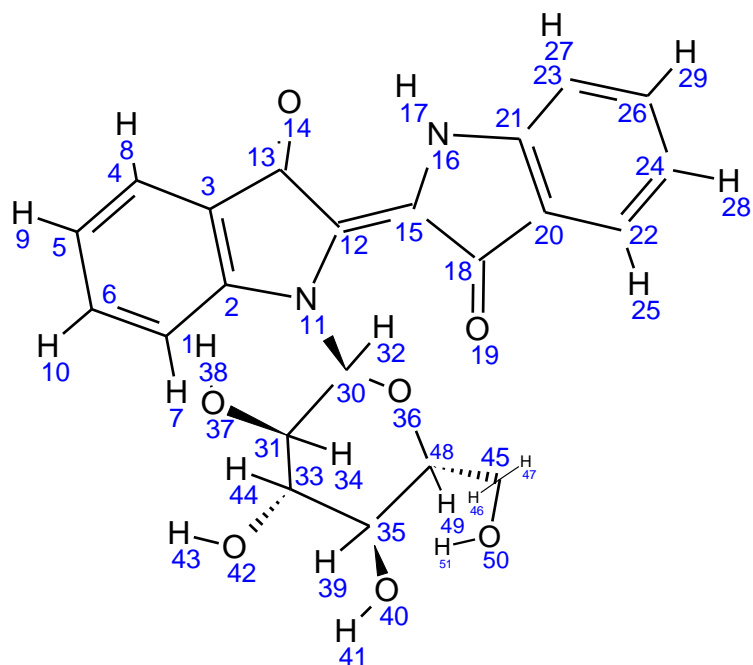


fig.6 : Structure de l'isomère N-(α -D-glucosyl) indigo.

I. 5.2/ Analyse géométrique des deux isomères

Les structures obtenues des deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo représentées ci-dessus (figures 5, 6), ont été optimisées par la fonctionnelle hybridé B3LYP et les bases 6-31+G(2d,p) et cc-PVDZ. Les paramètres géométriques obtenus sont listés dans le tableau 6. La numérotation des atomes des deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo utilisée dans ce travail est représentée dans les figures 5 et 6.

Dans le tableau 6, nous avons aussi représenté nos résultats concernant la molécule d'indigo (figure1) afin de pouvoir les comparer avec ceux obtenus pour deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo.

Table 6. Paramètres géométriques optimisés des molécules α -D mano-indigo, α -D gluco-indigo et de l'indigo obtenus par l'utilisation de la fonctionnelle hybridé B3LYP et les base 6-31+G(2d,p) , cc-pVDZ.

	α -D mano-indigo			α -D gluco-indigo			indigo
	CC-PVDZ	6-31+G(2d,p)	6-31+G(2d,p)	CC-PVDZ	6-31+G(2d,p)	6-31+G(2d,p)	CC-PVDZ
	gaz phase	gaz phase	In DMSO	gaz phase	gaz phase	In DMSO	gaz phase
	($\epsilon = 1$)	($\epsilon = 1$)	($\epsilon = 46.83$)	($\epsilon = 1$)	($\epsilon = 1$)	($\epsilon = 46.83$)	($\epsilon = 1$)
Bond length (Å)							
N11-C02	1.41	1.41	1.41	1.40	1.40	1.41	1.39
C12-N11	1.40	1.41	1.40	1.39	1.39	1.39	1.38
C15-C12	1.37	1.37	1.38	1.38	1.38	1.38	1.36
C15-N16	1.38	1.38	1.38	1.39	1.39	1.39	1.38
O19-C18	1.23	1.22	1.23	1.24	1.23	1.24	1.23
C20-C18	1.46	1.46	1.46	1.45	1.45	1.45	1.47
C21-N16	1.38	1.38	1.38	1.37	1.37	1.37	1.39
C30-N11	1.47	1.47	1.47	1.46	1.46	1.46	--
Bond angle (°)							
H07-C01-C02	121.12	120.63	120.36	120.11	122.27	122.58	121.34
N11-C02-C01	128.69	128.56	128.67	129.02	128.85	128.72	129.32
C12-N11-C02	108.15	108.01	108.28	109.26	109.05	108.95	109.90
O14-C13-C03	128.38	128.22	128.10	127.91	128.14	128.25	130.80
C15-C12-N11	131.83	132.05	132.36	133.38	133.01	132.74	125.90
N16-C15-C12	120.35	120.41	120.43	119.05	119.54	119.92	125.90
C18-C15-C12	133.05	133.30	133.47	134.97	134.49	134.11	125.70
O19-C18-C15	127.62	127.45	127.49	128.94	128.44	128.22	125.00
C20-C18-C15	104.82	104.92	105.08	105.20	105.19	105.38	104.20
C22-C20-C18	131.10	131.15	131.23	130.22	131.08	131.25	131.70

Dihedral angle(°)							
C04-C03-C02-C01	-0.38	-0.07	0.00	0.22	0.30	0.43	0.00
C05-C04-C03-C02	-0.06	-0.003	-0.06	0.23	0.20	0.14	0.00
C06-C01-C02-C03	0.56	0.18	0.16	-0.41	-0.45	-0.56	0.00
H07-C01-C06-C05	176.81	178.10	178.14	179.45	-179.65	-179.94	180.00
C12-N11-C02-C01	-178.53	-179.47	-179.47	-179.82	-179.86	-179.91	179.90
C13-C03-C02-C01	-179.64	-178.65	-178.55	-177.64	-177.47	-177.25	-180.00
O14-C13-C03-C02	179.14	178.63	178.32	177.14	177.10	177.05	180.00
C15-C12-N11-C02	172.15	173.57	173.60	174.15	173.05	172.84	-180.00
N16-C15-C12-N11	175.69	175.55	174.94	172.15	172.09	171.44	180.00
H17-N16-C15-C12	3.33	3.48	3.42	4.02	4.58	3.87	0.20
C18-C15-C12-N11	-9.45	-9.62	-10.46	-12.43	-12.86	-14.06	-0.00
O19-C18-C15-C12	-0.66	-0.56	0.10	-3.36	-3.17	-2.75	0.10
C20-C18-C15-C12	-176.75	-178.75	-176.21	-178.76	-178.23	-177.69	-179.95
C21-N16-C15-C12	176.86	177.05	176.52	178.86	176.42	177.98	179.91

De même que dans tous les autres calculs, la symétrie C1 a été maintenue pour toutes les molécules. La stabilité de l'isomère α -D mano-indigo par rapport à l'isomère α -D gluco-indigo a été bien démontrée par les valeurs géométriques obtenues de ces deux dernières. La délocalisation électronique se confirme dans les valeurs obtenues des longueurs de la liaison interne C-N (vert 1.40Å) pour les deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo. L'effet du greffage des deux épimères α -D manosyle et α -D glucosyle était remarquable, et se traduisant par l'asymétrie apparue dans la molécule d'indigo pour les deux isomères, ce qui confirme cet effet. Nous avons aussi remarqué que la planéité de l'indigo a été affectée dans l'isomère α -D gluco-indigo plus que dans l'isomère α -D mano-indigo. Les différences obtenues dans les longueurs des liaisons N11-C12 et N16-C15 et le croisement dans la longueur de la double liaison C12=C15 se sont produites à cause des deux groupements de sucre différents liés aux atomes d'azote.

L'effet de bases utilisées sur les différents paramètres géométriques des deux isomères n'était visiblement pas significatif. Les différences entre les longueurs des liaisons calculées par les deux bases 6-31+G(2d,p) et cc-pVDZ sont faibles. En revanche, les différences dans les valeurs des angles et les angles dièdres deviennent importante.

En comparant les deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo, nous avons trouvé des écarts importants dans les paramètres géométriques de ces deux molécules. Nous avons constaté que la liaison hydrogène entre le groupement amine (N11-H13) et le groupement carbonyle (C18-O19) dans la molécule d'indigo et qui disparaît dans nos deux isomères était un des paramètres responsable de la planéité de cette entité. À cause des différentes interactions entre les groupements saccharides et le groupement carbonyle de l'indigo, les angles dièdres N16-C15=C12-N11, C18-C15=C12-N11, H17-N16-C15-C12 sont variés entre accroissement et diminution dans les deux isomères. Cependant, cette variation était très importante dans l'isomère α -D gluco-indigo.

Il nous a semblé très utile d'introduire l'effet de solvant afin de confirmer nos résultats concernant la stabilité d'un isomère par rapport à l'autre à l'état gazeuse. De même, les longueurs des liaisons n'ont été pas affectées par l'effet de solvant pour les deux isomères. Pour les angles et les angles dièdres nous, avons marqué des écarts faibles. Ceci est dû aux interactions entre soluté solvant.

I. 5.3/ Moment dipolaire

Comme dans le cas des molécules α et β -L rhamno-indigo, les molécules α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo possèdent aussi les mêmes type de liaisons, d'atomes et de fonctions mais diffèrent par la disposition spatiale de celle-ci et elles présentent des propriétés physiques différentes. Nous avons choisi d'étudier les moments dipolaires qui, là aussi, nous semblent utiles pour notre étude et qui nous amèneront à mieux comprendre la structure tridimensionnelle des ses deux isomères.

Les valeurs des moments dipolaires de α -D mano-indigo, α -D gluco-indigo et de l'indigo calculés en phase gazeuse au niveau de la fonctionnelle B3LYP et la base cc-pVDZ sont représentées sur le tableau 7.

Tableau 7. Les moments dipolaires des deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo et de l'indigo.

μ (Debye)	α -D mano-indigo	α -D gluco-indigo	indigo
CC-PVDZ gaz phase ($\epsilon = 1$)	2.34	3.38	0.003

Nous avons obtenu une valeur de 2.34D pour l'isomère α -D mano-indigo et 3.38D pour α -D gluco-indigo. La différence entre ces deux valeurs est remarquable. Ces résultats nous ont montré que l'isomère α -D mano-indigo est plus polaire que α -D gluco-indigo. Ceci nous a conduit à conclure que la configuration du groupement saccharide greffé à la molécule d'indigo joue un rôle très important dans la polarisation et la stabilité de nos molécules.

I. 6/ Conclusion

Nous avons étudié les structures géométriques de deux groupes de molécules, chaque groupe est constitué de deux isomères. Cette étude nous a donné plus de détails sur la stabilité de ses isomères et sur l'effet des paramètres de géométries et de calculs sur les structures obtenues qui feront l'objet du chapitre suivant.

Références

- [1]: Hugo Solis Correa, Elba Ortiz, Victor Hugo Uc, Icela D. Barcelo Quintal and Jose Luis Hernandez Avila, *Molecular Simulation*, Vol. 37, No. 13, November 2011, 1085–1090.
- [2]: C. Cacela, R. Fausto, and M.L. Duarte, A combined matrix isolation infrared spectroscopy and MO study of 1-amino-2-propanol, *Vib. Spectrosc.* 26 (2001), pp. 113–131.

CHAPITRE II
ETUDE DES PROPRIETES
ELECTRONIQUES ET
SPECTRALES

Chapitre II: Etude des propriétés électroniques et spectrales

II. 1 Introduction

Le but du travail dans ce chapitre est de représenter les résultats des calculs de chimie quantique concernant les propriétés électroniques et spectrales de l'indigo et ses dérivés. Nous nous basons sur les résultats expérimentaux obtenus par Langer *et al.* qui concernent l'activité inhibitrice de ces composés[1], et qui ont démontré que l'Akashine; le dérivé naturel de l'indigo, a une activité contre différents types de cancer. En revanche l'indigo, le α et β -L rhamno-indigo, α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo ont une faible activité qui par fois devient nulle. D'autre part, pour qu'un inhibiteur ait une activité inhibitrice potentielle, il est nécessaire que cet inhibiteur comporte plus de deux liaisons hydrogène.

Il nous semble intéressant d'interpréter ces résultats théoriquement. En effet, la théorie qui est un complément de l'expérience permet de nous conduire vers les raisons de l'activité de certains composés ou le contraire dans d'autres. Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à l'analyse des échanges électroniques, à mettre en évidence les sites réactifs, à fournir des valeurs théoriques très précises des énergies de transition et à la détermination des déplacements chimiques des dérivés d'indigo (Spectres RMN). Notre stratégie prend aussi en compte les effets de solvatation. La théorie des orbitales frontières sera utilisée pour prédire la réactivité des composés considérés par l'analyse de leurs formes et l'effet des modifications structurales sur le gap énergétique.

II. 2 Détail De Calculs

Cette partie de notre travail concerne l'étude des propriétés électroniques et spectrales des molécules que nous étudions. Dans le chapitre précédent, il s'agissait de déterminer les propriétés structurales et géométriques de la molécule d'indigo et ses dérivés (Akashine A, α et β -L RAMNO-indigo, α -D-gluco-indigo et α -D-manno-indigo.). Les géométries obtenues sont

celles qui sont utilisées pour réaliser cette partie du travail. L'analyse des populations électroniques NBO a été effectuée pour établir les échanges électroniques, les transferts de charges et les réactions d'hyperconjugaison. Les descripteurs de réactivité globaux et locaux sont déterminés pour identifier les sites réactionnels des composés vis-à-vis des attaques électrophiles et nucléophiles. Le calcul des paramètres de résonance magnétique nucléaire (RMN) nous semble important dans notre étude afin de reproduire les résultats expérimentaux. Les déplacements chimiques de proton ^1H ont été calculés dans deux solvants différents ; le DMSO et le CHCl_3 avec le modèle C-PCM en utilisant la méthode GIAO (Gauge Independent Atomic Orbitals)[2-5]. Les structures électroniques des molécules dépendent des différents niveaux de leurs orbitales moléculaires. De ce fait, nous proposons de déterminer en premier lieu, théoriquement les valeurs énergétiques des orbitales frontières (HOMO, LUMO) ainsi le gap énergétique. Nous présentons aussi dans ce chapitre une analyse comparative des énergies d'excitations de nos composés dans 3 solvants (DMSO, DCM et éthanol) en utilisant le modèle C-PCM. Grâce à l'approche TD-DFT couplée à la fonctionnelle B3LYP, les spectres UV/VIS sont reproduits. Nous avons employé dans tous les calculs la fonctionnelle B3LYP et les bases 6-31+G(2d,p), 6-311+G(2d,p) et CC-PVDZ sous le programme G03.

II. 3 Analyse NBO

Afin d'expliquer la différence de stabilité et de réactivité entre les différents dérivés de l'indigo, nous allons examiner toutes les interactions orbitales et les effets de délocalisation électronique dans ces composés.

II. 3 -1 Analyse NBO des deux isomères α et β -L rhamno-indigo

Pour évaluer les interactions intra et intermoléculaires quantitativement, nous donnons pour chaque donneur (NBO occupée type-Lewis) ; NBO (i) et accepteur (NBO vide type-non-Lewis) ; NBO(j) l'énergie de stabilisation associée à la délocalisation $i \rightarrow j$ estimée par la théorie des perturbations du second ordre. Les résultats obtenus pour les α -L rhamno-indigo, β -L rhamno-indigo et l'Akashine A, calculés au niveau B3LYP/cc-pVDZ, sont représentés sur les tableaux 1, 2 et 3.

Les énergies d'interactions les plus importantes dans l'isomère α -L rhamno-indigo (tableau 1) reflètent la conjugaison dans les cycles benzènes du groupement indigo. Les

interactions de $\pi(\text{C1-C6})$ avec $\pi^*(\text{C2-C3})$ et $\pi^*(\text{C4-C5})$ sont de l'ordre de 22.74 et 16.31 kcal mole⁻¹ respectivement. Les interactions de $\pi(\text{C2-C3})$ avec $\pi^*(\text{C1-C6})$ et $\pi^*(\text{C4-C5})$ donnent des énergies de stabilisation de 15.82 et de 22.00 kcal mol⁻¹ respectivement. Les interactions de $\pi(\text{C4-C5})$ avec $\pi^*(\text{C1-C6})$ et $\pi^*(\text{C2-C3})$ correspondent à des énergies de stabilisation égales à 23.18 et 17.26 kcal mol⁻¹ respectivement. Les interactions de $\pi(\text{C20-C22})$ avec $\pi^*(\text{C21-C23})$ et $\pi^*(\text{C24-C26})$, de $\pi(\text{C21-C23})$ avec $\pi^*(\text{C20-C22})$ et $\pi^*(\text{C24-C26})$ et de $\pi(\text{C24-C26})$ avec $\pi^*(\text{C20-C22})$ et $\pi^*(\text{C21-C23})$ ont des énergies de stabilisation de 24.68, 16.90, 16.43, 25.26, 24.84 et 16.45 kcal mol⁻¹ respectivement. L'isomère β -L rhamno-indigo (Tableau 2) présente également les mêmes types d'interactions. Les interactions de $\pi(\text{C1-C2})$ avec $\pi^*(\text{C3-C4})$ et $\pi^*(\text{C5-C6})$ résultent des énergies de stabilisation de 16.92 et 23.85 kcal mol⁻¹ respectivement. Les interactions de $\pi(\text{C3-C4})$ avec $\pi^*(\text{C1-C2})$ et $\pi^*(\text{C5-C6})$ avec des énergies de stabilisation de 24.78 et 17.40 kcal mol⁻¹ respectivement. Les interactions de $\pi(\text{C5-C6})$ avec $\pi^*(\text{C1-C2})$ et $\pi^*(\text{C3-C4})$ avec des énergies de 17.32 et 24.36 kcal mol⁻¹ respectivement. Les interactions de $\pi(\text{C20-C22})$ avec $\pi^*(\text{C21-C23})$ et $\pi^*(\text{C24-C26})$, de $\pi(\text{C21-C23})$ avec $\pi^*(\text{C20-C22})$ et $\pi^*(\text{C24-C26})$ et de $\pi(\text{C24-C26})$ avec $\pi^*(\text{C20-C22})$ et $\pi^*(\text{C21-C23})$ donnent des énergies de 25.02, 16.66, 16.38, 25.09, 25.28 et 16.57 kcal mol⁻¹ respectivement).

Pour les deux isomères α et β , les interactions de transfert de charge faisant intervenir l'orbitale liante (π) et l'orbitale antiliante (π^*) stabilisent le système. Les interactions de $\pi(\text{C2-C3})$ et $\pi(\text{C12-C15})$ avec $\pi^*(\text{C13-O14})$ et de $\pi(\text{C12-C15})$ et $\pi(\text{C20-C22})$ avec $\pi^*(\text{C18-O19})$ avec des énergies de 30.58, 19.41, 16.66 et 25.06 kcal mol⁻¹ respectivement pour l'isomère α , et les interactions de $\pi(\text{C3-C4})$ et $\pi(\text{C12-C15})$ avec $\pi^*(\text{C13-O14})$ et de $\pi(\text{C12-C15})$ et $\pi(\text{C20-C22})$ avec $\pi^*(\text{C18-O19})$ avec des énergies de 26.00, 20.28, 16.23 et 27.24 kcal mol⁻¹ respectivement pour l'isomère β . D'autres interactions intramoléculaires ont aussi été confirmées par des valeurs d'énergies de stabilisation importantes. Ces interactions sont de type $n \text{ O} \rightarrow \sigma^*$ entre les paires non liantes de l'oxygène et l'orbitale antiliante σ^* . Dans l'isomère α , les interactions $n1(\text{O14})$ avec $\sigma^*(\text{N16-H17})$, $n1(\text{O19})$ avec $\sigma^*(\text{C30-H32})$, $n1(\text{O37})$ avec $\sigma^*(\text{C30-H32})$ et $\sigma^*(\text{C35-H44})$, $n1(\text{O38})$ avec $\sigma^*(\text{C31-H34})$, $n1(\text{O46})$ avec $\sigma^*(\text{C36-H45})$, $n1(\text{O48})$ avec $\sigma^*(\text{C33-H50})$, $n2(\text{O48})$ avec $\sigma^*(\text{O38-H39})$ sont des exemples de ces interactions (Tableau 2). De même, le β -L rhamno-indigo (Table 3) présente les mêmes types d'interactions, de $n1(\text{O14})$ avec $\sigma^*(\text{N16-H17})$, $n1(\text{O19})$ avec $\sigma^*(\text{O38-H39})$, $n2(\text{O37})$ avec $\sigma^*(\text{C30-H32})$ et $\sigma^*(\text{C35-H44})$, $n1(\text{O38})$ avec $\sigma^*(\text{C31-H34})$, $n2(\text{O38})$ avec $\sigma^*(\text{O47-H48})$,

$n_2(O47)$ avec $\sigma^*(C33-H46)$ et $\sigma^*(O49-H50)$, $n_2(O49)$ avec $\sigma^*(O36-H45)$. Afin d'expliquer la stabilité de la liaison centrale (C12-C15), nous avons examiné les interactions qui contribuent à cette dernière. Dans l'isomère α , les interactions entre $n(N11)$ et $\sigma^*(C30-O37)$, $n_2(O14)$ et $\sigma^*(C3-C13)$, $\sigma^*(C12-C13)$, $n(N16)$ et $\pi^*(C12-C15)$, $\pi^*(C21-C23)$ et entre $n_2(O19)$ et $\sigma^*(C15-C18)$, $\sigma^*(C18-C20)$ donnent plus d'explication sur la solidité de la liaison C12-C15, également dans l'isomère β , les interactions entre $n_1(N11)$ et $\pi^*(C1-C2)$, $\pi^*(C12-C15)$, entre $n_2(O14)$ et $\sigma^*(C3-C13)$, $\sigma^*(C12-C13)$, entre $n(N16)$ et $\pi^*(C12-C15)$, $\pi^*(C21-C23)$ et entre $n_2(O19)$ et $\sigma^*(C15-C18)$, $\sigma^*(C18-C20)$ donnent plus de stabilité à la liaison C12-C15. Cependant, les interactions entre $n_2(O37)$ et $\sigma^*(C30-C31)$, $\sigma^*(C35-C36)$ sont des interactions de stabilisation dans le cycle α L-rhamnose. Ces types d'interactions ont fréquemment des effets dans les composés cycliques.

Les interactions dans la molécule d'akashine A (Tableau 3) sont similaires à celles présentes dans la molécule de β -L rhamno-indigo (Tableau 2). De plus, les atomes de chlore substituant les cycles de benzène n'ont aucun effet sur les interactions dans la molécule d'akashine A. Cependant, la présence du groupe amine au niveau du fragment saccharide peut faire croître l'activité de la molécule d'akashine A, ceci est dû à la possibilité de faire des liaisons d'hydrogène intermoléculaires.

Tableau1. Les orbitales de type donneur (Lewis) et accepteur (non-Lewis), pourcentage de la densité électronique (EDX,%), les orbitales hybridées NBO et l'énergie de stabilisation pour α -L rhamno-indigo.

Donneur (i)			accepteur (j)			E(2) (kcal/mol)
(i)	EDA, %	Orbitales hybridés NBO	(j)	EDA, %	Orbitales Hybridés NBO	
(occupation)	EDB, %		(occupation)	EDB, %		
π C1-C6	52.51%	0.7246 SP1.00	π^* C2-C3	55.23%	0.7432 SP1.00	22.74
1.6817	47.49%	0.6892 SP1.00	0.45795	44.77%	-0.6601 SP1.00	
			π^* C4-C5	53.44%	0.7310 SP1.00	16.31
			0.29733	46.56%	-0.6823 SP1.00	
π C2-C3	44.77%	0.6691 SP1.00	π^* C1-C6	47.49%	0.6892 SP1.00	15.82
1.60147	55.23%	0.7432 SP1.00	0.31368	52.51%	-0.7246 SP1.00	
			π^* C4-C5	53.44%	0.7310 SP1.00	22.00
			0.29733	46.56%	-0.6823 SP1.00	
			π^* C13-O14	66.13%	0.8132 SP2.23	30.58
			0.01132	33.87%	-0.5819 SP1.36	
π C4-C5	46.56%	0.6823 SP1.00	RY π^* C1-C6	47.49%	0.6892 SP1.00	23.18
1.68274	53.44%	0.7310 SP1.00	0.31368	52.51%	-0.7246 SP1.00	
			π^* C2-C3	55.23%	0.7432 SP1.00	17.26
			0.45795	44.77%	-0.6601 SP1.00	
π C12-C15	50.34%	0.7095 SP1.00	σ^* C13-O14	66.13%	0.8132 SP2.23	19.41
1.73963	49.66%	0.7045 SP1.00	0.01132	33.87%	-0.5819 SP1.36	
			π^* C18-O19	67.89%	0.8240 SP1.00	16.66
			0.267702	32.11%	-0.5667 SP1.00	
π C20-C22	56.68%	0.7526 SP1.00	π^* C18-O19	67.89%	0.8240 SP1.00	25.06
1.63998	43.36%	0.6585 SP1.00	0.267702	32.11%	-0.5667 SP1.00	
			π^* C21-C23	53.87%	0.7340 SP1.00	24.68
			0.40107	46.13%	-0.6792 SP1.00	
			π^* C24-C26	46.48%	0.6818 SP1.00	16.90

			0.37149	53.52%	-0.7315 SP1.00	
π C21-C23	46.13%	0.6792 SP1.00	π *C20-C22	43.36%	0.6585 SP1.00	16.43
1.61576	53.87%	0.7340 SP1.00	0.39811	56.64%	-0.7526 SP1.00	
			π *C24-C26	46.48%	0.6818 SP1.00	25.25
			0.37149	53.52%	-0.7315 SP1.00	
π C24-C26	53.52%	0.7315 SP1.00	π *C20-C22	43.36%	0.6585 SP1.00	24.80
1.63891	46.48%	0.6818 SP1.00	0.39811	56.64%	-0.7526 SP1.00	
			σ *C14-C23	66.13%	0.8132 SP2.23	16.45
			0.01132	33.87%	-0.5819 SP1.36	
LP(1)N11		SP99.99	π *C2-C3	55.23%	0.7432 SP1.00	34.72
1.64048			0.45795	44.77%	-0.6601 SP1.00	
			π *C12-C15	49.66%	0.7047 SP1.00	39.80
			0.31148	50.34%	-0.7095 SP1.00	
			σ *C30-O37	66.13%	0.8254 SP3.95	7.69
			0.04773	31.87%	-0.5646 SP2.53	
LP(1)O14		SP0.76	RY*(1)C13		SP8.48	12.87
1.96559			0.01724			
			σ *N16-H17	25.27%	0.5027 SP2.30	4.14
			0.04808	74.73%	-0.8645 SP0.00	
LP(2)O14		SP99.99	σ *C3-C13	47.95%	0.6925 SP2.23	17.82
1.87009			0.05835	52.05%	-0.7215 SP1.76	
			σ *C12-C13	49.90%	0.7064 SP1.49	17.21
			0.02225	50.10%	-0.7078 SP1.48	
			σ *N16-H17	25.27%	0.5027 SP2.30	9.28
			0.04808	74.73%	-0.8645 SP0.00	
LP(1)N16		SP99.99	π *C12-C15	49.66%	0.7047 SP1.00	40.00
1.63714			0.31148	50.34%	-0.7095 SP1.00	
			π *C21-C23	53.87%	0.7340 SP1.00	45 ;05
			0.40107	46.13%	-0.6792 SP1.00	

LP(1)O19	SP0.76	RY*C18		SP9.25	13.13
1.96702		0.01688			
		σ^* C30-H32	36.33%	0.6028 SP2.58	3.13
		0.04598	63.67%	-0.7979 SP0.00	
LP(2)O19	SP99.99	σ^* C15-C18	47.09%	0.6862 SP2.03	19.90
1.87122		0.07660	52.91%	-0.7274 SP2.08	
		σ^* C18-C20	52.09%	0.7217 SP1.78	17.74
		0.06018	47.91%	-0.6922 SP2.23	
		σ^* C30-H32	36.33%	0.6028 SP2.58	6.15
		0.04598	63.67%	-0.7979 SP0.00	
LP(1)O37	SP1.38	σ^* C30-H32	36.33%	0.6028 SP2.58	1.28
1.95376		0.04598	63.67%	-0.7979 SP0.00	
		σ^* C35-H44	39.01%	0.6246 SP3.52	1.90
		0.02409	60.99%	-0.7810 SP0.00	
LP(2)O37	SP1.00	σ^* C30-C31	49.48%	0.7034 SP2.35	6.22
1.92417		0.06236	50.52%	-0.7108 SP2.65	
		σ^* C30-H32	36.33%	0.6028 SP2.58	4.99
		0.04598	63.67%	-0.7979 SP0.00	
		σ^* C35-C36	50.24%	0.7088 SP2.48	5.12
		0.05093	49.76%	-0.7054 SP2.45	
		σ^* C35-C40	49.17%	0.7012 SP2.33	6.34
		0.02658	50.83%	-0.7129 SP2.48	
LP(1)O38	SP1.10	σ^* C31-H34	38.13%	0.6175 SP3.16	1.25
1.97772		0.02519	61.87%	-0.7866 SP0.00	
LP(2)O38	SP99.99	σ^* C30-C31	49.48%	0.7034 SP2.35	8.55
1.94142		0.06236	50.52%	-0.7108 SP2.65	
LP(2)O46	SP99.99	σ^* C36-H45	39.38%	0.6276 SP3.22	8.04
1.95153		0.03537	60.62%	-0.7786 SP0.00	
LP(1)O48	SP1.21	σ^* C33-H50	38.42%	0.6198 SP3.16	3.14

1.97525		0.02872	61.58%	-0.7848 SP0.00	
LP(2)O48	SP32.28	σ^* C33-C36	50.24%	0.7088 SP2.48	7.92
1.94911		0.05093	49.76%	-0.7054 SP2.45	
		σ^* C33-H50	38.42%	0.6198 SP3.16	1.99
		0.02872	61.58%	-0.7848 SP0.00	
		σ^* O38-H39	25.67%	0.5067 SP3.93	2.35
		0.01924	74.33%	-0.8621 SP0.00	

Tableau2. Les orbitales de type donneur (Lewis) et accepteur (non-Lewis), pourcentage de la densité électronique (EDX,%), les orbitales hybrides NBO et l'énergie de stabilisation pour β -L rhamno-indigo.

Donneur (i)			accepteur (j)			E(2) (kcal/mol)
(i)	EDA, %	orbitales hybridés	(j)	EDA, %	Orbitales Hybridés	
(occupation)	EDB, %	NBO	(occupation)	EDB, %	NBO	
π C1-C2	53.22%	0.7296 SP1.00	π^* C3-C4	43.91%	0.6627 SP1.00	16.92
1.63315	46.78%	0.6839 SP1.00	0.93264	56.09%	-0.7489 SP1.00	
			π^* C5-C6	47.08%	0.6862 SP1.00	23.85
			0.3551	52.92%	-0.7274 SP1.00	
π C3-C4	56.66%	0.7489 SP1.00	π^* C1-C2	46.78%	0.6839 SP1.00	24.78
1.62914	43.91%	0.6627 SP1.00	0.39553	53.22%	-0.7296 SP1.00	
			π^* C5-C6	47.08%	0.6862 SP1.00	17.40
			0.3551	52.92%	-0.7274 SP1.00	
			π^* C13-O14	68.79%	0.8294 SP1.00	26.00
			0.28864	31.21%	-0.5587 SP1.00	
π C5-C6	52.92%	0.7274 SP1.00	π^* C1-C2	46.78%	0.6839 SP1.00	17.32
1.63509	47.08%	0.6862 SP1.00	0.39553	53.22%	-0.7296 SP1.00	
			π^* C3-C4	43.91%	0.6627 SP1.00	24.36
			0.93264	56.09%	-0.7489 SP1.00	
π C12-C15	51.03%	0.7144 SP1.00	π^* C13-C14	68.79%	0.8294 SP1.00	20.28
1.73388	48.97%	0.6998 SP1.00	0.28864	31.21%	-0.5587 SP1.00	
			π^* C18-O19	69.68%	0.8347 SP1.00	16.23
			0.28409	30.32%	-0.5507 SP99.99	
π C20-C22	56.99%	0.7550 SP1.00	π^* C18-O19	69.68%	0.8347 SP1.00	27.24
1.63216	43.01%	0.6558 SP1.00	0.28409	30.32%	-0.5507 SP99.99	
			π^* C21-C23	53.74%	0.7334 SP1.00	25.02
			0.3966	46.21%	-0.6798 SP1.00	
			π^* C24-C26	46.40%	0.6812 SP1.00	16.66

			0.36729	53.60%	-0.7322 SP1.00	
π C21-C23	46.21%	0.6798 SP1.00	π^* C20-C22	43.01%	0.6558 SP1.00	16.38
1.61560	53.79%	0.7334 SP1.00	0.40311	56.99%	-0.7550 SP1.00	
			π^* C24-C26	46.40%	0.6812 SP1.00	25.09
			0.36729	53.60%	-0.7322 SP1.00	
π C24-C26	53.60%	0.7321 SP1.00	π^* C20-C22	43.01%	0.6558 SP1.00	25.28
1.63112	46.40%	0.6812 SP1.00	0.40311	56.99%	-0.7550 SP1.00	
			π^* C21-C23	53.74%	0.7334 SP1.00	16.57
			0.3966	46.21%	-0.6798 SP1.00	
π C18-O19	30.32%	0.5507 SP1.00	σ^* O38-H39	22.51%	0.4744 SP2.96	1.07
1.96006	69.68%	0.8347 SP99.99	0.06501	77.49%	-0.8803 SP0.00	
LP(1)N11		SP65.25	π^* C1-C2	46.78%	0.6839 SP1.00	36.17
1.65821			0.39553	53.22%	-0.7296 SP1.00	
			π^* C12-C15	48.97%	0.6998 SP1.00	34.68
			0.30971	51.03%	-0.7144 SP1.00	
LP(1)O14		SP0.76	RY(1)C13	--	SP8.04	12.89
1.96511			0.01725			
			σ^* N16-H17	25.18%	0.5018 SP2.32	4.34
			0.04972	74.82%	-0.8650 SP0.00	
LP(2)O14		SP99.99	σ^* C3-C13	47.87%	0.6919 SP2.23	17.89
1.86812			0.05879	52.13%	-0.7220 SP1.78	
			σ^* C12-C13	47.46%	0.6889 SP2.26	17.29
			0.06976	52.54%	-0.7248 SP2.06	
			σ^* N16-H17	25.18%	0.5018 SP2.32	9.64
			0.04972	74.82%	-0.8650 SP0.00	
LP(1)N16		SP99.99	π^* C12-C15	48.97%	0.6998 SP1.00	40.65
1.6349			0.30971	51.03%	-0.7144 SP1.00	
			π^* C21-C23	53.74%	0.7334 SP1.00	44.19
			0.3966	46.21%	-0.6798 SP1.00	

LP(1)O19	SP0.87	RY*(1)C18		SP9.07	11.01
1.95040		0.01647			
		σ^* O38-H39	22.51%	0.4744 SP2.96	10.50
		0.06501	77.49%	-0.8803 SP0.00	
LP(2)O19	SP27.92	σ^* C15-C18	47.28%	0.6876 SP2.03	14.28
1.86598		0.07389	52.72%	-0.7261 SP2.06	
		σ^* C18-C20	51.95%	0.7208 SP1.78	17.79
		0.05595	48.05%	-0.6932 SP2.22	
		σ^* O38-H39	22.51%	0.4744 SP2.96	17.67
		0.06501	77.49%	-0.8803 SP0.00	
LP(2)O37	SP9.99	σ^* C30-H32	38.89%	0.6236 SP3.04	7.20
1.97025		0.0404	61.11%	-0.7818 SP0.00	
		σ^* C35-H44	48.79%	0.6985 SP2.42	5.66
		0.01417	51.21%	-0.7156 SP2.41	
LP(1)O38	SP1.42	σ^* C31-H34	38.72%	0.6223 SP3.32	2.33
1.97025		0.02675	61.28%	-0.7828 SP0.00	
LP(2)O38	SP46.07	σ^* O47-H48	25.27%	0.5027 SP3.89	3.59
1.92700		0.02486	74.73%	-0.8645 SP0.00	
		σ^* C33-H46	38.96%	0.6242 SP3.33	1.13
LP(2)O47	SP99.99	0.03116	61.04%	-0.7813 SP0.00	
1.94252		σ^* O49-H50	25.89%	0.5088 SP4.13	1.06
		0.01380	74.11%	-0.8609 SP0.00	
LP(2)O49	SP99.99	σ^* C36-H45	38.86%	0.6234 SP3.32	8.49
1.95469		0.04104	61.14%	-0.7819 SP0.00	

Tableau3. Les orbitales de type donneur (Lewis) et accepteur (non-Lewis), pourcentage de la densité électronique (EDX,%), les orbitales hybrides NBO et l'énergie de stabilisation pour l'Akashine

Donneur (i)			accepteur (j)			E(2) (kcal/mol)
(i)	EDA, %	Orbitales hybridés	(j)	EDA, %	orbitales hybridés	
(occupation)	EDB, %	NBO	(occupation)	EDB, %	NBO	
σ C1-C2	48.70%	0.6979 SP1.88	π^* C3-C4	44.43%	0.6666 SP1.00	17.71
1.97353	51.30%	0.7162 SP1.61	0.39122	55.57%	-0.7455 SP1.00	
π C1-C2	52.66%	0.7257SP1.00	π^* C5-C6	44.63%	0.6680 SP1.00	25.30
1.62633	47.34%	0.6881SP1.00	0.41206	55.37%	-0.7441 SP1.00	
σ C1-C6	50.25%	0.7088 SP1.79	σ^* C2-N10	62.70%	0.7919 SP2.67	6.45
1.96839	49.75%	0.7054 SP1.76	0.03206	37.30%	-0.6107 SP2.12	
			σ^* C5-C147	54.93%	0.7412 SP3.47	4.42
			0.03134	45.07%	-0.6713 SP4.38	
σ C3-C4	51.23%	0.7158 SP1.68	σ^* C5-C147	54.93%	0.7412 SP3.47	5.28
1.96502	48.77%	0.6983 SP1.85	0.03134	45.07%	-0.6713 SP4.38	
π C3-C4	51.23%	0.7455 SP1.00	π^* C1-C2	47.34%	0.6881 SP1.00	23.84
1.96502	48.77%	0.6666 SP1.00	0.39971	52.66%	-0.7257 SP1.00	
			π^* C5-C6	44.63%	0.6680 SP1.00	18.15
			0.41206	55.37%	-0.7441 SP1.00	
			π^* C12-O13	68.62%	0.8282 SP1.00	25.09
			0.28631	31.38%	-0.5602 SP1.00	
π C5-C6	55.37%	0.7441 SP1.00	π^* C1-C2	47.34%	0.6881 SP1.00	15.87
1.64998	44.63%	0.6680 SP1.00	0.39971	52.66%	-0.7257 SP1.00	
			π^* C3-C4	44.43%	0.6666 SP1.00	23.16
			0.39122	55.57%	-0.7455 SP1.00	
π C11-C14	51.04%	0.7144 SP1.00	π^* C12-O13	68.62%	0.8282 SP1.00	20.47
1.73058	48.96%	0.6999 SP1.00	0.28631	31.38%	-0.5602 SP1.00	
			π^* C17-O18	69.27%	0.8323 SP1.00	16.94
			0.27572	30.73%	-0.5544 SP99.99	

σ C14-N16	38.09%	0.6172 SP2.76	σ^* N10-C11	37.24%	0.6103 SP1.98	5.24
1.97803	61.91%	0.7868 SP2.00	0.0289	62.76%	-0.7922SP2.44	
π C19-C21	56.42%	0.7511 SP1.00	π^* C17-O18	69.27%	0.8323 SP1.00	25.84
1.63659	43.58%	0.6603 SP1.00	0.27572	30.73%	-0.5544 SP99.99	
			π^* C20-C22	53.16%	0.7291 SP1.00	24.15
			0.40023	46.84%	-0.6844 SP1.00	
			π^* C23-C25	44.00%	0.6633 SP1.00	17.38
			0.42082	56.00%	-0.7483 SP1.00	
π C20-C22	46.84%	0.6844SP1.00	π^* C19-C21	43.58%	0.6602 SP1.00	17.23
1.61015	53.16%	0.7291SP1.00	0.40010	56.42%	-0.7511 SP1.00	
			π^* C23-C25	44.00%	0.6633 SP1.00	26.60
			0.42082	56.00%	-0.7483 SP1.00	
π C23-C25	56.00	0.7483SP1.00	π^* C19-C21	43.58%	0.6602 SP1.00	23.97
1.64719	44.00	0.6633SP1.00	0.40010	56.42%	-0.7511 SP1.00	
			π^* C20-C22	53.16%	0.7291 SP1.00	15.24
			0.40023	46.84%	-0.6844 SP1.00	
LP(1)N10			π^* C1-C2	47.34%	0.6881 SP1.00	36.45
1.65465		SP66.80	0.39971	52.66%	-0.7257 SP1.00	
					0.6997 SP1.00	
			π^* C11-C14	48.96%		35.02
			0.31250	51.04%	-0.7144 SP1.00	
					0.5012 SP2.32	
LP(1)O13			σ^* N15-H16	25.12%		4.36
1.96512		SP0.75	0.04961	74.88%	-0.8653 SP0.00	
					0.5018 SP2.32	
			σ^* C12-C13	25.18%		9.64
			0.06976	74.82%	-0.8650 SP0.00	
					0.6909 SP2.23	
LP(2)O13			σ^* C3-C12	47.73%		18.11
1.86705		SP99.99	0.05908	52.27%	-0.7230 SP1.79	
					0.6893 SP2.27	
			σ^* C11-C12	47.52%		
			0.06961	52.48%	-0.7244 SP2.04	17.31
					0.5012 SP2.32	
			σ^* N15-H16	25.12%		
					-0.8653 SP0.00	

		0.04961	74.88%	0.6997 SP1.00	9.63
LP(1)N15		π^* C11-C14	48.96%	-0.7144 SP1.00	
1.63348	SP99.99	0.31250	51.04%	0.7291 SP1.00	40.70
		π^* C20-C22	53.16%	-0.6844 SP1.00	
		0.40023	46.84%	SP8.94	43.87
		RY*(1)C17			
		0.01656		0.4759 SP2.98	11.19
LP(1)O18		σ^* O36-H37	22.65%	-0.8795 SP0.00	
1.95124	SP0.85	0.06252	77.35%	0.6878 SP2.03	10.49
LP(2)O18		σ^* C14-C17	47.30%	-0.7259SP2.05	
1.86598	SP1.42	0.07441	52.70%	0.7220 SP1.80	15.00
		σ^* C17-C17	52.12%	-0.6919 SP2.22	
		0.05663	47.88%	0.4759 SP2.98	18.15
		σ^* O36-H37	22.65%	-0.8795 SP0.00	
		0.06252	77.35%		16.42

II. 3 -2 Analyse NBO des deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo

Pour évaluer les interactions intra et intermoléculaires quantitativement, nous donnons pour chaque donneur (NBO occupée type-Lewis) NBO (i) et accepteur (NBO vide type-non-Lewis) NBO(j) l'énergie de stabilisation associée à la délocalisation $i \rightarrow j$ estimée par la théorie des perturbations du second ordre. Les résultats obtenus pour α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo, calculés au niveau du B3LYP/cc-pVDZ, sont présentés dans les tableaux 4 et 5.

Tableau4. Les orbitales de type donneur (Lewis) et accepteur (non-Lewis), pourcentage de la densité électronique (EDX,%), les orbitales hybrides NBO et l'énergie de stabilisation pour **α -D-mano-indigo**

Donneur (i)			Accepteur(j)			E(2) (kcal/mol)
(i)	EDA, %	Orbitales hybridés	(j)	EDA, %	Orbitales hybridés	
(occupation)	EDB, %	NBO	(occupation)	EDB, %	NBO	
π C1-C2	52,53%	0,7248 SP1,00	π^* C3-C4	44,21%	0,6649 SP1,00	17.70
1.62394	47,47%	0,6890 SP1,00	0,39778	55,79%	-0,7469 SP1,00	
			π^* C5-C6	47,25%	0,6874 SP1,00	23.98
			0,36077	52,75%	-0,7263 SP1,00	
σ C1-C6	50,53%	0,7108 SP1,79	σ^* C2-N11	62,77%	0,7923 SP2,71	6.61
1.97442	49,47%	0,7034 SP1,78	0,03231	37,23%	-0,6101 SP2,12	
σ C3-C4	51,64%	0,7186 SP1,67	σ^* C2-C3	49,94%	0,7067 SP1,90	5.02
1,97189	48,47%	0,6954 SP1,87	0,03031	50,06%	-0,7076 SP2,16	
π C3-C4	55,79%	0,7469 SP1,00	π^* C1-C2	47,47%	0,6890 SP1,00	24.27
1,62777	44,21%	0,6649 SP1,00	0,38404	52,53%	-0,7248 SP1,00	
			π^* C5-C6	47,25%	0,6874 SP1,00	17.75
			0,36077	52,75%	-0,7263 SP1,00	
			π^* C13-O14	68,75%	0,8292 SP1,00	25.71
			0,28527	31,25%	-0,5590 SP1,00	
σ C4-H8	62,33%	0,7895 SP2,44	σ^* C2-C3	49,94%	0,7067 SP1,90	5.32
1.97980	37,67%	0,6138 SP0,00	0,03031	50,06%	-0,7076 SP2,16	
π C5-C6	52,75%	0,7263SP1,00	π^* C1-C2	47,47%	0,6890 SP1,00	17.56
1.63523	47,25%	0,6874SP1,00	0,38404	52,53%	-0,7248 SP1,00	
			π^* C3-C4	44,21%	0,6649 SP1,00	24.11
			0,39778	55,79%	-0,7469 SP1,00	
σ C12-C13	52,53%	0,7248 SP2,30	σ^* C15-C18	47,27%	0,6875 SP2,00	5.89
1,96530	47,47%	0,6890 SP2,07	0,07343	52,73%	-0,7262 SP2,05	
π C12-C15	50,95%	0,7138 SP1,00	π^* C13-O14	68,62%	0,8292 SP1,00	20.43

1,73213	49,05%	0,7004 SP99,99	0,28527	31,38%	-0,5590 SP1,00	
			π^* C18-O19	69,84%	0,8357 SP99,99	17.41
			0,28866	30,16%	-0,5492 SP99,99	
σ C15-N16	38,10%	0,6172 SP2,74	σ^* N11-C12	37,45%	0,6120 SP2,04	4.98
1,97174	61,90%	0,7868 SP1,99	0.02880	62,55%	-0,7909 SP2,46	
π C20-C22	52,96%	0,7547 SP1.00	π^* C18-O19	69,84%	0,8357 SP99,99	27.16
1,63220	43,04%	0,6561 SP1.00	0,28866	30,16%	-0,5492 SP99,99	
			π^* C21-C23	53,98%	0,7340 SP1,00	24.88
			0.39684	46,02%	-0,6792 SP1,00	
			π^* C24-C26	46,40%	0,6811 SP1,00	16.90
			0.36883	53,60%	-0,7322 SP1,00	
π C21-C23	46,13%	0,6792SP1.00	π^* C20-C22	43,04%	0,6561 SP1,00	16.24
1,61571	53,87%	0,7340SP1.00	0,40277	56,96%	-0,7547 SP1,00	
			π^* C24-C26	46,40%	0,6811 SP1,00	25.19
			0.36883	53,60%	-0,7322 SP1,00	
π C24-C26	53,60%	0,7322 SP1.00	π^* C20-C22	43,04%	0,6561 SP1,00	25.23
1,63194	46,40%	0,6811 SP1,00	0,40277	56,96%	-0,7547 SP1,00	
			π^* C21-C23	53,98%	0,7347 SP1,00	16.54
			0.39684	46,02%	-0,6784 SP1,00	
LP(1)N11		SP33,57	π^* C1-C2	47,47%	0,6890 SP1,00	31.66
1,67274			0,38404	52,53%	-0,7248 SP1,00	
			π^* C12-C15	49,05%	0,7061 SP1,00	31.36
			0,30044	50,95%	-0,7081 SP1,00	
LP(1)O14		SP0,76	RY*C13		SP8,03	13.08
1,96629			0,01748			
			σ^* C12-C13	47,47%	0,6890 SP2,23	4.13
			0,06957	52,53%	-0,7248 SP2,06	
LP(2)O14		SP99,99	σ^* C3-C13	47,87%	0,6919 SP2,23	18.00
1,87040			0.05958	52,13%	-0,7220 SP1,78	

		σ^* C12-C13	47,47%	0,6890 SP2,23	17.54
		0,06957	52,53%	-0,7248 SP2,06	
		σ^* N16-H17	25,36%	0,5036 SP2,33	8.18
		0,04598	74,64%	-0,8639 SP0,00	
LP(1)N16	SP99,99	σ^* C12-C15	49,99%	0,7071 SP1,49	40.36
1,63750		0,02260	50,01%	-0,7071 SP1,48	
		π^* C21-C23	53,98%	0,7347 SP1,00	44.19
		0,39684	46,02%	-0,6784 SP1,00	
LP(1)O19	SP0,76	RY*C18		SP8.72	12.06
1,95299		0,01735			
		σ^* O37-H38	24,24%	0,4924 SP3,32	8.84
		0,03588	75,76%	-0,8704 SP0,00	
LP(2)O19	SP1,00	σ^* C15-C18	47,27%	0,6875 SP2,00	20.62
1,88507		0,07343	52,73%	-0,7262 SP2,05	
		σ^* C18-C20	51,87%	0,6886 SP2,00	16.44
		0,3966	48,13%	-0,7252 SP2,05	
LP(2)O35	SP99,99	σ^* C30-C31	49,56%	0,7040 SP2,24	6.08
1,91782		0,05391	50,44%	-0,7102 SP2,68	
		σ^* C30-H32	38,59%	0,6212 SP2,96	7.32
		0,03886	61,41%	-0,7836 SP0,00	
		σ^* C42-C45	50,70%	0,7120 SP2,42	6.71
		0,03824	49,30%	-0,7022 SP2,42	
LP(2)O37	SP99,99	σ^* C33-C34	49,20%	0,7014 SP2,50	7.56
1,94745		0,04640	50,80%	-0,7128 SP2,60	
		σ^* C34-C45	50,64%	0,7116 SP2,54	5.81
		0,04764	49,36%	-0,7026 SP2,41	
LP(2)O39	SP9,99	σ^* C33-H41	38,82%	0,6230SP3,19	8.60
1,94777		0,03545	61,18%	-0,7822SP0,00	
LP(2)O47	SP99,99	σ^* C42-H43	40,03%	0,6327SP3,14	8.01
		0,04764	59,97%	-0,7744SP0,00	

1,95823		0,02827	39.47%	0,6283SP2,91	
		σ^* C42-H44	60.53%	-0,7780SP0,00	5.06
		0.03072	49.31%	0.7022SP2,53	
LP(2)O49	SP99,99	σ^* C31-C33	50.69%	-0.7120SP2,60	6.29
1,94689		0.04914			

Tableau5. Les orbitales de type donneur (Lewis) et accepteur (non-Lewis), pourcentage de la densité électronique (EDX,%), les orbitales hybrides NBO et l'énergie de stabilisation pour **α -D-glucosyl-indigo**

Donneur (i)			Accepteur(j)			E(2) (kcal/mol)
(i)	EDA, %	Orbitales hybridés	(j)	EDA, %	Orbitales hybridés	
(occupation)	EDB, %	NBO	(occupation)	EDB, %	NBO	
π C1-C2	53,31%	0,7302 SP1,00	π^* C3-C4	46,69%	0,6833 SP1,00	16,95
1,63155	46,69%	0,6833 SP1,00	0,39461	53,31%	-0,7302 SP1,00	
			π^* C5-C6	47,07%	0,6860 SP1,00	23,99
			0,35582	52,93%	-0,7276 SP1,00	
π C1-C6	50,67%	0,7119 SP1,78	σ^* C2-N11	62,83%	0,7926 SP2,69	06,64
1,97446	49,33%	0,7023 SP1,79	0,03271	37,17%	-0,6097 SP2,12	
σ C3-C4	51,65%	0,7187 SP1,67	σ^* C2-C3	49,80%	0,7057 SP1,90	05,03
1,97801	48,35%	0,6953 SP1,87	0,02969	50,20%	-0,7086 SP2,18	
π C3-C4	56,15%	0,7493 SP1,00	π^* C1-C2	46,69%	0,6833 SP1,00	24,79
1,63077	43,85%	0,6622 SP1,00	0,39461	53,31%	-0,7302 SP1,00	
			π^* C5-C6	47,07%	0,6860 SP1,00	17,35
			0,35582	52,93%	-0,7276 SP1,00	
			π^* C13-O14	68,62%	0,8284 SP1,00	25,87
			0,27970	31,38%	-0,5602 SP1,00	
σ C4-H8	62,40%	0,7899 SP2,44	σ^* C2-C3	49,80%	0,7057 SP1,90	05,37
1,97971	37,60%	0,6132 SP0,00	0,02969	50,20%	-0,7086 SP2,18	
π C5-C6	52,93%	0,7276SP1,00	π^* C1-C2	46,69%	0,6833 SP1,00	17,17
1,63721	47,07%	0,6860SP1,00	0,39461	53,31%	-0,7302 SP1,00	
			π^* C3-C4	69,68%	0,8347 SP1,00	24,29
			0,39461	30,32%	-0,5507 SP1,00	
σ C12-C13	52,53%	0,7248 SP2,30	σ^* C15-C18	47,41%	0,6886 SP2,00	06,13
1,96431	47,47%	0,6809 SP2,07	0,3966	52,59%	-0,7252 SP2,05	
π C12-C15	50,14%	0,7081 SP1,00	π^* C13-O14	68,62%	0,8284 SP1,00	19,74
1,72472	49,86%	0,7061 SP1,00	0,27970	31,38%	-0,5602 SP1,00	

			$\pi^*C18-O19$	71,31%	0,8444 SP99,99	18,12
			0,31962	28,69%	-0,5356 SP99,99	
$\sigma C15-N16$	38,12%	0,6174 SP2,77	$\sigma^*N11-C12$	37,21%	0,6100 SP1,96	05,25
1,97780	61,88%	0,7866 SP2,02	0,02936	62,79%	-0,7924 SP2,42	
$\pi C20-C22$	57,24%	0,7566SP1.00	$\pi^*C18-O19$	71,31%	0,8444 SP99,99	29,60
1,62468	42,76%	0,6539SP1.00	0,31962	28,69%	-0,5356 SP99,99	
			$\pi^*C21-C23$	53,98%	0,7347 SP1,00	25,21
			0,39975	46,02%	-0,6784 SP1,00	
			$\pi^*C24-C26$	46,27%	0,6802 SP1,00	16,88
			0,37304	53,73%	-0,7330 SP1,00	
$\pi C21-C23$	46,02%	0,6784SP1.00	$\pi^*C20-C22$	42,76%	0,6539 SP1,00	16,18
1,61074	53,98%	0,7347SP1.00	0,14064	57,24%	-0,7566 SP1,00	
			$\pi^*C24-C26$	46,27%	0,6802 SP1,00	25,46
			0,37304	53,73%	-0,7330 SP1,00	
$\pi C24-C26$	53,73%	0,7330SP1.00	$\pi^*C20-C22$	42,76%	0,6539 SP1,00	25,64
1,62515	46,27%	0,6802SP1,00	0,14064	57,24%	-0,7566 SP1,00	
			$\pi^*C21-C23$	53,98%	0,7347 SP1,00	16,57
			0,39975	46,02%	-0,6784 SP1,00	
LP(1)N11		SP99,99	π^*C1-C2	46,69%	0,6833 SP1,00	38,04
1,63966			0,39461	53,31%	-0,7302 SP1,00	
			$\sigma^*C12-C15$	49,86%	0,7061 SP1,00	37,61
			0,31337	50,14%	-0,7081 SP1,00	
LP(1)O14		SP0,77	RY*C13		SP7,94	12,96
1,96524			0,01727			
LP(2)O14		SP99,99	$\sigma^*C3-C13$	47,87%	0,6890SP2,23	17,85
1,86821			0,05869	52,13%	-0,7220 SP1,77	
			$\sigma^*C12-C13$	47,47%	0,6890 SP2,30	17,65
			0,07048	52,53%	-0,7248 SP2,07	
			$\sigma^*N16-H17$	25,25%	0,5025SP2,13	09,35

		0,04855	74,75%	-0,8646	SP0,00	
LP(1)N16	SP99,99	σ^* C12-C15	49,86%	0,7061	SP1,00	39,78
1,63616		0,31337	50,14%	-0,7081	SP1,00	
		π^* C21-C23	53,98%	0,7347	SP1,00	45,14
		0,39975	46,02%	-0,6784	SP1,00	
LP(1)O19	SP0,88	RY*C18			SP9,53	10,13
1,94083		0,01571				
		σ^* O37-H38	23,35%	0,4832	SP3,09	07,80
		0,05654	76,65%	-0,8755	SP0,00	
		σ^* O40-H41	24,42%	0,4942	SP3,32	08,06
		0,03186	75,58%	-0,8693	SP0,00	
LP(2)O19	SP26,92	σ^* C15-C18	47,41%	0,6886	SP2,00	13,48
1,87551		0,3966	52,59%	-0,7252	SP2,05	
		σ^* C18-C20	51,87%	0,7202	SP1,77	17,10
		0,05389	48,13%	-0,6938	SP2,20	
		σ^* O37-H38	23,35%	0,4832	SP3,09	14,81
		0,05654	76,65%	-0,8755	SP0,00	
LP(2)O36	SP1,28	σ^* C30-H32	38,64%	0,6216	SP2,92	07,12
1,96800		0,03727	61,36%	-0,7834	SP0,00	
LP(2)O37	SP99,99	σ^* C31-C33	49,69%	0,7049	SP2,52	09,10
1,93914		0,05629	50,31%	-0,7093	SP2,53	
LP(2)O40	SP9,99	σ^* C33-C35	49,53%	0,7038	SP2,54	8,89
1,94710		0,04721	50,47%	-0,7104	SP2,60	
LP(2)O42	SP99,99	σ^* C33-H44	38,25%	0,6184	SP3,15	5,14
1,95454		0,02787	61,75%	-0,7858	SP0,00	
LP(2)O50	SP99,99	σ^* C45-H46	39,96%	0,6321	SP3,14	7,78
1,95811		0,02787	60,04%	-0,7749	SP0,00	
		σ^* C45-H47	39,46%	0,6282	SP2,90	5,36
		0,03100	60,54%	-0,7781	SP0,00	

Les énergies d'interaction les plus importantes dans l'isomère α -D mano-indigo (Tableau 4) représentent la conjugaison dans les cycles benzènes du groupement indigo. Les interactions de $\pi(\text{C1-C2})$ avec $\pi^*(\text{C3-C4})$ et $\pi^*(\text{C5-C6})$ sont de l'ordre de 17.70 et 23.98 kcal mole⁻¹ respectivement. Les interactions de $\pi(\text{C3-C4})$ avec $\pi^*(\text{C1-C2})$, $\pi^*(\text{C5-C6})$ donnent des énergies de stabilisation de 24.27 et 17.75 kcal mol⁻¹ respectivement. Les interactions de $\pi(\text{C5-C6})$ avec $\pi^*(\text{C1-C2})$ et $\pi^*(\text{C3-C4})$ correspondent à des énergies de stabilisation égales à 17.56 et 24.11 kcal mol⁻¹ respectivement. Les interactions de $\pi(\text{C20-C22})$ avec $\pi^*(\text{C21-C23})$ et $\pi^*(\text{C24-C26})$, de $\pi(\text{C21-C23})$ avec $\pi^*(\text{C20-C22})$ et $\pi^*(\text{C24-C26})$ et de $\pi(\text{C24-C26})$ avec $\pi^*(\text{C20-C22})$ et $\pi^*(\text{C21-C23})$ ont des énergies de stabilisation de 20.43, 17.41, 27.16, 24.88, 16.90, 16.24, 25.19, 25.23 et 16.54 kcal mol⁻¹ respectivement. L'isomère α -D gluco-indigo (Tableau 5) présente les mêmes types d'interactions. Ces interactions sont $\pi(\text{C1-C2})$ avec $\pi^*(\text{C3-C4})$ et $\pi^*(\text{C5-C6})$, $\pi(\text{C3-C4})$ avec $\pi^*(\text{C1-C2})$ et avec $\pi^*(\text{C5-C6})$, $\pi(\text{C5-C6})$ avec $\pi^*(\text{C1-C2})$ et avec $\pi^*(\text{C3-C4})$, $\pi(\text{C20-C22})$ avec $\pi^*(\text{C21-C23})$ et avec $\pi^*(\text{C24-C26})$, $\pi(\text{C21-C23})$ avec $\pi^*(\text{C20-C22})$ et avec $\pi^*(\text{C24-C26})$ et $\pi(\text{C24-C26})$ avec $\pi^*(\text{C20-C22})$ et avec $\pi^*(\text{C21-C23})$. Les énergies de stabilisation qui correspondent à ces interactions sont égales respectivement à : 16.95, 23.99, 24.79, 17.35, 17.17, 24.29, 25.21, 16.88, 16.18, 25.46, 25.64 et 16.57 kcal mol⁻¹.

Les interactions de transfert de charge se produisant entre l'orbitale liante (π) et l'orbitale antiliante (π^*) stabilisent les deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo. Ces interactions sont : $\pi(\text{C3-C4})$ et $\pi(\text{C12-C15})$ avec $\pi^*(\text{C13-O14})$ et de $\pi(\text{C12-C15})$ et $\pi(\text{C20-C22})$ avec $\pi^*(\text{C18-O19})$ avec des énergies de 25.71, 20.43, 17.41 et 27.16 kcal mol⁻¹ respectivement pour le α -D mano-indigo, et avec des énergies de 25.87, 19.74, 18.12 et 29.21 kcal mol⁻¹ respectivement pour le α -D gluco-indigo. D'autres interactions intramoléculaires ont été aussi confirmées par des valeurs d'énergies de stabilisation remarquables. Ces interactions sont de type $n\text{O} \rightarrow \sigma^*$ entre les paires non liantes de l'oxygène et l'orbitale antiliante σ^* . Dans l'isomère α -D mano-indigo, les interactions $n1(\text{O14})$ avec $\sigma^*(\text{N16-H17})$, $n1(\text{O19})$ avec $\sigma^*(\text{C37-H38})$, $n2(\text{O35})$ avec $\sigma^*(\text{C30-H32})$, $n1(\text{O39})$ avec $\sigma^*(\text{C33-H41})$, $n1(\text{O47})$ avec $\sigma^*(\text{C42-H43})$ sont des exemples de ces interactions (Tableau 4). L'isomère α -D-gluco-indigo (Table 5) présente les mêmes types d'interactions ; $n1(\text{O14})$ avec $\sigma^*(\text{N16-H17})$, $n1(\text{O19})$ avec $\sigma^*(\text{O40-H41})$, $n2(\text{O36})$ avec $\sigma^*(\text{C30-H32})$, $n2(\text{O42})$ avec $\sigma^*(\text{C33-H44})$, $n2(\text{O50})$ avec $\sigma^*(\text{C45-H46})$ et $\sigma^*(\text{C45-H47})$. De même, dans l'isomère α -D-mano-indigo aussi bien que dans l'isomère α -D gluco-indigo, les interactions entre $n(\text{N11})$ et $\pi^*(\text{C1-C2})$ et

$\sigma^*(\text{C12-C15})$, $n_2(\text{O14})$ et $\sigma^*(\text{C3-C13})$ et $\sigma^*(\text{C12-C13})$, $n(\text{N16})$ et $\sigma^*(\text{C12-C15})$, $\pi^*(\text{C21-C23})$ et entre $n_2(\text{O19})$ et $\sigma^*(\text{C15-C18})$, $\sigma^*(\text{C18-C20})$ permettent d'expliquer la solidité de la double liaison centrale C12-C15. D'après ces résultats, nous avons conclu qu'au niveau du groupement indigo les interactions sont similaires pour les deux isomères. Par contre, au niveau des groupements des fragments saccharides α -D-manosyle et α -D glucosyle, l'écart est plus prononcé dans les types d'interaction ainsi que dans les énergies de stabilisation. Cette différence dans les types d'interactions peut être à l'origine des différences dans les activités de ces composés.

II. 4/ Prédiction de la Réactivité Chimique

Les descripteurs de réactivité peuvent être classés en trois différents types qui sont les descripteurs globaux, locaux et duals. Dans ce travail, nous nous intéressons plus aux deux premiers types, globaux et locaux.

II. 4-1/ Réactivité Globale

L'électronégativité (χ), le potentiel chimique (μ), la dureté (η), l'indice global d'électrophilie (ω) et la mollesse globale (S) sont des grandeurs indépendantes de l'espace. Ils prennent la même valeur en tout point du système auquel ils se rapportent. On les qualifie donc de descripteurs globaux. Pour décrire la réactivité globale de nos composés nous avons déterminé ces descripteurs globaux. Et pour ce faire, nous avons utilisé les géométries optimisées au niveau de calcul DFT avec la fonctionnelle B3LYP en utilisant la base cc-pVDZ

II. 4 .1.1/ Les deux isomères α et β -L rhamno-indigo

Les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO et les valeurs des descripteurs globaux (L'électronégativité (χ), le potentiel chimique (μ), la dureté (η), l'indice global d'électrophilie (ω) et la mollesse globale (S)) de la réactivité pour les deux isomères α et β -L rhamno-indigo sont donnés dans le Tableau ci-après.

Tableau 6. Les énergies ϵ_{HOMO} , ϵ_{LUMO} , potentiel chimique (μ), électronégativité (χ), la dureté (η), mollesse globale (S) et l'indice global d'électrophilie (ω) pour l'indigo, α -L rhamno-indigo et β -L rhamno-indigo.

	$\epsilon_{\text{H}}(\text{eV})$	$\epsilon_{\text{L}}(\text{eV})$	$\chi(\text{eV})$	$\mu(\text{eV})$	$\eta(\text{eV})$	$S(\text{eV})^{-1}$	$\omega(\text{eV})$
Indigo	- 5.36	- 2.88	4.13	-4.13	1.22	0.63	13.88
α -L rhamno-indigo	- 5.17	- 2.75	3.97	-3.97	1.21	0.60	13.17
β -L rhamno-indigo	- 5.52	- 3.16	4.33	-4.33	1.18	0.60	15.96

D'après les résultats représentés dans le Tableau 6, nous remarquons que l'indice globale d'électrophilie et l'électronégativité sont importants pour l'isomère β que pour la molécule d'indigo et pour l'isomère α . Nous constatons aussi que la dureté et le potentiel chimique associés à l'isomère β sont faibles par rapport à celles caractérisant l'isomère α et la molécule d'indigo. Ceci nous a conduit à conclure que le greffage du groupement saccharide β -L-rhamnose augmente le caractère électrophile de la molécule d'indigo et donc le pouvoir électrophile qui devient plus important pour l'isomère β -L rhamno-indigo que pour l'isomère α -L rhamno-indigo. Les valeurs obtenues de la mollesse globale pour les deux isomères sont semblables. En effet, cette grandeur ne nous donne aucune addition sur la stabilité de ces deux isomères

II. 4.1.2/ Les deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo

Dans le Tableau ci-après, nous avons listé les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO et les valeurs des indices globaux (l'électronégativité (χ), le potentiel chimique (μ), la dureté (η), l'indice global d'électrophilie (ω) et la mollesse globale (S)) de la réactivité pour les deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo.

Tableau 7. Les énergies ϵ_{HOMO} , ϵ_{LUMO} , potentiel chimique (μ), électronégativité (χ), la dureté (η), mollesse globale (S) et l'indice global d'électrophilie (ω) pour l'indigo, α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo

	$\epsilon_{\text{H}}(\text{eV})$	$\epsilon_{\text{L}}(\text{eV})$	$\chi(\text{eV})$	$\mu(\text{eV})$	$\eta(\text{eV})$	$S(\text{eV})^{-1}$	$\omega(\text{eV})$
Indigo	- 5.36	- 2.88	4.13	-4.13	1.22	0.63	13.88
α -D mano-indigo	- 5.39	- 3.00	4.20	-4.20	1.20	0.42	14.70
α -D gluco-indigo	- 5.46	- 3.16	4.31	-4.31	1.15	0.44	16.15

En analysant les résultats représentés dans le Tableau 7, nous trouvons que l'indice global d'électrophilie et l'électronégativité associés à l'isomère α -D gluco-indigo sont importants par rapport à ceux de la molécule d'indigo et de l'isomère α -D mano-indigo. En revanche, la dureté et le potentiel chimique varient dans le sens inverse, ceci veut dire que les valeurs de ces dernières grandeurs associées à l'isomère α -D gluco-indigo sont faibles par rapport à celle de l'isomère α -D mano-indigo et de la molécule d'indigo. Ceci nous a conduit à conclure que le greffage du fragment saccharide ; α -D glucose augmente le caractère électrophile de la molécule d'indigo et donc le pouvoir électrophile devient plus important pour l'isomère α -D gluco-indigo que pour l'isomère α -D mano-indigo. La mollesse globale élevée d'un système indique une résistance faible à un transfert d'électrons et donc une stabilité moindre. De nos résultats concernant les deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo, nous trouvons que la mollesse globale confirme la stabilité de l'isomère α -D mano-indigo par rapport à l'isomère α -D gluco-indigo.

II. 4.2/ Réactivité Locale

Les descripteurs locaux d'un système tels que les fonctions de Fukui, les mollesse locales et les pouvoirs électrophiles locaux sont des grandeurs qui dépendent de la position de ce dernier dans l'espace. Ces valeurs diffèrent en chaque point du système et permettent d'identifier les sites réactionnels vis-à-vis à des attaques électrophiles et nucléophiles.

Pour déterminer ces descripteurs, nous avons utilisé les géométries optimisées au niveau de calcul DFT avec la fonctionnelle B3LYP en utilisant la base cc-pVDZ. Les indices

locaux de réactivité ont été calculés en utilisant les populations électroniques calculées avec les analyses de population de Mulliken (MPA)[6].

II. 4.2.1/ Les deux isomères α et β -L rhamno-indigo

Pour les deux isomères α et β -L rhamno-indigo, les valeurs obtenues des indices locaux de réactivité sont données dans le Tableau 8. En effet, dans une molécule, un site électrophile (nucléophile) est celui qui correspond à une valeur maximale (minimale) de f_k^+ (f_k^-), s_k^+ (s_k^-) et ω_k^+ (ω_k^-), respectivement.

Table 8. Descripteurs locaux de réactivité ; fonctions de Fukui (f^+ , f^-), molleses locales (S^+ , S^-), pouvoirs électrophiles locaux (ω^+ , ω^-) pour les isomères α et β -L rhamno-indigo en utilisant l'analyse de population MK.

sites	f^+		f^-		S^+		S^-		ω^+		ω^-	
	A	β	α	B	α	β	A	β	α	β	α	B
N16	0.013	0.012	-----		0.0003	0.0003	----	---	0.17	0.19	----	----
C30	0.006	0.011	0.003	0.016	0.0001	0.0002	0.0001	0.0004	0.08	0.18	0.04	0.26
C31	0.006	0.010	0.008	0.012	0.0001	0.0002	0.0002	0.0003	0.08	0.16	0.11	0.19
C35	0.009	0.014	0.012	0.012	0.0002	0.0004	0.0003	0.0003	0.12	0.22	0.16	0.19

Dans l'isomère α -L rhamno-indigo, les valeurs maximales des descripteurs électrophiles de la réactivité (f_k^+ ; s_k^+ ; ω_k^+) sont localisées sur l'atome N(16), ceci nous a montré que l'atome d'azote N(16) correspond à un site le plus apte à une attaque nucléophile. Cependant, dans l'isomère β -L rhamno-indigo, les valeurs maximales des descripteurs électrophiles de la réactivité (f_k^+ ; s_k^+ ; ω_k^+) sont trouvées au niveau de l'atome C(35) donc ce dernier atome correspond à un site le plus favorisé pour un attaque nucléophile. De même, les valeurs les plus élevées des descripteurs nucléophiles de la réactivité (f_k^- ; s_k^- ; ω_k^-) dans l'isomère α -L rhamno-indigo sont localisées sur l'atome C35 et dans l'isomère β -L rhamno-indigo sur C30. Ces résultats nous indiquent qu'une légère différence entre les configurations des groupements de sucres induit une évidente différence entre les réactivités des deux isomères α -L rhamno-indigo et β -L rhamno-indigo.

II. 4.2.2/ Les deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo

Les indices locaux de réactivité pour les deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo calculés en utilisant l'analyse de population de Mulliken sont donnés dans le Tableau suivant.

Table 9. Descripteurs locaux de réactivité ; fonctions de Fukui (f^+ , f^-), molleses locales (S^+ , S^-), pouvoirs électrophiles locaux (ω^+ , ω^-) pour les isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo en utilisant l'analyse de population MK.

sites	f^+		f^-		S^+		S^-		ω^+		ω^-	
	α -D mano-	α -D gluco-	α -D mano-	α -D gluco-	α -D mano-	α -D gluco-	α -D mano-	α -D gluco-	α -D mano-	α -D gluco-	α -D mano-	α -D gluco-
N11	0.009	0.008	-----	-----	0.004	0.004	----	----	0.13	0.13	----	----
N16	0.012	0.013	-----	-----	0.005	0.006	----	----	0.18	0.21	----	----
	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	-----	-----	----	----
C30	-----	-----	-----	0.010	-----	-----	----	0.004	-----	-----	----	0.16
C31	-----	-----	-----	0.010	-----	-----	----	0.004	-----	-----	----	0.16
C35	0.020	-----	0.010	-----	0.008	-----	0.004	-----	-----	-----	0.15	----
C36	-----	0.020	0.008	-----	-----	0.009	0.003	-----	0.29	0.32	0.12	----
C45	0.013	-----	0.013	-----	0.005	-----	0.005	-----	-----	-----	0.19	----
C48	-----	0.013	-----	0.014	-----	0.006	-----	0.006	0.19	0.21	-----	0.23

En analysant ces résultats, nous avons remarqué que dans l'isomère α -D mano-indigo, une attaque nucléophile aurait lieu sur l'atome de carbone C(35), de même dans l'isomère α -D gluco-indigo, l'atome C(36) qui est équivalent à l'atome C(35) dans l'isomère α -D mano-indigo correspond à un site le plus favorisé pour une attaque nucléophile. Les valeurs les plus élevées des descripteurs nucléophiles de la réactivité (f_k^- ; s_k^- ; ω_k^-) dans l'isomère α -D mano-indigo sont localisées sur l'atome C(45) et dans l'isomère α -D gluco-indigo sont localisées sur

l'atome C48. En fait, ces deux numérotations d'atomes correspondent en réalité à un atome similaire dans les deux isomères. Alors, il est très intéressant de trouver que les réactivités des deux isomères soit pour une attaque nucléophile ou bien électrophile sont semblables. Ces résultats nous indiquent que la différence entre les configurations des groupements de sucres n'affecte pas dans le cas des deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo les réactivités.

II. 5/ Analyse des Orbitales Moléculaires Frontières

Les énergies des orbitales HOMO (la plus haute occupée) et LUMO (la plus basse vacante) de nos composés sont calculées avec la méthode B3LYP/cc-pvdz, la HOMO est liée à la capacité de donner un électron et la LUMO est liée à la capacité d'accepter un électron. Dans les systèmes conjugués, les HOMO et LUMO jouent un rôle très important ; dans les réactions, on utilise la densité électronique HOMO-LUMO pour prédire les positions des sites réactifs[7,8] ainsi, la stabilité des composés chimiques est relative au gap énergétique entre les orbitales moléculaires frontières HOMO, LUMO[9].

II. 5.1/ Les deux isomères α et β -L rhamno-indigo

Les résultats concernant les énergies des orbitales moléculaires de α -L rhamno-indigo, de β -L rhamno-indigo et d' Akashine A, obtenus par la méthode B3LYP/cc-pvdz, sont donnés dans le Tableau 10 et les schémas des orbitales HOMO et LUMO sont représentés dans les Figures 1,2,3.

Table 10 Les énergies de l'HOMO et LUMO calculé par la méthode B3LYP/CC-pvdz.

Paramètres	α -L rhamno-indigo(eV)	β -L rhamno-indigo (eV)	Akashine A(eV)
HOMO	-5.17	-5.52	-5.71
LUMO	-2.75	-3.16	-3.43
HOMO - 1	-6.18	-6.50	-6.39
LUMO + 1	-1.14	-1.52	-1.82
HOMO - 2	-6.53	-6.77	-6.55
LUMO + 2	-0.22	-0.57	-0.82
HOMO-LUMO	2.42	2.36	2.31
HOMO - 1-LUMO	3.40	3.35	2.96
HOMO - 2-LUMO	3.76	3.62	3.13
HOMO -LUMO+1	4.03	4.03	3.89
HOMO - 1-LUMO+1	5.00	5.00	4.57
HOMO - 2-LUMO+1	5.38	5.25	4.73
HOMO -LUMO+2	4.95	4.98	4.82
HOMO - 1-LUMO+2	5.96	5.96	5.50
HOMO - 2-LUMO+2	6.31	6.16	5.62

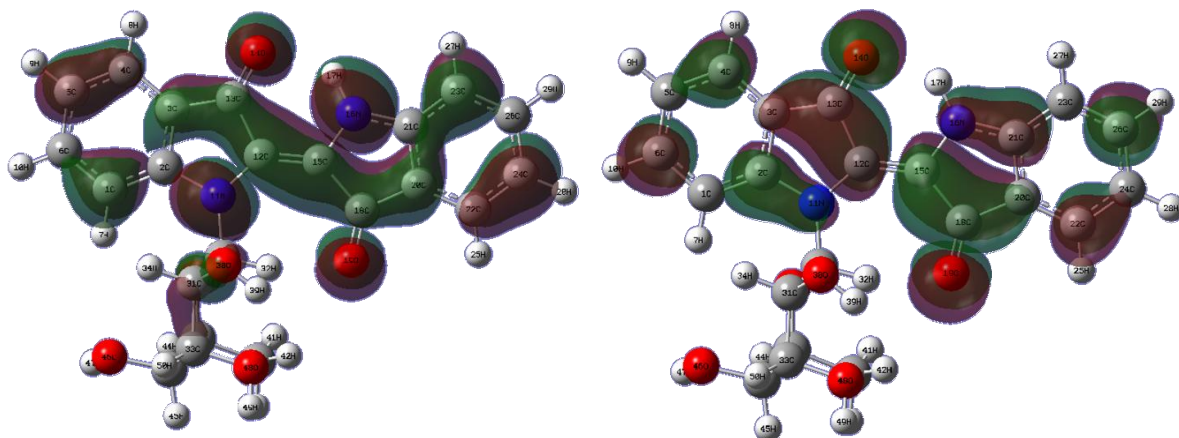


Figure1 : HOMO, LUMO de l'isomère α -L rhamno-indigo

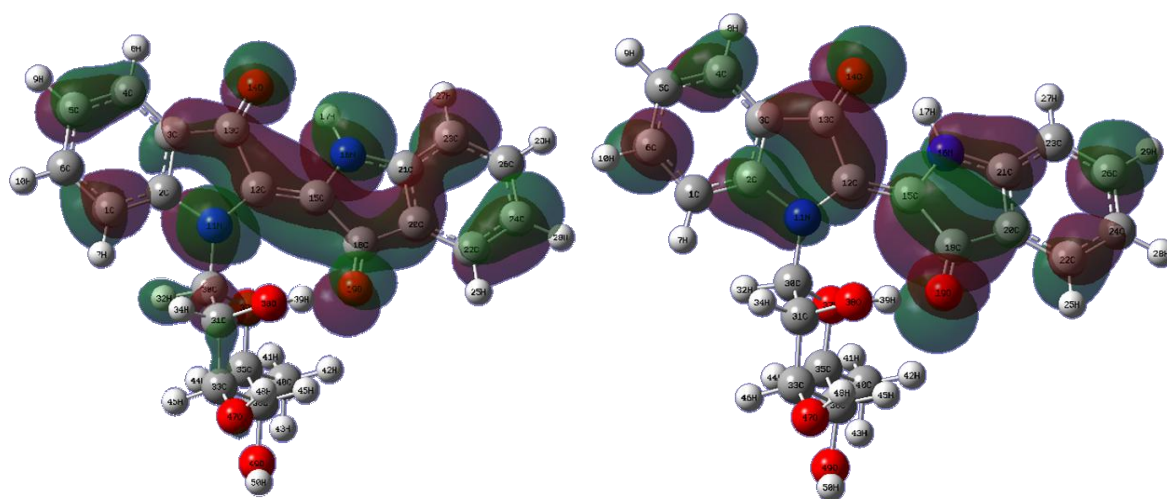


Figure2 : HOMO, LUMO de l'isomère β -L rhamno-indigo

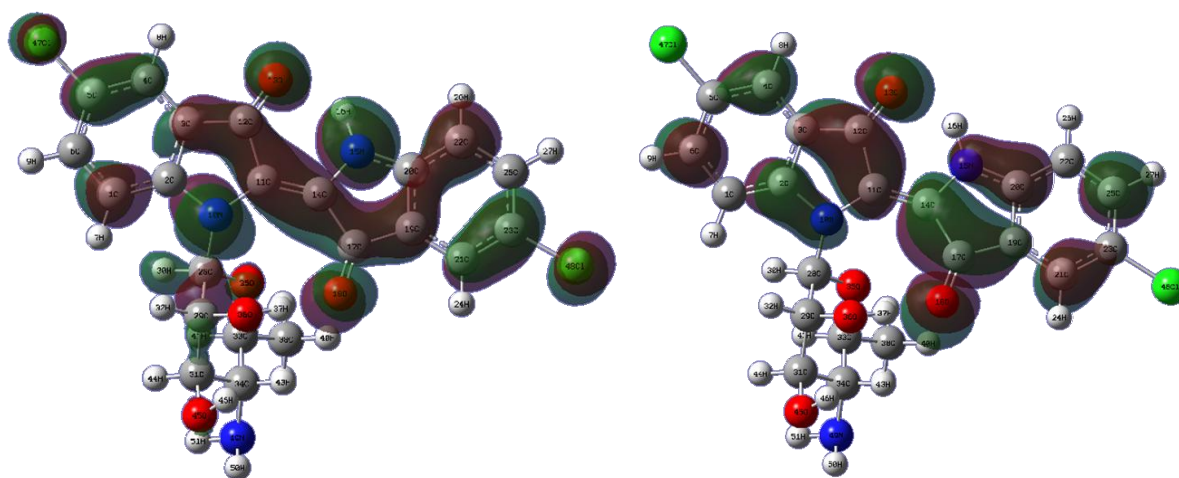


Figure3 : HOMO, LUMO de la molécule d'Akashine A.

Les énergies obtenues pour des orbitales frontières HOMO et LUMO des deux isomères α et β nous ont permis de mieux voir l'effet des configurations différentes des deux groupements de rhamnose. Ainsi, les gaps énergétiques entre les orbitales HOMO et LUMO des deux isomères sont très importants, ceci signifie que la stabilité des deux isomères est différente de 0.04eV. En comparant les énergies des orbitales moléculaires des deux isomères avec celle de la molécule d'Akashine A, nous avons trouvé que cette dernière est proche à celle de l'isomère β . Ceci nous a conduit à conclure que les substitutions des hydrogènes au niveau du groupement d'indigo par les atomes de chlore ont une contribution électronique faible ou bien nulle dans les orbitales HOMO et LUMO.

II. 5.2/ Les deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo

Le Tableau ci après représente les résultats concernant les énergies des orbitales moléculaires de α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo obtenues par la méthode B3LYP/cc-pvdz ainsi les différences énergétiques entre ces orbitales frontières. Les schémas des orbitales HOMO et LUMO sont représentés dans les Figures 4 et 5.

Table 11 Les énergies de l'HOMO et LUMO calculées par la méthode B3LYP/CC-pVDZ.

Paramètres	α -D mano-indigo (eV)	α -D gluco-indigo(eV)
HOMO	-5.41	-5.46
LUMO	-3.00	-3.16
HOMO - 1	-6.36	-6.43
LUMO + 1	-1.35	-1.49
HOMO - 2	-6.71	-6.61
LUMO + 2	-0.39	-0.52
HOMO-LUMO	2.41	2.29
HOMO - 1-LUMO	3.36	3.26
HOMO - 2-LUMO	3.71	3.45
HOMO -LUMO+1	4.06	3.97
HOMO - 1-LUMO+1	5.01	4.94
HOMO - 2-LUMO+1	5.36	5.12
HOMO -LUMO+2	5.03	4.94
HOMO - 1-LUMO+2	5.98	5.91
HOMO - 2-LUMO+2	6.32	6.09

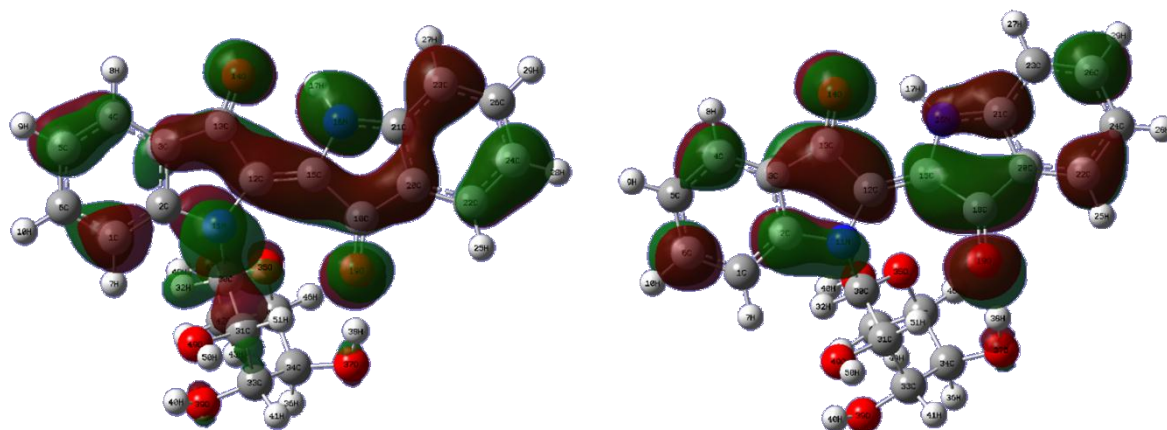


Figure 4 : HOMO, LUMO de l'isomère α -D mano-indigo.

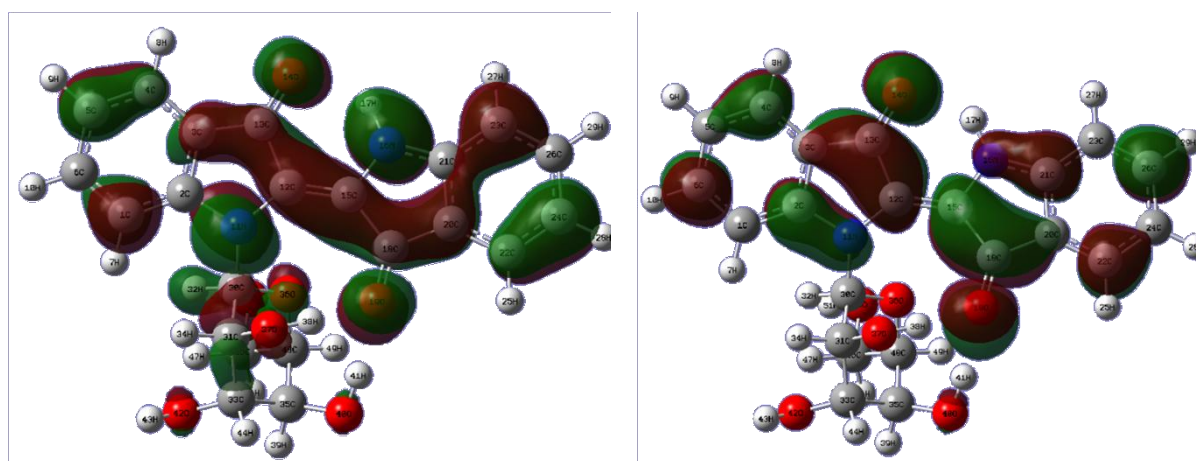


Figure 5 : HOMO, LUMO de l'isomère α -D gluco-indigo.

D'après le tableau 10, qui représente les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO des deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo, il est apparent que l'effet des configurations différentes des deux groupements α -D manose et α -D glucose est faible. Ainsi, les gaps énergétiques entre les orbitales HOMO et LUMO des deux isomères sont très importants, ceci signifie la stabilité des deux isomère, mais avec une différence de 0.12eV. Cette stabilité est due à la contribution électronique faible ou bien nulle des deux groupements de sucre par rapport à la contribution forte des orbitales π et π^* du groupement indigo dans les orbitales HOMO et LUMO.

II. 6/ Etudes Comparatives des Spectres RMN-¹H

Les structures de nos composés ont été déterminées expérimentalement par des données spectrales ¹H par M. Hein et al, et dans le but de reproduire ces résultats expérimentaux nous avons eu recours à la DFT combinée à la méthode GIAO, utilisée pour le calcul des déplacements chimiques isotope.

II. 6.1/ Les deux isomères α et β -L rhamno-indigo

Les déplacements chimiques des protons pour les α -L rhamno-indigo, β -L rhamno-indigo et l'Alkashine ont été obtenus par utilisation de la méthode GIAO au niveau B3LYP/6-311+G(2d,p) dans le DMSO comme solvant (Figures 6-8). Les valeurs des déplacements chimiques calculées et expérimentales sont reportées dans le tableau 12. Les valeurs calculées sont comparées aux résultats expérimentaux. Comme repère sur le spectre, nous avons choisi le TMS. Le choix du solvant est important à cause de l'effet de ce dernier sur les déplacements chimiques des protons, en fait, les solvants non polaires comme (hydrocarbures) ont un effet faible sur l'interaction soluté /solvant. Cependant, dans les solvants polaires (acetone, dimethyl sulfoxide et DMSO) cet effet devient important[10-25].

Tableau 12. Spectres RMN¹H calculés et Expérimentaux (δ , ppm) dans le DMSO.

α -L rhamno-indigo			β -L rhamno-indigo			Akashine A		
Calculé	Exp ^a		Calculé	Exp ^a		Calculé	Exp ^b	
H17	11.401	10,90	H17	11.688	11.00	H16	11.3517	11.01
H8	8.376	7,82	H8	8.347	7.58	H8	8.0672	7.75
H32	8.329	6,28	H25	8.207	7.58	H24	7.8107	7.60
H7	8.167	10,90	H10	8.203	7.48	H9	7.8107	7.65
H25	8.130	7,62	H29	8.146	7.52	H27	7.8107	7.57
H10	8.104	7,57	H9	7.944	7.02	H37	7.4352	5.64
H29	7.617	7,51	H7	7.713	8.07	H7	7.1990	7.59
H9	7.503	7,10	H28	7.492	6.95	H26	7.1460	7.44
H28	7.402	6,94	H27	7.445	7.36	H30	5.3992	5.80
H27	7.307	7,37	H39	7.411	5.17	H32	4.1860	3.62
H50	4.621	3,85	H32	5.640	5.86	H42	3.4324	3.79
H34	4.582	4,10	H34	4.505	4.47	H44	3.2898	3.30
H44	4.522	4,20	H45	3.910	3.33	H46	2.5450	5.11
H45	4.351	3,67	H44	3.845	3.31	H43	2.4655	2.81
H42	2.963	1,65	H46	3.831	3.55	H50	1.8626	-----
H39	2.710	4,55	H48	3.160	4.85	H41	1.6261	-----
H41	2.090	1,65	H50	2.656	4.81	H39	1.0337	1.43
H43	1.747	1,65	H43	1.752	1.19	H40	0.8107	1.43
H49	1.729	4.93	H41	1.362	1.19	H51	-0.2131	1.43
H47	1.523	5.11	H42	1.098	1.19			

[a] M. Hein et al. / *Tetrahedron Letters* 47 (2006) 5741–574 [b] R. P. Maskey, I. Grün-Wollny, H. H. Fiebig and H. Laatsch (2002). Akashins A, B und C: Novel chlorinated Indigo glycosides from *Streptomyces* sp. GW 48/1497. *Angew. Chemie, Internat. Ed.* **41**, 597-599

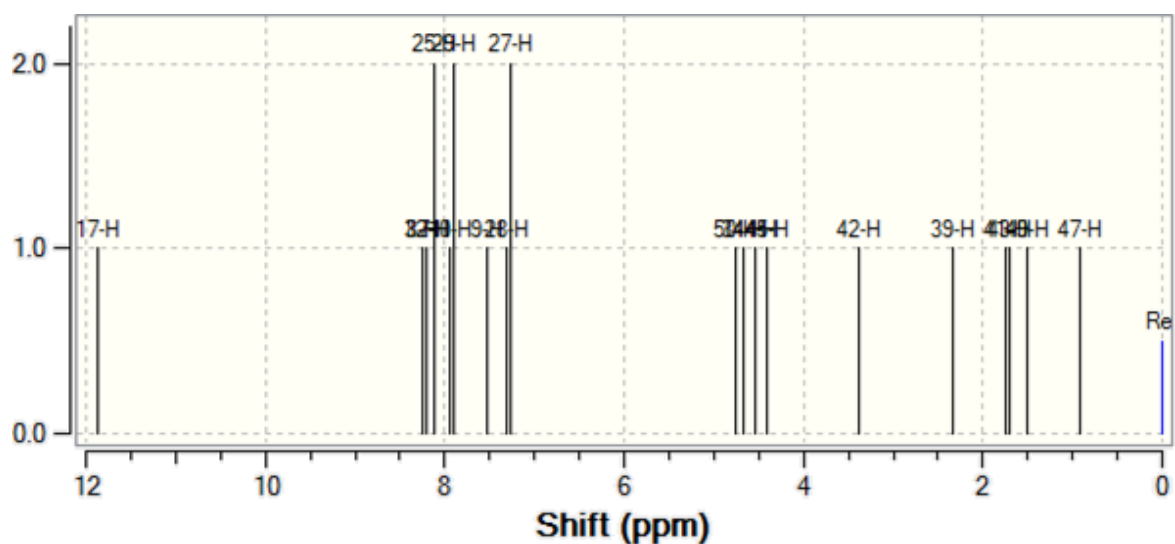


Figure 6. Spectre ^1H NMR de α -L RHAMNO-indigo.

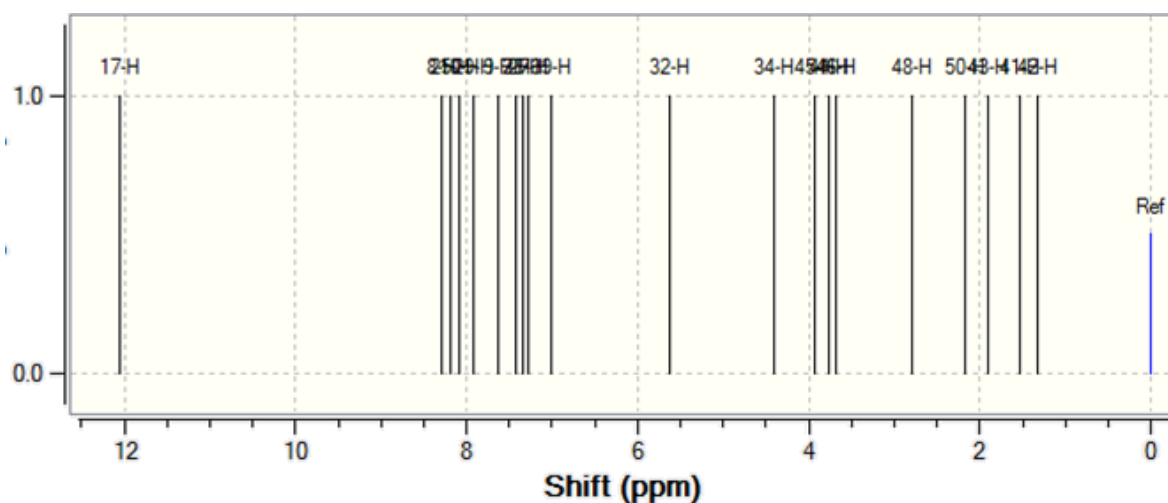


Figure 7. Spectre ^1H NMR de β -L RHAMNO-indigo.

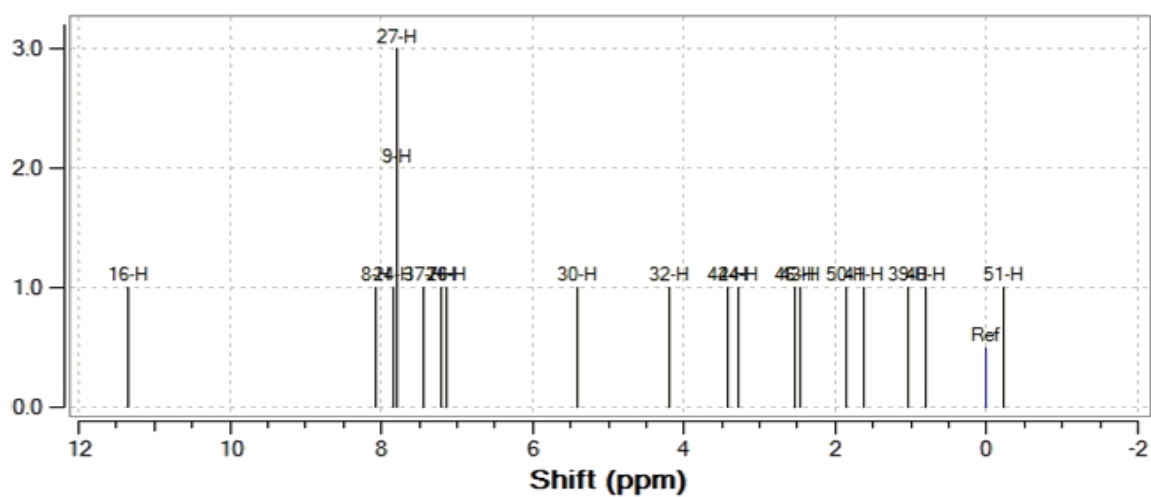


Figure 8 . Spectre ^1H NMR de l' Akashine A.

En comparant les valeurs que nous avons calculées pour les déplacements chimiques de proton pour les deux isomères α -L rhamno-indigo et β -L rhamno-indigo ainsi que pour la molécule d' Akashine A avec celles trouvées expérimentalement, nous avons noté globalement que ces deux résultats sont en bon accord. Pour les isomères α -L rhamno-indigo et β -L rhamno-indigo, le déplacement chimique de proton H17 dans le groupe amide de l'indigo est de 11.40 et 11.68 ppm respectivement, et correspond à la plus grande valeur par rapport aux autres protons. Celle-ci est due à l'électronégativité de l'atome d'azote lié à ce proton. L'hydrogène lié au groupe fonctionnel carbonyle du cycle aromatique correspond aussi à un déplacement chimique important. Ainsi, le déplacement chimique du proton H32 est élevé, ceci est dû à l'interaction de ce dernier avec le groupe carbonyle dans l'isomère α -L rhamno-indigo. Les pics correspondant aux déplacements 8.37, 8.16, 8.13, 8.10, 7.61, 7.50, 7.40 et 7.30 ppm dans l'isomère α -L rhamno-indigo et ceux à 8.34, 8.20, 8.14, 7.94, 7.71, 7.94, 7.71 et 7.49 ppm dans l'isomère β -L rhamno-indigo sont dus aux atomes d'hydrogènes des cycles aromatiques (H8, H7, H25, H10, H29, H9, H28 et H27) et (H8, H25, H10, H29, H9, H7, H28 et H27) respectivement dans le groupement d'indigo. Les déplacements chimiques des protons H34, H44, H45, H39, H49, et H47 dans le groupement rhamnose dans les deux isomères sont faibles. Pour la molécule d' Akashine A, les déplacements chimiques du proton ^1H sont aussi en bon accord avec les résultats expérimentaux. Ces résultats peuvent confirmer la configuration β des composés.

II. 6 -2 Les deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo

La méthode GIAO et la méthode B3LYP avec la base 6-311+G(2d,p) ont été utilisées pour calculer les déplacements chimiques des protons pour les α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo. Afin de reproduire les résultats expérimentaux, nous avons choisi le solvant CHCl_3 (chloroforme) et le modèle de solvation C-PCM (Figures 9-10). Les valeurs des déplacements chimiques calculées et expérimentales sont reportées dans le tableau 13. Les résultats obtenus sont comparées aux données expérimentales. Comme le montrent les spectres, nous avons choisi le TMS comme référence.

Tableau 13. Spectres RMN¹H calculés et Expérimentaux (δ , ppm) dans le CHCl₃.

α -D mano-indigo		α -D gluco-indigo		
	Calculé		Calculé	Exp ^a
H17	11.369	H17	11.238	10.91
H8	8.012	H8	8.044	7.68
H25	7.906	H25	7.928	7.58
H10	7.794	H10	7.798	7.47
H29	7.794	H29	7.798	7.44
H7	7.794	H9	7.352	7.02
H9	7.356	H7,	7.242	7.76
H27	7.184	H28	7.153	6.91
H28	7.184	H 27	7.153	6.96
H32	5.733	H38	7.056	----
H51	5.733	H32	6.107	7.12
H44	4.633	H47	4.675	4.67
H41	4.524	H49	4.394	4.48
H38	4.233	H44	4.394	5.23
H46	4.091	H41	4.146	----
H36	3.672	H46	3.842	4.36
H43	3.496	H34	3.555	5.67
H40	2.195	H39	3.555	5.09
H50	1.925	H43	1.175	----
H48	0.428	H51	0.515	----

[a] M. Hein et al. / Tetrahedron Letters 47 (2006) 5741–5745

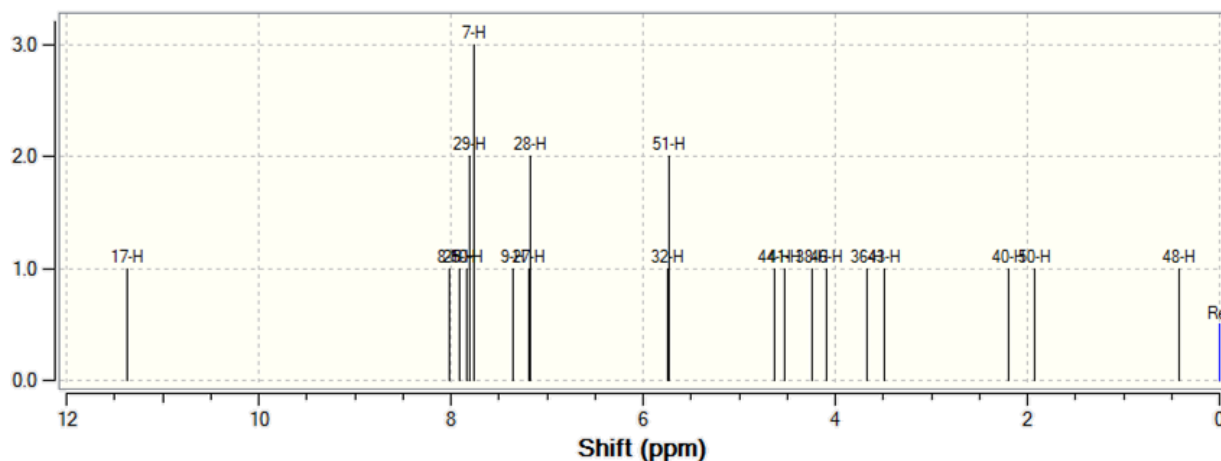


Figure 9. Spectre ^1H NMR de l'isomère α -D mano-indigo.

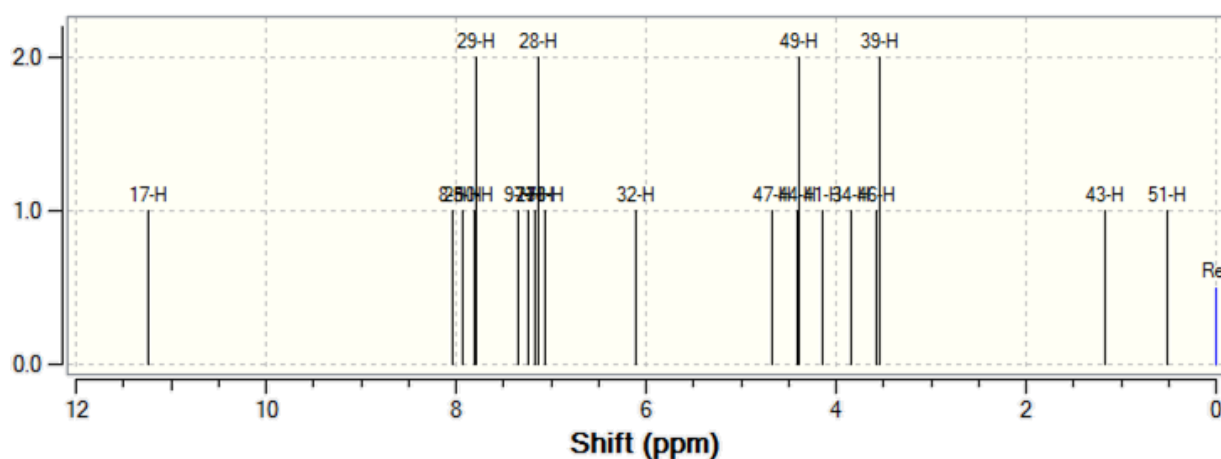


Figure 10. Spectre ^1H NMR de l'isomère α -D gluco-indigo.

Les valeurs calculées des déplacements chimiques de proton pour l'isomère α -D gluco-indigo sont comparées avec les valeurs expérimentales trouvées par Langer *et al.*, globalement ces deux résultats sont en bon accord. Pour l'isomère α -D mano-indigo, nous n'avons pas trouvé les données expérimentales de RMN ^1H . En analysant les résultats obtenus des deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo, nous avons noté que le déplacement chimique le plus important est celui qui correspond au proton H17 dans le groupe amide de l'indigo (11.369 et 11.238 ppm respectivement). Ceci est dû à l'électronégativité de l'atome d'azote lié à ce proton. Comme le montrent les valeurs du tableau 13, parmi les protons des cycles benzènes des deux isomères, les deux protons H8 et H25 correspondent aux déplacements chimiques les plus importants. Nous avons expliqué ceci par l'effet des deux groupements carbonyles voisins à ces deux protons. De même, le déplacement chimique du

proton H32 est plus élevé dans l'isomère α -D gluco-indigo que dans l'isomère α -D mano-indigo, ceci est dû à l'effet stérique du groupement alcool et de l'oxygène du cycle du groupe α -D glucosyle. Les pics qui correspondent à 8.012, 7.906, 7.794, 7.794, 7.794, 7.356, 7.184 et 7.184 ppm dans l'isomère α -D mano-indigo et ceux à 8.044, 7.928, 7.798, 7.798, 7.352, 7.242, 7.153 et 7.153 ppm dans l'isomère α -D gluco-indigo sont dûs aux atomes d'hydrogène des cycles aromatiques (H8, H25, H10, H29, H7, H9, H28 et H27) et (H8, H25, H10, H29, H9, H7, H28 et H27) respectivement dans le groupe indigo. Les positions des fonctions alcool responsables de la différence entre les deux épimères α -D manosyle et α -D glucosyle sont responsables aussi de la différence entre les déplacements chimiques des protons H51 (pour l'isomère α -D mano-indigo) et H38 (pour l'isomère α -D gluco-indigo) de ces fonctions. Ces différences entre les deux isomères nous ont conduit à chercher plus d'explications par l'étude de plus de propriétés de ces deux molécules, par exemple l'analyse des spectres UV/VIS.

II. 7/ Analyse des Spectres UV/VIS

Dans le but de construire une idée prédictive générale sur les états de transition de la molécule d'indigo et ses dérivés, nous avons évalué les spectres UV/VIS dans les deux phases, la phase gazeuse ainsi que dans le solvant. La solvataion a été réalisée dans deux types de solvant : d'une part, un solvant aprotique, le dichlorométhane dont la constante diélectrique relative est de 8.93, d'autre part un solvant protique, l'éthanol dont la constante diélectrique relative est de 24.55.

II. 7.1/ Les deux isomères α et β -L rhamno-indigo

En utilisant la méthode TD-DFT/B3LYP/cc-pvdz, nous avons étudié les transitions électroniques entre les niveaux énergétiques par le calcul des longueurs d'ondes maximales d'absorption (λ_{max}), les énergies d'excitations (ΔE) et les forces d'oscillateur (f) des deux isomères α -L rhamno-indigo, β -L rhamno-indigo et de l'Akashine A dans la phase gazeuse. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau ci après.

Tableau 14. Les valeurs de l'énergie de transition: E (eV), force d'oscillateur (f), λ_{\max} (nm) au niveau de TD-DFT/B3LYP/cc-pvdz.

Molécule	Transition	Phase gazeuse			Ethanol			DCM		
		λ_{\max} (nm)	ΔE (eV)	f (a.u)	λ_{\max} (nm)	ΔE (eV)	f (a.u)	λ_{\max} (nm)	ΔE (eV)	f (a.u)
α -L rhamno-indigo	H \rightarrow L	572.81	2.17	0.22	603.83	2.05	0.28	605.38	2.05	0.29
β -L rhamno-indigo	H \rightarrow L	591.91	2.10	0.19	622.77	1.99	0.25	624.02	1.97	0.26
Indigo	H \rightarrow L	542.71	2.29	0.27	580.87	2.13	0.33	582.14	2.13	0.34
Indigo(TDB3LYP/6-311+G(2d,p)) ^a		552.00			601					
indigo(exp)		539(658K) ^b			606 ^e					
		540 ^c			610 ^f					
		546(593K) ^d								
Akashine A	H \rightarrow L	618.27	2.01	0.20	644.92	1.92	0.26			
AkashineA (exp dans MeOH)					619					

[a] D. Jacquemin, J. Preat, V. Wathelet, and E. A. Perpète, J. Chem. Phys. 124, 074104 (2006).

[b] G. Haucke and G. Graness, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34, 67 (1995).

[c] M. Klessinger et W. Lüttke, Chem. Ber. 99, 2136 (1966).

[d] P. W. Saddler, J. Org. Chem. 21, 316 (1956).

[e] M. Klessinger et W. Lüttke, Tetrahedron 19 Suppl. 2, 315 (1963).

[f] W. Lüttke and M. Klessinger, Chem. Ber. 97, 2342 (1964).

Comme le montrent les résultats représentés dans le tableau précédent, à l'état gazeux, chacun des deux isomères α -L rhamno-indigo et β -L rhamno-indigo induit une seule bande d'absorption qui correspond à un seul état de transition. Cette transition est caractérisée par une force d'oscillateur élevée. La bande d'absorption, λ_{\max} , pour l'isomère α -L rhamno-indigo, d'intensité maximale apparaît autour de 572.8nm. Pour l'isomère β -L rhamno-indigo, cette bande d'intensité maximale se situe à 591.9 nm. Les calculs TD-DFT montrent que le λ_{\max} est associé à une excitation de type HOMO→LUMO, pour les deux isomères. La molécule d'akashine A présente également une seule bande d'absorption d'intensité maximale à 618.3nm de type HOMO→LUMO. En comparant les λ_{\max} des deux isomères α -L rhamno-indigo et β -L rhamno-indigo, on note un déplacement bathochromique important (+19,1 nm) hypochromique (f -3%). Ces résultats confirment l'effet de la configuration du groupement de sucre sur la stabilité de l'isomère. Egalement, pour la molécule d'akashine, cette dernière présente un déplacement bathochromique (26.4nm) en comparaison avec l'isomère β -L rhamno-indigo, ceci est dû à la présence des groupes auxochromes (les atomes de chlore).

L'effet de solvant sur l'intensité maximale de la bande d'absorption et sur l'énergie d'excitation a été aussi évalué. Par l'utilisation du modèle C-PCM (conductor polarizable continuum model) et la méthode TD-DFT/B3LYP/cc-pvdz, les longueurs d'ondes maximales d'absorption (λ_{\max}), les énergies d'excitations (ΔE) et les forces d'oscillateur (f) des deux isomères α -L rhamno-indigo, β -L rhamno-indigo et de l'akashine A ont été calculées dans les deux types de solvants ; protique (éthanol) et aprotique (dichlorométhane), les résultats sont donnés dans le Tableau 14. Les calculs C-PCM/TD-DFT, montrent que l'effet de solvant induit un déplacement bathochromique/ hyperchromique important des λ_{\max} .

II. 7.2/ Les deux isomères α -D manno-indigo et α -D gluco-indigo

Afin de confirmer la validité de nos résultats précédents, nous avons effectué des calculs TD-DFT, en utilisant la méthode B3LYP/cc-pvdz. Pour ceci, nous avons étudié de même les transitions électroniques entre les niveaux énergétiques par le calcul des longueurs d'ondes maximales d'absorption (λ_{\max}), les énergies d'excitation (ΔE) et les forces d'oscillateur (f) des deux isomères α -D manno-indigo et α -D gluco-indigo dans la phase gazeuse. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau ci après.

Table 15. Les valeurs de l'énergie de transition: E (eV), force d'oscillateur (f), λ_{\max} (nm) au niveau de TD-DFT/B3LYP/cc-pvdz.

Molécule	Transition	Phase gazeuse			Ethanol			DCM		
		λ_{\max} (nm)	ΔE (eV)	f (a.u)	λ_{\max} (nm)	ΔE (eV)	f (a.u)	λ_{\max} (nm)	ΔE (eV)	f (a.u)
α -D manno-indigo	H \rightarrow L	584.88	2.12	0.19	615.59	2.01	0.25	616.75	2.01	0.26
α -D gluco-indigo	H \rightarrow L	615.82	2.01	0.18	648.12	1.91	0.23	649.34	1.91	0.24
indigo	H \rightarrow L	542.71	1.91	0.27	580.87	2.13	0.33	582.14	2.13	0.34

En comparant les résultats représentés dans le tableau ci-dessus, à l'état gazeux, les deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo présentent une seule bande d'absorption qui correspond à un seul état de transition caractérisé par une force d'oscillateur élevée. La bande d'absorption, d'intensité maximale λ_{\max} , pour l'isomère α -D mano-indigo, est de 572.8nm. La bande d'intensité maximale correspond à l'isomère α -D gluco-indigo, est située à 615.82 nm. L'excitation est de type HOMO \rightarrow LUMO pour les deux isomères, d'après les calculs TD-DFT. En effet, le signe, bathochromique/hypochromique du déplacement, est bien clair entre les deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo. De même, ces résultats montrent l'effet de la configuration du groupement de sucre sur la stabilité de l'isomère. Nous avons proposé aussi d'élargir notre jeu de calculs de tests par l'étude de l'effet de solvant sur l'intensité maximale de la bande d'absorption et sur l'énergie d'excitation. Par l'utilisation du modèle C-PCM et la méthode TD-DFT/B3LYP/cc-pvdz, les longueurs d'ondes maximales d'absorption (λ_{\max}), les énergies d'excitations (ΔE) et les forces d'oscillateur (f) des deux isomères α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo, calculées également dans les deux types de solvants, protique (éthanol) et aprotique (dichlorométhane), sont donnés dans le Tableau 15. En effet pour les deux isomères, les calculs C-PCM/TD-DFT montrent que l'effet de solvant fournit un déplacement bathochromique/hyperchromique important des λ_{\max} . Les résultats

issus des calculs de solvation, confirment que l'effet de solvant est indépendant de la nature des groupes greffés sur l'indigo.

II. 8/ Conclusion

L'intérêt de notre travail dans ce chapitre est de mieux comprendre la disproportion de l'activité des composés étudiés. L'analyse des propriétés électroniques et spectrales nous a permis de mieux comprendre et interpréter ce phénomène. L'analyse NBO, le calcul des spectres RMN, des indices de réactivité, l'analyse des orbitales moléculaires frontières et l'analyse du spectre UV/VIS des composés ont été réalisés par l'utilisation de la méthode de la densité fonctionnelle indépendante du temps (DFT) et la méthode de la densité fonctionnelle dépendante du temps TD-DFT. La fonctionnelle B3LYP et les bases 6-31+G(d,p), 6-311+G(2d,p) et cc-pVDZ ont été choisies pour réaliser les calculs. À l'issue des différents calculs que nous avons effectués, nous pouvons conclure d'après l'analyse NBO que les interactions intramoléculaires dépendent de la configuration des groupes de sucre greffés à la molécule d'indigo. De même, les sites réactifs électrophiles et nucléophiles dépendent de la configuration du groupe de sucre. L'analyse des orbitales moléculaires frontières montre que la contribution des différents groupements de sucres greffés à la molécule d'indigo est faible. L'analyse des spectres UV-VIS montre que la modification significative du spectre UV-VIS de l'indigo dépend du type de la configuration des substituants. Les résultats issus des calculs de solvation confirment que l'effet de solvant est indépendant de la nature des groupements greffés sur l'indigo. Nous avons aussi noté globalement que les valeurs calculées des déplacements chimiques de proton ^1H NMR pour nos composés sont en bon accord avec celles trouvées expérimentalement.

Références

- [1]: Gnuni Karapetyan, Kuheli Chakrabarty, Martin Hein, and Peter Langer, Synthesis and Bioactivity of Carbohydrate Derivatives of Indigo, Its Isomers and Heteroanalogues, *ChemMedChem* 2011, 6, 25–37.
- [2] :F. London, “The quantic theory of inter-atomic currents in aromatic combinations,” *J. Phys. Radium*, vol. 8, pp. 397-409, 1937.
- [3] : R. McWeeny, “Perturbation Theory for Fock-Dirac Density Matrix,” *Phys. Rev*, vol. 126, pp. 1028- 1034, 1962.
- [4] : R. Ditchfield, “Self-consistent perturbation theory of diamagnetism. 1. Gauge-invariant LCAO method for NMR chemical shifts,” *Mol. Phys*, vol. 27, pp. 789-807, 1974.
- [5] : K. Wolinski, J. F. Hilton, and P. Pulay, “Efficient Implementation of the Gauge-Independent Atomic Orbital Method for NMR Chemical Shift Calculations,” *J. Am. Chem. Soc*, vol. 112, pp. 8251-8260, 1990.
- [6] : R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* 23, 1833-1841 (1955); 16, 3428 (1962).
- [7] : K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu, *J. Chem. Phys.* 20 (1952) 722.
- [8] :M. Kurt, P. Chinna Babu, N. Sundaraganesan, M. Cinar, M. Karabacak, *Spectrochim. Acta A* 79 (2011)1162.
- [9] : S. Gunasekaran, R.A. Balaji, S. Kumeresan, G. Anand, S. Srinivasan, *Can. J. Anal. Sci. Spectrosc.* 53(2008) 149.
- [10] : D.L. Pavia, G.M. Lampman, G.S. Kriz, *Introduction to Spectroscopy*, Harcourt College Publishers, 2001.

- [11] : A. Teimouri, A.N. Chermahini, K. Taban, H.A. Dabbagh, *Spectrochim. Acta Part A* 72 (2009) 369.
- [12] : N.P.G. Roeges, *A Guide to the Complete Interpretation of Infrared Spectra of Organic Structures*, Wiley, New York, 1994.
- [13] : M. Barthes, G. De Nunzio, G. Riber, *Synth. Met.* 76 (1996) 337.
- [14] : I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley and Sons, New York, 1976. pp.527.
- [15] : T.S. Xavier, Naghmana Rashid, I. Hubert Joe, *Spectrochim. Acta Part A* 78 (2011) 319.
- [16] : O. Prasad, L. Sinha, N. Kumar, *J. At. Mol. Sci.* 1 (2010) 201.
- [17] : L. Jun-na, C. Zhi-rang, Y.J. Shen-Fang, *Zhejiang Univ. Sci.* 6B (2005)584.
- [18] : V.M. Geskin, C. Lambert, J.L. Bredas, *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003)15651.
- [19] : D. Sajan, H. Joe, V.S. Jayakumar, J. Zaleski, *J. Mol. Struct.* 785 (2006)43.
- [20] : C. Ravikumar, I.H. Joe, V.S. Jayakumar, *Chem. Phys. Lett.* 9 (2008)552.
- [21] : C. Castiglioni, M. Del Zoppo, G. Zerbi, *J. Raman Spectrosc.* 24 (1993)485.
- [22] : M. Tommasini, C. Castiglioni, M. Del Zoppo, G. Zerbi, *J. Mol. Struct.* 179 (1999) 480.
- [23] : J.S. Murray, K. Sen, *Molecular Electrostatic Potentials, Concepts and Applications*, Elsevier, Amsterdam, 1996.
- [24] : E. Scrocco, J. Tomasi, *Adv. Quantum Chem.* 11 (1978) 115.
- [25] : (a) J.M. Pad_eld, I.W. Kellaway, *J. Pharm. Sci.* 63 (1974) 143144; (b) M. Dracinsky,

P. Bour, *J. Chem. Theory Comput.* 6 (2010) 288299; (c) D.H. Williams, N.S. Bhacca,
Tetrahedron 21 (1965) 16411645.13

CONCLUSION GENERALE

Conclusion Générale

Le but de ce travail a été de procéder à l'étude théorique complète de l'indigo et de ses dérivés, les indigo glycosilés (Akashine A, α et β -L RAMNO-indigo, α -D-gluco-indigo et α -D-manno-indigo) qui ont parfois des activités contre certains cancers de la peau. Afin de calculer les propriétés de ces composés, nous avons d'abord étudié leurs structures, leurs paramètres géométriques, leurs énergies électroniques et leurs moments dipolaires. Les résultats concernant les grandeurs ont été représentés, analysés et discutés dans le chapitre quatre. Les structures obtenues ont ensuite fait l'objet d'une étude détaillée des propriétés électroniques et spectrales qui ont été représentés dans le cinquième chapitre. Nous nous sommes intéressés à l'étude des propriétés électroniques via les propriétés spectrales afin de comparer les résultats obtenus pour les isomères aux données expérimentales disponibles. IL nous à été possible pour mieux comprendre la disproportion de l'activité biologique de ces composés et ceci en s'intéressant surtout aux transferts de charges par l'analyse NBO. La théorie des orbitales frontières HOMO et LUMO et leur gap énergétique nous a permis l'identification des sites réactionnels vis-à-vis des attaques électrophiles et nucléophiles. Enfin, nous avons pu obtenir les énergies de transition par l'analyse des spectres UV-VIS, et ales déplacements chimiques par l'analyse des spectres RMN de proton .

Les principaux résultats obtenus par l'utilisation de la méthode de la densité fonctionnelle indépendante du temps (DFT) et la méthode de la densité fonctionnelle dépendante du temps TD-DFT, La fonctionnelle B3LYP et les bases 6-31+G(d,p), 6-311+G(2d,p) et cc-pVDZ, nous mènent à conclure :

Structuralement, pour les deux isomères α et β -L RAMNO-indigo, la configuration la plus stable est celle du β -L rhamno-indigo, elle représente les mêmes propriétés structurales que la molécule d'Akashine A qui a montré une activité biologique contre diverses types de cancer. En revanche, entre le α -D-gluco-indigo et le α -D-manno-indigo, les résultats obtenus ont montré que l'isomère α -D mano-indigo est plus stable que le α -D gluco-indigo. Cependant, les écarts énergétiques dans les deux cas n'étaient pas très importants. Nous devons signaler que le choix des paramètres de calcul y compris le choix des ensembles de bases atomiques fait partie des effets influençant les résultats obtenu. Le calcul du moment dipolaire donne plus

d'informations sur la stabilité des isomères. En utilisant le modèle de solvation C-PCM dans le solvant DMSO, l'effet de solvant a montré une relativité avec la stabilité des isomères, plus la configuration est stable plus l'effet est faible.

En terme de propriétés électroniques et d'après l'analyse NBO, les énergies d'interactions les plus importantes dans les isomères α et β -L rhamno-indigo, α -D-gluco-indigo et α -D-manno-indigo ainsi que l'akashine A, reflètent la conjugaison dans les cycles benzènes du groupement indigo. De même, les interactions de transfert de charges qui se produit entre l'orbitale liant (π) et l'orbitale antiliant (π^*) stabilisent les systèmes. Cependant, les interactions intramoléculaires dépendent de la configuration des groupes de sucre greffés à la molécule d'indigo. Les descripteurs de réactivité globaux ont montré que le greffage du groupement du sucre β -L-rhamnose augmente le caractère électrophile de la molécule d'indigo et donc induit un pouvoir électrophile plus important pour l'isomère β -L rhamno-indigo que pour l'isomère α -L rhamno-indigo. De même, le greffage du groupement du sucre α -D glucose augmente le caractère électrophile de la molécule d'indigo et donc engendre un pouvoir électrophile plus important pour l'isomère α -D gluco-indigo que pour l'isomère α -D mano-indigo. Nous sommes arrivés, en plus, à conclure d'après les descripteurs locaux de la réactivité, que les sites réactifs électrophiles et nucléophiles dépendent de la configuration des groupes de sucres greffés à la molécule d'indigo. L'analyse des orbitales moléculaires frontières montre que la contribution des différents groupements de sucres greffés à la molécule d'indigo est faible, et que les gaps énergétiques entre les orbitales HOMO et LUMO des deux isomères sont très importants, ceci signifie la stabilité des isomères.

Il a été montré aussi que les déplacements chimiques de proton pour les deux isomères α -L rhamno-indigo et β -L rhamno-indigo, de la molécule d'akashine A et de l'isomère α -D gluco-indigo calculés, ont reproduit correctement les résultats expérimentaux provenant de la littérature.

Il est intéressant aussi de noter que l'analyse des spectres UV-VIS a montré qu'à l'état gazeux, chacun des isomères α -L rhamno-indigo, β -L rhamno-indigo, α -D mano-indigo et α -D gluco-indigo induit une seule bande d'absorption qui correspond à un seul état de transition. C'est également le cas pour la molécule d'akashine A. Dans le solvant, les calculs C-PCM/TD-DFT pour tous les isomères, montrent que l'effet de solvant fournit un déplacement bathochromique/ hyperchromique important des λ_{\max} . Il a été aussi remarqué que la

modification significative du spectre UV-VIS de l'indigo dépend du type de la configuration des substituants et les résultats issus des calculs de solvation confirment que l'effet de solvant est indépendant de la nature des groupements greffés à l'indigo.

Enfin, il est judicieux de conclure que l'étude des propriétés structurales, électroniques et spectrales nous ont donné plus d'information et nous ont permis de répondre à certaines de nos interrogations concernant les différences d'activités biologiques de nos composés. Mais cette étude reste insuffisante. Ces résultats préliminaires devraient être complétés par des modélisations moléculaires plus complètes de toutes les molécules étudiées avec des sites ATP.

Structures et Propriétés des Carbohydrates Substitués

K.Adjir*, M. Sekkal-Rahal*

**L2MSM, Faculté des Sciences, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes,*

B.P. 89, 22000 Sidi Bel Abbes (Algeria).

Abstract

Indigo N-glycosides (blue sugars) are anti-proliferative compounds against several human cancers. In this work we investigate the properties of different types of glycosidic linkages α and β , in Akashine A, α et β -L RAMNO-indigo, α -D-gluco-indigo et α -D-manno-indigo molecules. Quantum chemical calculations with density functional theory (DFT), B3LYP functional and 6-311+G(2d,p), cc-pVDZ as basis sets were used. Structural studies were carried out in gas phase and in DMSO solvent. Gauge including atomic orbitals (GIAO) approach were used to calculate ^1H NMR chemical shifts in DMSO as solvent with the conductor polarizable continuum model (CPCM). Also, time dependent density functional theory (TD-DFT) was used to determine the electronic transitions and their nature within the molecules. The activity and the stabilization energy of various intra and intermolecular interactions were determined by NBO analysis. Moreover, the global and local reactivity descriptors were calculated to determine the reactive sites in the all conformers. The study shows that, the different glycosidic linkages have a significant influence on the molecular properties including biological activity

Key words: Inhibitory activity, DFT Method, NBO analysis, Indigo N-glycosides.

Résumé

Indigo N-glycosilés sont des composés antiprolifératifs contre certains cancers. Dans ce travail, nous étudions les propriétés des différent types de glycosidic greffage (α , β) dans les composés : Akashine A, α et β -L RAMNO-indigo, α -D-gluco-indigo et α -D-manno-indigo. Des calculs de chimie quantique avec la méthode de la densité fonctionnelle indépendante du temps (DFT) la fonctionnelle B3LYP et les bases 6-31+G(d,p), 6-311+G(2d,p) et cc-Pvdz ont été utilisées. Nous avons étudié leurs structures, leurs paramètres géométriques, leurs énergies électroniques dans la phase gazeuse et dans le solvant DMSO avec le model de solvation CPCM. Les déplacements chimiques des protons ont été obtenus par utilisation de la méthode GIAO dans le DMSO comme solvant. La méthode de la densité fonctionnelle dépendante du temps TD-DFT a été utilisée pour étudié les transitions électroniques entre les niveaux énergétiques. L'activité et l'énergie de stabilisation des différente interactions intra et intermoléculaires ont été déterminées par l'analyse NBO. En plus, les descripteurs globaux et locaux de la réactivité ont été calculés pour déterminer les principaux cites actifs au niveau de tous les molécules. Les études effectuées montrent que les différents types de glycosidic greffage ont des influences significatives sur les propriétés de nos molécules y compris les activités biologiques.

Mots clés : Activité inhibitrice, la méthode DFT, Analyse NBO, Indigo N-glycosilés

ملخص

النيلة الغليكوسيلاتي هي مركبات مضادة لتكاثر بعض أنواع السرطان. في هذا العمل درسنا خصائص أنواع مختلفة من التطعيم الغليكوسيلي (α, β) في المركبات التالية: الأكاشين أ، α -رامنوز النيلة، β -رامنوز النيلة، α -د غلوكوز النيلة و α -د مانوز النيلة. حسابات كيمياء الكم مع طريقة الكثافة الوظيفية المستقلة عن الوقت (B3LYP/DFT) ومجموعة القواعد 6-31+G(d,p), 6-311+G(2d,p) و cc-Pvdz قد استعملت. قمنا بدراسة البنية الهيكلية المعايير الهندسية والطاقة الإلكترونية في الوسط الغازي وفي مذيب DMSO. اخترنا نموذج اذابة PCM-C. تم الحصول على التنقلات الكيماوية للبروتونات باستخدام طريقة GIAO في DMSO كمذيب. استعملنا أيضا طريقة TD-DFT لدراسة التنقلات الإلكترونية بين مستويات الطاقة. دراسة مختلف التفاعلات على مستوى المركبات تمت عن طرق التحليل NBO. واصفات التفاعلية العامة و المحلية تم حسابها أيضا. الدراسات المنجزة بينت أن لمختلف التطعيمات الغليكوزية تأثير واضح على خصائص المركبات المدروسة بما فيه النشاط البيولوجي لهذه الأخيرة.

الكلمات المفتاحية: النشاط التثبيطي, طريقة DFT, التحليل NBO, النيلة الغليكوسيلاتي.